Hépatite C : antiviraux d'action directe disponibles en ville, quel est le rôle du pharmacien d'officine dans le dépistage et la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?

Alysson Lebesne

▶ **To cite this version:**

Alysson Lebesne. Hépatite C : antiviraux d'action directe disponibles en ville, quel est le rôle du pharmacien d'officine dans le dépistage et la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03328478

HAL Id: dumas-03328478

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03328478

Submitted on 30 Aug 2021

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2021

par

LEBESNE Alysson

Née le 22 / 01 / 1993 à Le Havre

Hépatite C : antiviraux d'action directe disponibles en ville, quel est le rôle du pharmacien d'officine dans le dépistage et la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?

Président du jury : Docteur GARGALA Gilles (MCU-PH, HDR)

Membres du jury : Docteur DONNADIEU Nathalie (Pharmacien hospitalier)

Docteur RIACHI Ghassan (PH)

Docteur THARASSE Christine (MCU)

Docteur INGER Fabienne (Pharmacien d'officine)

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation
Médicale Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine
d'urgenceMr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de
la reproductionMr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et
traitement de l'image Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et
de RéadaptationMr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie
obstétrique		
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	StatistiquesMme
Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et
économie de la santéMme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

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

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Table des matières

Liste des tableaux 16
Liste des figures 17
Liste des abréviations 18
Introduction 20
1. Le virus de l'hépatite C 22
1.1 Historique de la maladie 22
1.2 Caractéristiques virologiques 23
1.2.1 Classification du virus 23
1.2.2 Structure virale 23
1.2.3 Structure du génome 25
1.2.4 Fonctions des protéines virales 25
1.2.5 Cycle viral 27
1.3 Histoire naturelle de la maladie 30
1.3.1 Hépatite aiguë 30
1.3.2 Hépatite chronique 31
1.3.3 Manifestations extra-hépatiques du VHC 32
1.4 Modes de transmission de l'hépatite C 35
1.4.1 Transmission horizontale 35
1.4.2 Transmission verticale 36
1.5 Epidémiologie 37
1.6 Dépistage et diagnostic de l'infection par le VHC 39
1.6.1 Stratégie de dépistage actuelle de l'infection par le VHC en France 39
1.6.2 Dépistage universel 40
1.6.3 Méthodes d'analyses 41
1.6.4 Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) 43
1.6.5 Campagnes de dépistage et de prévention 46
2. Prévention du risque de transmission du VHC 47
2.1 Politique de réduction des risques chez les toxicomanes 47
2.2 Politique de réduction des risques chez les populations migrantes 49
2.3 Sécurisation des dons de sang et des médicaments dérivés du sang 51
2.4 Prévention du risque de transmission lors des soins et lors des actes de type tatouage, piercing, maquillage permanent. 52
3. Traitements et stratégie de prise en charge de l'hépatite C 53
3.1 Historique des traitements dans la lutte contre le VHC 53
3.2 Association interféron α et ribavirine 55
3.2.1 L'interféron α-pégylé 55
3.2.2 La Ribavirine 56
3.3 Antiviraux à action directe (AAD) 57
3.3.1 Généralités sur les antiviraux d'action directe 57
3.3.2 Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A 57
3.3.3 Les inhibiteurs de la protéine NS5A 58
3.3.4 Les inhibiteurs de la protéine NS5B 58
3.3.5 Spécialités 59
3.4 Stratégies de prise en charge de l'hépatite C 70
3.4.1 Prise en charge dans un parcours simplifié 71
3.4.2 Prise en charge dans le cadre d'un parcours spécialisé 73
3.4.3 Surveillance du patient après guérison 75
4. Etude sur la prise en charge de l'hépatite C à l'officine en Seine-Maritime 77
4.1 Méthodologie 77
4.2 Résultats 77

5. Discussion : rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C 93
5.1 Les atouts du pharmacien d'officine 93
5.2 Missions du pharmacien d'officine 95
5.3 Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention primaire 99
5.4 Place du pharmacien d'officine dans le dépistage 103
5.4.1 Informer les patients 104
5.4.2 Dépistage à l'aide de TROD en officine 105
5.5 Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation du traitement 107
5.5.1 Analyse pharmaceutique 107
5.5.2 Conseils nécessaires au bon usage des médicaments 109
5.5.3 Adhésion thérapeutique 111
5.5.4 Freins à la dispensation des AAD à l'officine 116
5.6 Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention tertiaire 120
5.7 Pluridisciplinarité 120
Conclusion 123

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fonctions des protéines virales du VHC 26
Tableau 2 : Classes thérapeutiques d'antiviraux à action directe 57
Tableau 3 : Renseignements administratifs des AAD disponibles sur le marché 59
Tableau 4 : Recommandations européennes pour le traitement de l'hépatite C sans génotypage..... 74
Tableau 5 : Recommandations européennes sur les traitements basés sur le génotype du VHC..... 75
Tableau 6 : Modalités de prise des AAD 109
Tableau 7 : Délai de rattrapage en cas de saut de prise ou de vomissements dans les heures suivant la prise 111

Liste des figures

Figure 1 : Arbre phylogénétique du VHC 23
Figure 2 : Particules de l'hépatite C observées au microscope électronique ... 24
Figure 3 : Particule de l'hépatite C observée au microscope électronique 24
Figure 4 : Génome et protéines du VHC 25
Figure 5 : Schéma du cycle viral du VHC dans les hépatocytes 28
Figure 6 : Evolutions possibles de l'hépatite C aiguë 30
Figure 7 : Evolutions possibles de l'hépatite C chronique 32
Figure 8 : Organigramme dépistage et diagnostic du VHC 42
Figure 9 : Composition du TROD OraQuick® 45
Figure 10 : Mode d'emploi du TROD TOYO® VHC 45
Figure 11 : Affiche diffusée dans la presse sur la campagne de dépistage « du bruit contre l'hépatite C » 46
Figure 12 : Cycle de réplication du VHC et cibles thérapeutiques potentielles 58
Figure 13 : Kit Stéribox2® 101
Figure 14 : Matériel contenu dans un kit Stéribox2® 101
Figure 15 : Précautions indispensables contenues dans un kit Stéribox2 102
Figure 16 : Mode d'emploi du Stéricup® inscrit dans un Stéribox2® 102
Figure 17 : Attitudes à adopter en cas de prise de risque inscrites dans un Stéribox2® 103

Liste des abréviations

- AAD : Antiviraux à Action Directe
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie
- ALAT : Alanine-Amino-Transférase
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- Apo : Apolipoprotéine
- ARN : Acide ribonucléique
- ASAT : Aspartate-Amino-Transférase
- AVK : Antagoniste de la Vitamine K
- BCRP : Breast Cancer Resistance Protein
- CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
- CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
- CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire
- CLAT : Centre de Lutte antituberculeuse
- CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé
- CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- CSP : Code de la Santé Publique
- CYP : Cytochrome P450
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DMP : Dossier Médical Partagé
- DP : Dossier Pharmaceutique
- EASL : European Association for the Study of the Liver (association européenne pour l'étude du foie)
- ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay (dosage immuno-enzymatique)
- ESP : Equipes de Soins Primaires
- GGT : gamma-glutamyl transférase
- HAS : Haute Autorité de Santé

- HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec un ou d'autres hommes
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- INR : International Normalized Ratio
- IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- IST : Infection Sexuellement Transmissible
- LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
- LNH : Lymphome Non Hodgkinien
- MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle
- NFS : Numération de Formule Sanguine
- NS : protéine Non Structurale
- OATP : Organic-Anion-Transporting Polypeptides (polypeptide transporteur d'anion organique)
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PASS : Permanence d'Accès aux Soins de Santé
- pH : potentiel Hydrogène
- P-gp : glycoprotéine-P
- PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RdRD : politique de Réduction des Risques et des Dommages
- RVS : Réponse Virale Soutenue
- SMR : Service Médical Rendu
- SpF : Santé publique France
- TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
- TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés
- UD : Usagers de Drogues
- UDI : Usagers de Drogue Injectable
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VHA : Virus de l'Hépatite A
- VHB : Virus de l'Hépatite B
- VHC : Virus de l'Hépatite C
- VLDL : Very Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de très faible densité)

Introduction

L'hépatite C est une maladie virale qui se transmet par le sang et dont la symptomatologie est dans la plupart des cas silencieuse pendant de nombreuses années. Les personnes infectées ne ressentent pas ou peu les symptômes, et découvrent leur maladie souvent à un stade avancé de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire pouvant entrainer le décès.

Dans le monde, 71 millions de personnes seraient atteintes d'hépatite C chronique et en 2016 près de 400 000 décès seraient imputés au Virus de l'Hépatite C (VHC). En 2015, 1,75 millions de nouvelles contaminations ont été découvertes. (1)

L'apparition des antiviraux à action directe a été un véritable tournant dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique. Ces traitements permettent de guérir les malades dans plus de 95% des cas. Ils sont de courte durée (de l'ordre de quelques semaines), et relativement bien tolérés. (1)

L'hépatite C représente un véritable enjeu de santé publique en raison de sa gravité, du nombre de personnes infectées et également à cause du coût de ses traitements.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé pour objectif l'éradication du virus de l'hépatite C dans le monde à l'horizon 2030. En France, l'objectif serait d'obtenir cette éradication pour 2025. (2) L'élimination est définie comme une diminution de 90% des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65%. Il faudrait traiter 80% des personnes infectées par le VHC dans le monde pour atteindre cet objectif. (1)

Afin d'éradiquer l'hépatite C, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) recommande plusieurs mesures : le traitement universel de toutes les personnes infectées par le VHC, mais également le dépistage universel de tous les adultes au moins une fois dans leur vie. Pour atteindre cet objectif, l'AFEF recommande notamment de simplifier le parcours de soin et de privilégier une prise en charge de proximité, dans laquelle le pharmacien a un rôle à jouer en tant que professionnel de santé. (2)

Dans cette optique d'éradication de la maladie, quel est le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C et dans son dépistage ?

Dans ce travail, nous allons dans un premier temps aborder les différentes caractéristiques du virus de l'hépatite C, ensuite les moyens mis en place concernant la prévention du risque de transmission du VHC, les traitements et stratégies de prise en charge, et enfin le rôle du pharmacien dans cette maladie.

1. Le virus de l'hépatite C

1.1 Historique de la maladie

La découverte de l'hépatite B (VHB), en 1968 par Baruch Blumberg, et de celle de l'hépatite A (VHA), en 1973 par Stephen Feinstone, ont permis de mettre en évidence l'existence d'une « hépatite non-A non-B » chez des patients transfusés. En effet, en 1975, l'équipe de Feinstone a démontré, à partir d'une cohorte de vingt-deux patients ayant une hépatite associée à la transfusion, qu'au moins une partie de ces hépatites répondait négatif à des tests de sérologie spécifiques du VHA et du VHB. Les auteurs arrivaient à la conclusion, qu'au moins un autre agent infectieux était responsable d'hépatites transmissibles par voie parentérale. Ces hépatites prirent alors le nom « hépatite non-A non-B ». (3)

En 1978, Alter et al. ont démontré que l'agent responsable de ces hépatites était transmissible en le transmettant à des chimpanzés. (4)

C'est seulement en 1989, grâce à des techniques de biologie moléculaire, que l'équipe de Michael Houghton a réussi à isoler le clone d'un nouveau virus responsable d'hépatite non-A non-B qui a été baptisé « virus de l'hépatite C ». Grâce à cette découverte, un premier test sérologique de dépistage a pu être développé permettant de sécuriser les dons de sang et démontrant l'ampleur de la propagation de la maladie. (5)

Les tests de détection des anticorps anti-VHC ont permis de mieux comprendre la maladie notamment son implication dans les carcinomes hépatocellulaires et dans d'autres maladies telles que des lymphomes, mais aussi de pouvoir évaluer les réponses virales aux traitements mis en place. En 2005, l'isolement de clones a permis le séquençage de l'ensemble du génome du VHC. De nouvelles approches thérapeutiques ont alors pu être développées grâce à cette découverte. (5,6)

1.2 Caractéristiques virologiques

1.2.1 Classification du virus

Le virus de l'hépatite C appartient au genre *Hepacivirus* de la famille des Flaviviridae. Ce genre a été créé spécialement pour lui et ses variants. La famille des Flaviviridae est également composée du genre *Flavivirus* dont l'un des composants est le virus de la fièvre jaune, du genre *Pestivirus* dont l'un des représentants est le virus de la diarrhée des bovins et du genre *Pegivirus*. (7,8) Le VHC est très variable, actuellement 8 génotypes différents du VHC et de nombreux sous-types ont été confirmés. (9)

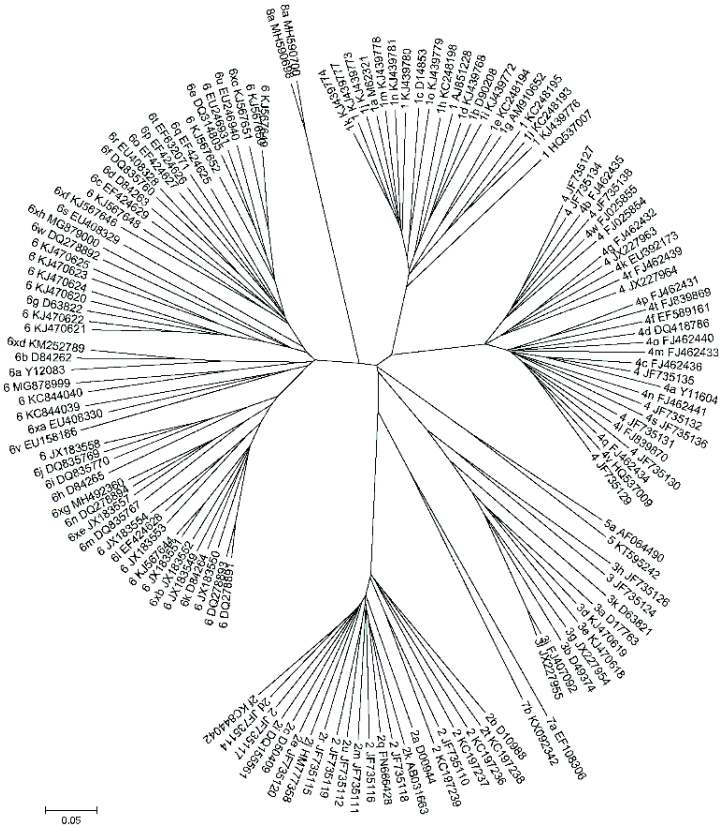

Figure 1 : Arbre phylogénétique du VHC d'après (9)

1.2.2 Structure virale

Le VHC est un virus qui n'a pu être visualisé en microscopie électronique qu'à partir de 2016 grâce à une équipe de l'Inserm de Tours. En effet, avant cette découverte, toutes les données concernant le VHC avaient été obtenues par biologie moléculaire. (10)

Le VHC est un virus enveloppé mesurant 40 à 100 nanomètres de diamètre. La particule virale contient une nucléocapside, qui apparait décentrée et qui contient l'ARN viral. Cette nucléocapside est entourée d'une monocouche de phospholipides. La particule virale contient également du cholestérol et des triglycérides. L'enveloppe extérieure, composée de phospholipides, est le lieu d'ancrage des glycoprotéines E1 et E2 qui sont organisées sous forme d'hétérodimères. Des apolipoprotéines dérivées de l'hôte, notamment ApoE, ApoB, et ApoC1, sont retrouvées en périphérie de la particule. La particule virale circule donc dans le sang sous forme de lipoviroparticule, avec une composition lipidique similaire aux VLDL, ce qui la rend difficilement observable au microscope. (11,12)

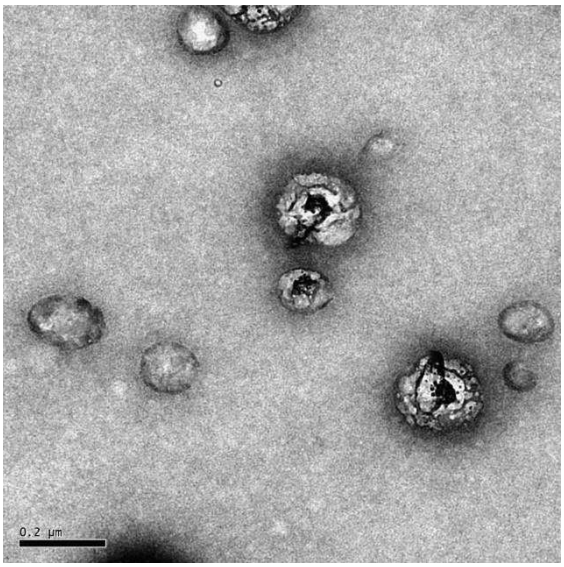

Figure 2 : Particules de l'hépatite C observées au microscope électronique d'après (13)

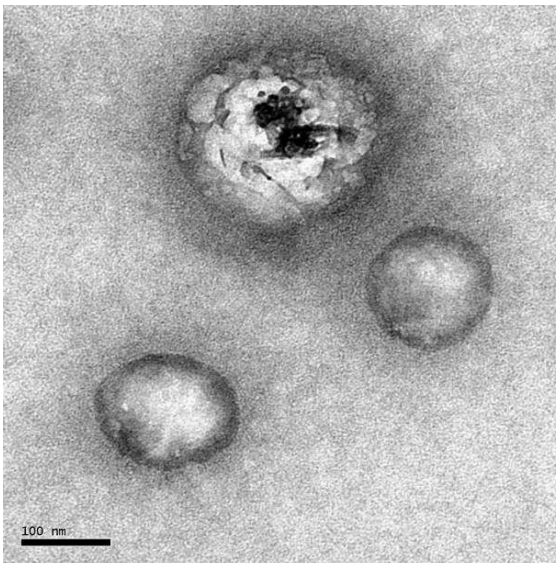

Figure 3 : Particule de l'hépatite C observée au microscope électronique d'après (14)

La variabilité de taille entre les virions est due au nombre de couches de lipides qui les composent. Cette composition lipidique aurait un rôle dans la morphologie et l'infectiosité du virus, ainsi que dans la protection des glycoprotéines d'enveloppes vis-à-vis de la réponse immunitaire de l'hôte. (10,15)

1.2.3 Structure du génome

Le génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin linéaire de polarité positive composée d'environ 9,6 kb. Il comprend un cadre de lecture ouvert unique entouré de deux régions non codantes qui ont un rôle dans la traduction et dans la réplication de l'ARN viral. La traduction du cadre de lecture ouvert va donner une polyprotéine unique d'environ 3000 acides aminés. (7,16)

1.2.4 Fonctions des protéines virales

La polyprotéine obtenue par la traduction du cadre de lecture est le précurseur des protéines virales structurales (protéine de capside C et les glycoprotéines E1 et E2) et non-structurales (viroporine p7, non-structurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). (7,16)

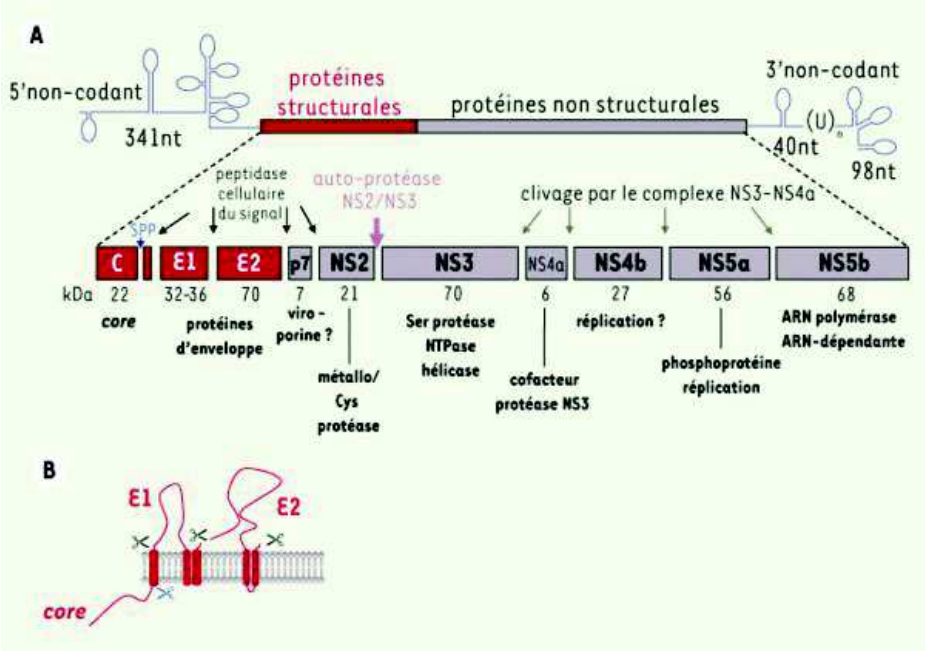

Figure 4 : Génome et protéines du VHC d'après (16)

Les protéines virales peuvent jouer un rôle, plus ou moins essentiel, dans plusieurs étapes du cycle. Les rôles des différentes protéines sont cités dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Fonctions des protéines virales du VHC

Protéines virales	Rôles
Protéine de capside C	Rôle majeur dans l'assemblage des particules virales : interagit avec le génome viral et permet la formation de la capside. (17)
Glycoprotéines E1 et E2	Rôle dans l'entrée de la particule virale dans la cellule et dans l'assemblage du VHC. (18)
p7	Rôle dans l'entrée du VHC dans la cellule et dans l'assemblage de la capside et de l'enveloppe membranaire. (19)
NS2	Rôle dans la réplication du génome virale grâce à sa fonction d'autoprotéase qui permet de cliver la jonction NS2-NS3. Permet de coordonner l'assemblage du VHC en recrutant les protéines d'enveloppe du VHC vers les sites d'assemblage. (20,21)
NS3	L'activité protéase NS3 aidée par son cofacteur NS4A est responsable du clivage de la polyprotéine en protéines non structurelles. L'activité hélicase joue un rôle dans la réplication virale (20,22)
NS4A	Cofacteur de NS3 pour former le complexe NS3/4A : rôle dans le clivage de la polyprotéine en protéines non structurelles, permet d'ancrer le complexe de réplication à la membrane cellulaire et participe au transfert des génomes viraux vers les sites d'assemblage. (20,22)
NS4B	Initierait le réarrangement membranaire nécessaire à la réplication du génome viral. (23)
NS5A	Rôles dans la production, l'entretien du complexe de réplication, et dans l'assemblage de particules infectieuses en participant au transfert des génomes viraux vers les sites d'assemblage. (20)
NS5B	Correspond à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral, elle représente l'enzyme clé de la synthèse du brin d'ARN. (23)

1.2.5 Cycle viral

Le cycle de réplication du virus de l'hépatite C est un processus complexe faisant intervenir de nombreux médiateurs d'origine virale ou cellulaire. Le VHC n'est pas capable de synthétiser de l'ADN et ne peut donc pas s'intégrer au génome de l'hôte. La production virale est de 10^{12} virions par jour. La réplication virale est rapide : en trois jours, l'ensemble de la charge virale serait renouvelé. De nombreuses recherches ont été effectuées, afin de le caractériser entièrement, mais pendant de nombreuses années, l'absence de système de culture cellulaire a été un frein à l'étude du cycle de réplication viral du VHC. (7,24)

L'entrée du VHC dans la cellule est un processus complexe, qui impliquerait une cascade d'interactions entre de nombreux facteurs. La particule virale est transportée par la circulation sanguine jusqu'à la membrane basolatérale de l'hépatocyte où elle est initialement capturée par l'HSPG (héparane sulfate protéoglycane) et par le récepteur aux LDL (Low Density Lipoprotein) grâce à leurs interactions avec des apolipoprotéines, notamment ApoE, présentes sur la particule virale. (15,25)

L'interaction de la glycoprotéine d'enveloppe E2 avec le récepteur SR-BI (receptor scavenger classe B type 1) permettrait un changement de conformation de E2, et initierait la liaison de CD81 avec E2. Cette interaction CD81-E2 provoquerait le déclenchement de voies de transduction du signal, entrainant la migration latérale de la particule virale vers une jonction serrée. La liaison CD81-E2 permettrait également un changement de conformation de l'hétérodimère E1E2. Il y aurait alors interaction entre le complexe E1E2 et deux protéines de jonctions serrées, la claudine-1 et l'occludine, qui seraient essentielles pour l'induction de l'endocytose. (18,25)

Après l'attachement et le déplacement au niveau d'une jonction serrée, la particule virale va pouvoir rentrer dans la cellule par endocytose médiée par la clathrine. Une étape d'acidification endosomale est nécessaire pour entrainer des changements conformationnels dans les protéines de fusion permettant la

fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale. Le génome viral va alors pouvoir être libéré dans le cytoplasme. (25)

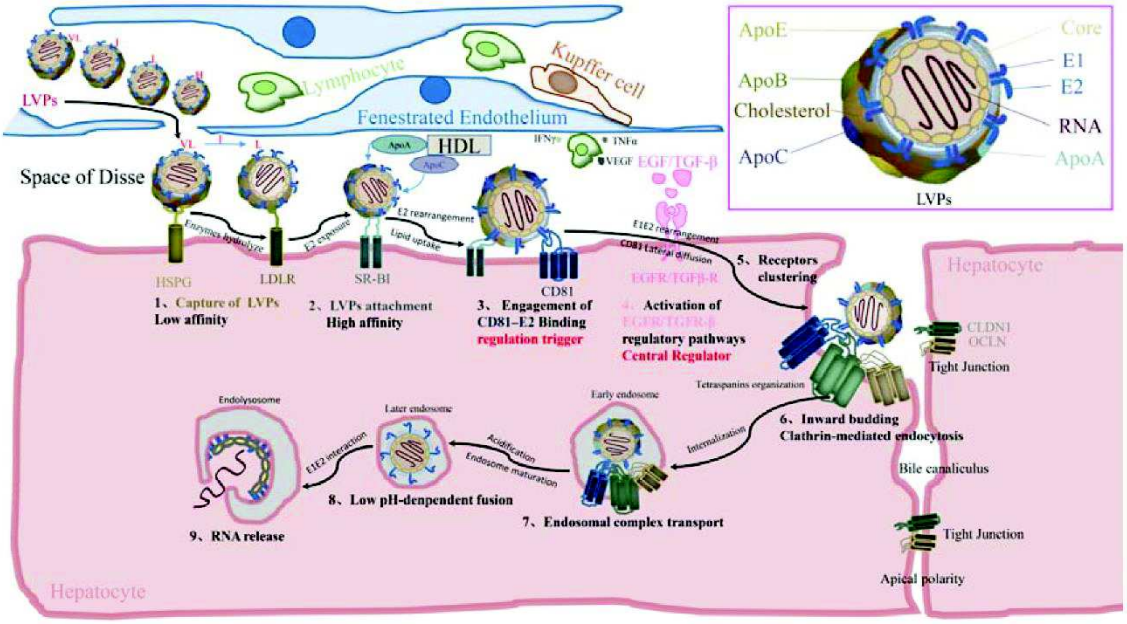

Figure 5 : Schéma du cycle viral du VHC dans les hépatocytes d'après (25)

Dans le cytoplasme, l'ARN va être traduit en une polyprotéine unique qui sera ensuite clivée par des protéases virales et cellulaires pour la formation des protéines structurales (core, E1, E2) et des protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B). Ces protéines sont nécessaires pour la réplication et pour la formation des particules virales. (7)

La réplication du génome implique tout d'abord un réarrangement des membranes intracellulaires pour former un réseau membranaire. Ce réseau contient l'intégralité du complexe de réplication du virus qui est composé des protéines non structurales NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B et de facteurs cellulaires. Il apporte une protection lors de la réplication vis-à-vis des protéases et nucléases cellulaires. Les protéines NS4B et NS5A seraient impliquées dans la biogenèse et la maintenance de ces réseaux membranaires. (23)

Dans le complexe de réplication, la protéine NS5B, qui est l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral, aidée par la protéine NS3 (hélicase et protéase), va permettre la synthèse d'un brin d'ARN, de polarité négative, complémentaire du génome viral. La protéine NS4A est un cofacteur de la protéine NS3 lui permettant de s'ancrer à la membrane. Ce brin de polarité négative va ensuite servir de matrice pour la formation excessive de nouveaux brins d'ARN de polarité positive qui vont ensuite être traduits et répliqués ou encapsidés pour la formation de nouvelles particules virales. De nombreuses autres protéines et microARN (miR-122) seraient aussi impliqués dans la réplication du VHC. (26)

L'assemblage s'effectue au niveau d'un site spécifique situé à proximité des gouttelettes lipidiques cytosoliques où les protéines de capside se sont regroupées au préalable. L'interaction des protéines de capside avec les gouttelettes lipidiques serait essentielle pour le recrutement des protéines virales au niveau du site d'assemblage. Le génome viral va être transporté vers les protéines de capside notamment grâce à l'intervention de la protéine NS5A qui aurait un rôle essentiel dans ce transfert. (27,28)

Les protéines de capside vont s'assembler pour former une nucléocapside entourant le génome viral. Les particules vont ensuite bourgeonner dans la lumière du réticulum endoplasmique et acquérir l'enveloppe phospholipidique et les glycoprotéines hétérodimériques E1E2. L'interaction ApoE avec E1-E2 est nécessaire pour une étape après l'enveloppement et avant la libération. (27)

La dernière étape de la morphogenèse du VHC implique la voie de sécrétion des VLDL de l'hôte au cours de laquelle les virions du VHC s'associent aux VLDL ou à leurs composants pour former des lipoviroparticules avant leur libération. De nombreuses protéines impliquées dans la voie de biogenèse des VLDL semblent avoir un rôle dans le cycle de réplication virale, notamment ApoE qui a un rôle essentiel dans l'entrée et l'assemblage du virus. De nombreux autres facteurs hôtes interviendraient dans l'assemblage du VHC. (15,27)

Le VHC peut également se transmettre entre cellules. Lors d'une infection chronique, le virus présent dans un hépatocyte infecté peut migrer vers un hépatocyte naïf. Ce passage de cellule à cellule permet la persistance de l'infection malgré la présence d'anticorps anti-VHC ou d'immunoglobulines. Une étude a démontré que cette méthode de dissémination serait responsable d'une résistance aux traitements. (25)

Le VHC a été retrouvé dans des tissus autres que le foie entrainant des manifestations extra-hépatiques. Ces manifestations seront abordées par la suite. (29)

1.3 Histoire naturelle de la maladie

1.3.1 Hépatite aiguë

La période d'incubation de l'hépatite C est de deux semaines à six mois. L'hépatite aiguë est dans la plupart des cas asymptomatique ou paucisymptomatique. Les symptômes pouvant être rencontrés sont de l'asthénie, de la fièvre, des nausées, une anorexie, des douleurs abdominales, des urines foncées ou encore un ictère. Les cas d'hépatite fulminante sont exceptionnels. La principale complication est le passage à la chronicité. En effet dans 70% des cas, l'hépatite aiguë va se chroniciser. Dans 30% des cas, le système immunitaire du malade réussit à se débarrasser du virus et permet la guérison. La guérison est affirmée par l'absence de détection du virus dans le sang au-delà de 6 mois après l'infection aiguë et la présence d'anticorps anti-VHC. (1,30)

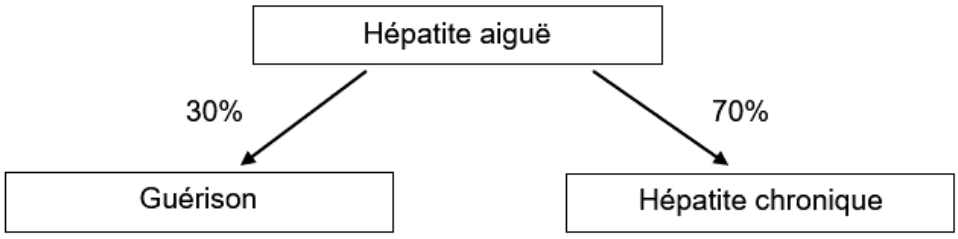

Figure 6 : Evolutions possibles de l'hépatite C aiguë

1.3.2 Hépatite chronique

Le virus de l'hépatite C n'a pas d'effet cytopathogène direct sur l'hépatocyte. C'est la réaction immunitaire de l'hôte qui entraine la cytolyse des hépatocytes, se caractérisant par l'apparition de lésions nécro-inflammatoires, d'un tissu cicatriciel fibreux qui se traduit, au fur et à mesure du temps, par une fibrose du foie. Le développement de la maladie est silencieux, et dans 20% des cas, la fibrose évolue en cirrhose en plusieurs décennies. (30)

Les facteurs de risque favorisant la progression de la fibrose en cirrhose sont l'âge au moment de la contamination (patients âgés de plus de 40 ans), le sexe masculin, la présence de comorbidités (maladie hépatique préexistante, un syndrome métabolique : l'obésité, le diabète de type 2 même au stade de résistance à l'insuline), la co-infection par le VHB ou le VIH, la consommation d'alcool, de cannabis ou de tabac, le génotype viral (progression plus rapide avec le génotype de type 3 et moins rapide avec le génotype 1), des facteurs génétiques de l'hôte ou encore la prise de traitements immunosuppresseurs. (24,30–32)

Le risque de décompensation de la cirrhose augmente de 3 à 6% par an, se caractérisant par une hypertension portale et/ou par une insuffisance hépatocellulaire. L'hypertension portale entraine des varices gastro-œsophagiennes avec un risque d'hémorragie variqueuse, et de formation d'ascite. L'insuffisance hépatocellulaire peut être responsable de troubles de la coagulation, d'ictère et d'encéphalopathie hépatique. Dans l'année suivant la cirrhose décompensée, le risque de mortalité est compris entre 15 et 20%. (30)

Le risque d'évolution de la cirrhose vers le carcinome hépatocellulaire (CHC) augmente de 3 à 8% par an. Le cancer du foie est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde chez l'homme, et le quatrième en terme de mortalité par cancer. Environ un tiers des cancers de foie serait dû au VHC. L'apparition d'un CHC au stade de fibrose chez un patient atteint du VHC est très rare, c'est surtout quand le foie est au stade cirrhotique que le risque de développer un CHC est augmenté. (33)

Le risque de développer un CHC chez les patients infectés par le VHC est augmenté par les mêmes facteurs de risque d'évolution de la fibrose en cirrhose. Le tabagisme augmenterait également le risque de développement d'un CHC chez les patients atteints d'hépatite C chronique. (34)

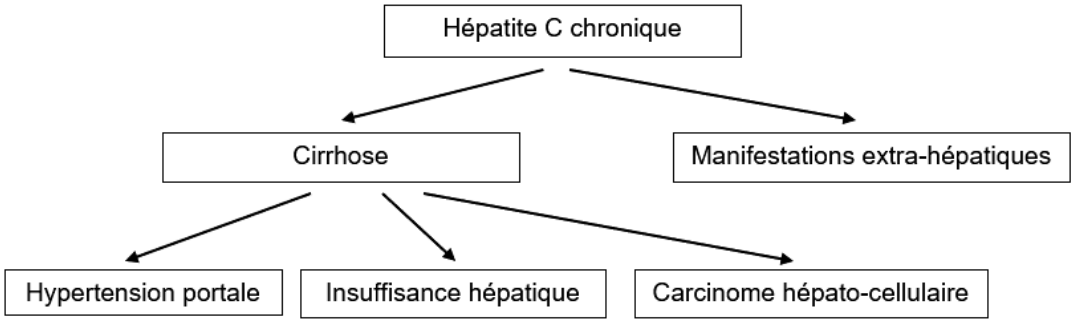

Figure 7 : Evolutions possibles de l'hépatite C chronique

1.3.3 Manifestations extra-hépatiques du VHC

L'hépatite C est une maladie systémique. En plus de l'atteinte hépatique, elle entraine également de nombreuses autres manifestations qui peuvent aller jusqu'à des maladies immunologiques très graves. En effet, 74% des personnes atteintes d'hépatite C chronique développeraient au moins une de ces manifestations extra-hépatiques. Elles seraient soit d'origine immunologique, soit liées à l'inflammation induite par l'hépatite C chronique. Elles entrainent un impact important sur la qualité de vie des patients notamment à cause de la fatigue associée à l'infection par le VHC. (35,36)

Des troubles métaboliques, tels qu'une insulinorésistance et le développement d'un diabète de type 2 ont été associés à l'hépatite C chronique. De plus, l'insulinorésistance associée au VHC aurait un rôle délétère en favorisant la progression de la fibrose hépatique, la résistance au traitement antiviral et le développement d'un carcinome hépato-cellulaire. (36,37)

Au niveau cardiovasculaire, l'infection par le VHC est associée à une augmentation du risque de développement de pathologies cardiovasculaires et vasculo-cérébrales, ainsi qu'à un risque accru de mortalité liée à ces pathologies. Le VHC est également associé à un développement précoce d'athérosclérose carotidienne. (38)

De nombreuses études ont mis en évidence que l'infection chronique par le VHC entrainait un risque accru de développement de lymphome non-hodgkinien (LNH) par rapport à la population générale. De plus, le traitement par antiviraux à action directe a entrainé des résultats prometteurs dans le LNH à cellules B chez les patients infectés par le VHC. (39)

Une des maladies les plus souvent associées à l'hépatite C chronique est la cryoglobulinémie mixte. En effet, dans 80% des cas, cette pathologie est liée à une infection par le VHC. Elle peut entrainer une asthénie, une atteinte cutanée (purpura vasculaire, ulcères cutanés, phénomène de Raynaud, acrocyanose), des arthralgies (notamment au niveau des mains, genoux, chevilles et des coudes), parfois une arthrite, une atteinte rénale, une neuropathie périphérique ou rarement une cardiomyopathie ou une ischémie digestive. La cryoglobulinémie mixte peut conduire au décès du patient. (40)

De nombreuses manifestations neuropsychiatriques ont été retrouvées chez les personnes contaminées par le VHC. Les personnes infectées par le VHC ont plus de risque de développer une maladie mentale ou une toxicomanie, non liées ni à des comportements à risque ni à des troubles mentaux préexistants. La prévalence du syndrome dépressif est plus élevée chez les patients infectés (59%) que dans la population générale (21%). Les patients souffrent de troubles du sommeil, d'asthénie et de troubles de l'humeur. Des troubles cognitifs ont également été retrouvés chez ces patients. Toutes ces manifestations participent à la diminution de la qualité de vie des personnes contaminées par le VHC. (41)

Des dysthyroïdies ont été retrouvées couramment, tels qu'une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie. Ces manifestations ont été découvertes chez des patients atteints d'hépatite C chronique, mais qui n'étaient pas sous traitement, ce qui sous-entend que ces troubles thyroïdiens ne sont pas exclusivement liés aux traitements. (36)

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients infectés par le VHC est supérieure à celle des patients non infectés. Des études ont estimé que les patients infectés par le VHC ont 40% de plus de risque de développer une insuffisance rénale terminale par rapport à la population générale. Une des manifestations les plus courantes est la glomérulonéphrite membranoprolifération. (36)

Une fibrose pulmonaire idiopathique a été associée au VHC lors de plusieurs études. Elle se manifeste par une dyspnée à l'effort et une toux non productive. Les facteurs de risque associés sont le tabagisme, l'âge et la présence d'une cirrhose. (36)

De nombreux troubles cutanées ont été retrouvés chez les patients infectés par le VHC. Une étude a estimé que 17% des malades atteints du VHC présentaient des troubles dermatologiques. Ces manifestations cutanées peuvent être un purpura, un phénomène de Raynaud, une porphyrie cutanée tardive, un lichen plan, un érythème polymorphe et un prurit, parfois un psoriasis et une sarcoïdose. (42)

Des troubles oculaires sont corrélés à l'infection par le VHC. Les plus courants sont la sécheresse oculaire et la rétinopathie ischémique. Des manifestations plus rares peuvent être retrouvées tel que l'ulcère de Mooren. Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être également retrouvé chez ces patients. Il s'agit d'un syndrome sec qui entraine une xérophtalmie et une xérostomie. (36)

1.4 Modes de transmission de l'hépatite C

La transmission du virus de l'hépatite C se fait par voie sanguine par contact direct entre le sang d'une personne contaminée avec le sang d'une personne saine ou par l'intermédiaire d'un vecteur (objet souillé). (1)

1.4.1 Transmission horizontale

La contamination se fait généralement lors de la consommation de drogues par voies intra-veineuse ou intra-nasale avec du matériel partagé (seringue, cuillère, filtre, eau, coton) entre plusieurs personnes. Elle peut également se faire lors de transfusion sanguine ou avec des produits dérivés du sang. Il est également possible d'être contaminé lors de l'utilisation de matériel médical souillé ou réutilisé et mal stérilisé, notamment les aiguilles, les seringues ou encore les endoscopes mal décontaminés. (1,24,43)

Le risque de transmission sexuelle est faible (0,07% par an) chez les couples hétérosexuels monogames. Cependant, ce risque peut être augmenté en cas d'exposition au sang (rapports traumatiques, rapports sexuels sans utilisation de préservatifs lors des menstruations) et en cas de co-infection avec le VIH. (24)

Depuis les années 2000, une augmentation de la transmission du VHC par voie sexuelle a été observée chez les hommes homosexuels (HSH) contaminés par le VIH ou prenant un traitement prophylactique en prévention d'une infection par le VIH. De plus, des pratiques à risques augmentent d'autant plus le risque de transmission chez cette population : multi-partenariat sexuel, rapports traumatiques sans utilisation de préservatifs, chemsex (consommation de drogues avant ou pendant un rapport sexuel) dont le slam (injections locales de drogues dans un contexte sexuel HSH), augmentent le risque d'infection par le VHC. (44,45)

La transmission du VHC est possible lors de toute effraction cutanée avec du matériel souillé (non à usage unique, mal ou non stérilisé), notamment lors d'un tatouage, d'un piercing, d'un traitement par acupuncture ou par mésothérapie, quand ils sont effectués dans de mauvaises conditions. (46) Le passage du virus peut se faire directement par le sang présent sur les aiguilles ou sur le reste du matériel quand ils ne sont pas à usage unique ou stérilisés, mais également quand les surfaces sont souillées par un client précédent ou par le tatoueur lui-même. De plus, l'encre peut être contaminée si le récipient la contenant a été utilisé précédemment avec un autre client. Le risque est d'autant plus important en milieu carcéral. (47)

Le risque de transmission du VHC lors d'un accident d'exposition au sang (AES) est faible, de 1 à 3% lorsqu'il s'agit d'une piqure (notamment profonde avec une aiguille creuse ayant servi à un geste invasif), et de 0,1 à 0,3% en cas de contact avec des muqueuses ou une peau lésée. (48)

1.4.2 Transmission verticale

La transmission de la mère à l'enfant est rare (de l'ordre de 5%). Elle se fait uniquement en cas d'ARN positif chez la mère et la plupart du temps lors de l'accouchement. La co-infection VHC/VIH multiplie par trois le risque de transmission du VHC. De plus, cette co-infection diminuerait la réponse aux traitements antirétroviraux pour le traitement du VIH en fin de grossesse (notamment chez les femmes ayant commencé le traitement pendant la grossesse). Le VHC serait associé à un risque plus élevé de développement de complications obstétricales (cholestase gravidique, accouchements prématurés). Le dépistage systématique du VHC est recommandé chez toutes les femmes enceintes. Tous les enfants nés de femmes infectées par le VHC doivent être dépistés dix-huit mois après la naissance. L'allaitement n'est pas un facteur de risque de transmission du virus, toutefois il est préférable de s'abstenir si les mamelons saignent. (49,50)

1.5 Epidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence de l'hépatite C chronique, dans le monde, est estimée à 71 millions de personnes. En 2015, 402 000 décès seraient dus au VHC (un tiers lié à un CHC, et deux tiers liés à une cirrhose ou à une maladie du foie en phase terminale). En 2015, dans le monde, l'incidence du VHC a été estimée à 1,75 million de nouvelles contaminations et 2,3 millions de personnes seraient coinfectées avec le VIH. Les pays en voie de développement sont plus touchés que les pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord. La contamination dans les pays en voie de développement se fait surtout lors de l'utilisation de matériel d'injection non stérile et de transfusion sanguine non testée. (51)

En France, plusieurs études, réalisées dans les services spécialisés ou chez les donneurs de sang ont permis de connaître la répartition des génotypes. Le génotype 1 est majoritaire (57 à 61), vient ensuite le génotype 3 (19 à 21%), le génotype 2 (9 à 12%), le génotype 4 (9%), le génotype 5 (2 à 3%) et le génotype 6 (<1%). (24)

En France, les données épidémiologiques comportent un degré d'incertitude important car l'infection par le virus de l'hépatite C n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Cependant, on estime que la prévalence de l'hépatite C chronique en France est plus faible que dans le monde. Dans la population française en 2011, elle a été estimée à 0,42%, ce qui correspond environ à 193 000 personnes, grâce à une étude de modélisation. En 2014, le nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique a été estimé à environ 75 000, représentant presque 40% des personnes infectées. En 2016, ce nombre serait passé à 26 000 personnes. En 2016, selon l'enquête Baromètre de Santé publique France (SpF), la prévalence de l'hépatite C chronique (chez les personnes de 18 à 75 ans) a été estimée à 0,30%, ce qui correspond à environ 135 000 personnes atteintes du VHC de manière chronique en France métropolitaine, dont 81% de ces personnes connaissaient leur statut. Toutefois, dans cette enquête, les patients marginalisés, qui sont les plus

susceptibles d'être infectés, ont été sous représentés ce qui impliquerait que la prévalence serait en réalité plus importante. (52)

En mars 2018, le nombre de personnes infectées par le VHC serait de 115 000 personnes. Le nombre de nouvelles infections par le VHC en France, selon une estimation de 2019 de SpF, serait estimé à environ 5500 cas, dont 80% chez les usagers de drogues. (53)

L'étude Coquelicot, réalisée de 2011 à 2013, a estimé que la prévalence chez les usagers de drogues injecteurs (UDI) est passée de 74% en 2004 à 64% en 2011. Concernant l'ensemble de la population des usagers de drogues, la prévalence de l'infection par le VHC a été estimée à 44% en 2011. (53)

L'étude PREVAGAY, réalisée en 2015, estime une prévalence de l'infection par le VHC à 0,7% chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Elle peut aller jusqu'à 3,0% s'il y a co-infection par le VIH. (53)

Selon SpF, sur la période de 2014 à 2016, la prévalence du VHC chez des nouveaux donneurs de sang est de 3,1 pour 10 000 nouveaux donneurs. (53)

L'étude PREVACAR, réalisée en France, en 2010, a estimé à 4,8% la prévalence des anticorps anti-VHC, dont 2,5% présentaient une hépatite C chronique (ARN du VHC positif) en milieu carcéral. (54)

La prévalence estimée du VHC chez les migrants venant de zones à forte prévalence varie entre 0,6% à 3% en fonction des études (études AFROBAROMETRE et PRECAVIR). (53)

1.6 Dépistage et diagnostic de l'infection par le VHC

Un renforcement du dépistage est un point essentiel afin de pouvoir traiter le maximum de personne dans le but d'éradiquer le virus de l'hépatite C dans le monde. (2)

1.6.1 Stratégie de dépistage actuelle de l'infection par le VHC en France

Actuellement, en France, la stratégie de dépistage de l'infection par le VHC recommandée consiste à cibler les personnes ayant des facteurs de risque de contamination :

- Personnes ayant eu avant 1992 une transfusion (intervention chirurgicale lourde, séjour en réanimation, accouchement difficile, hémorragie digestive, soins à la naissance en néonatologie ou en pédiatrie (grand prématuré, exsanguino-transfusion), greffe de tissu, cellules ou organe
- Patients hémodialysés
- Personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou intra-nasale
- Enfants nés de mères séropositives pour le VHC
- Partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite C chronique
- Hommes ayant eu des rapports sexuels avec des hommes (HSH)
- Membres de l'entourage familial des personnes atteintes du VHC
- Personnes incarcérées ou l'ayant été
- Personnes ayant eu un tatouage ou un piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, réalisés en l'absence de matériel à usage unique ou personnel
- Personnes originaires ou ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence du VHC
- Patients ayant un taux d'alanine transaminase (ALAT) supérieur à la normale sans cause connue
- Patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB
- Professionnels de santé en cas d'exposition au sang. (46)

1.6.2 Dépistage universel

Afin d'obtenir une éradication de l'hépatite C à l'horizon 2025, une des mesures recommandées par l'AFEF est axée sur le dépistage universel de la population. En décembre 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) concluait que la stratégie de dépistage ciblant les facteurs de risques présentait des limites et contribuait à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection par le VHC. En effet, chez 20 à 30% des sujets infectés, aucun facteur de risque n'a été identifié à l'interrogatoire. (2,55)

Pour éviter la persistance d'une épidémie cachée, l'AFEF recommande le dépistage du VHC chez chaque adulte au moins une fois dans sa vie. L'enjeu du dépistage universel permettrait de dépister les personnes infectées qui ignorent avoir pris un risque au cours de leur vie. Ce dépistage devra être combiné avec celui du VIH et du VHB afin de pouvoir orienter plus rapidement le patient vers un spécialiste. (2)

Toutefois, pour le moment, la stratégie de dépistage universel n'est pas d'actualité en France mais elle est fortement étudiée. La HAS, en 2019, a émis un avis défavorable pour le dépistage universel de l'hépatite C. Cet avis est basé sur les résultats de l'enquête Barotest qui a estimé que 80% des patients seraient au courant de leur infection par le VHC. (53) Cependant, cette étude, avait pour objectif premier d'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité des kits d'auto-test, et si la participation était suffisamment élevée d'estimer la prévalence des infections par le VHB, VHC et le VIH dans la population générale. Seul 39% (6945 réponses) des sujets sollicités ont pu être inclus dans l'étude. De nombreux biais (nécessité d'avoir une couverture sociale, entretien téléphonique et envoi de kit d'auto-prélèvement dans de bonnes conditions), ont été mis en évidence. Les résultats, au vu de l'exclusion d'une partie de la population, ne peuvent être appliqués en population générale. La prévalence de l'infection du VHC en population générale serait sous-estimée et le pourcentage de personne au courant de leur infection serait probablement surévalué. (56)

Une étude réalisée, en 2018, a étudié le rapport coût-efficacité d'une stratégie de dépistage universel de l'hépatite C par rapport à un dépistage ciblé en France. Les résultats obtenus démontrent que cette stratégie serait coût-efficace, si les personnes diagnostiquées positivement au VHC étaient traitées rapidement après le diagnostic. Cela permettrait de diagnostiquer la maladie plus précocement, et à des stades moins avancés, permettant ainsi de diminuer la morbi-mortalité liée à cette maladie. Cette stratégie assurerait aux patients atteints d'hépatite C une meilleure qualité de vie et une meilleure espérance de vie. (57)

Une étude, menée aux Etats-Unis, en 2018, a également mis en évidence que le dépistage universel était rentable par rapport à un dépistage de cohorte, lorsque la prévalence de l'hépatite C est supérieure à 0,07%, ce qui est le cas en France (0,3%). (58)

Ces études confirment la position de l'AFEF sur l'importance du dépistage universel dans l'optique d'éradication de l'hépatite C. Pour que le dépistage universel puisse être effectif, toutes les techniques doivent être remboursées à 100% par la sécurité sociale. Pour réaliser ces dépistages, l'ensemble des professionnels de santé, dont le pharmacien d'officine, doit pouvoir participer à la stratégie de dépistage. (2)

1.6.3 Méthodes d'analyses

Plusieurs méthodes d'analyses peuvent être utilisées afin de dépister le VHC. La recherche d'anticorps anti-VHC peut se faire par :

- Sérologie avec recherche des anticorps dans le sérum par un test immuno-enzymatique (ELISA) sur un prélèvement sanguin veineux effectué en laboratoire d'analyse médicale
- TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostic) par prélèvement d'une goutte de sang ou de liquide craviculaire. (46)

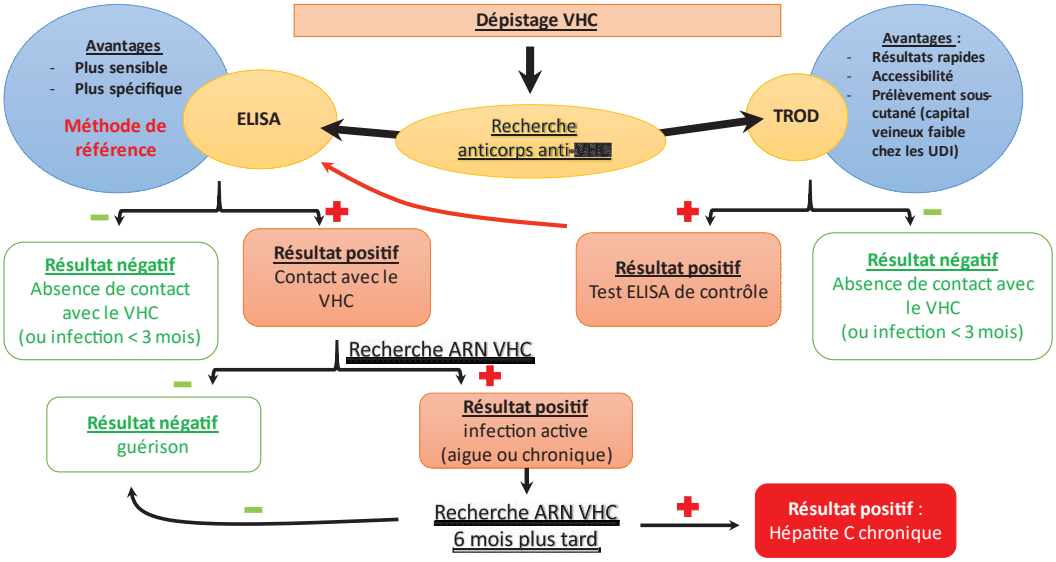

Figure 8 : Organigramme dépistage et diagnostic du VHC

Selon la HAS en 2019, la méthode recommandée pour le dépistage du VHC est la recherche d'anticorps anti-VHC dans le sérum par un test immuno-enzymatique (ELISA) sur un prélèvement sanguin veineux. Un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) peut être utilisé mais ceux actuellement sur le marché sont moins sensibles et moins spécifiques que le test par sérologie, qui reste donc la méthode de référence. (46,59)

Si le résultat de la sérologie anti-VHC, ou du TROD, est négatif cela signifie qu'il n'y a pas eu de contact avec le VHC. Il faut toutefois noter qu'un résultat négatif est possible si l'infection est récente et que la séroconversion n'a pas encore eu lieu. Dans ce cas, il faut refaire une sérologie ou un TROD trois mois après. La recherche des anticorps peut également être négative chez les patients atteints d'immunodépression sévère, il faut alors rechercher la présence d'ARN viral dans le sang. (46)

Si le résultat de la sérologie est positif cela signifie que le patient a développé des anticorps vis-à-vis du virus. Cependant, il faut déterminer si le virus est toujours présent (signifiant une infection aiguë ou chronique) ou si l'infection est guérie. Pour cela, une recherche de l'ARN viral dans le sang doit être effectuée. Si le résultat du TROD est positif, il faudra faire une sérologie de

contrôle, qui si elle s'avère positive devra être suivie d'une recherche d'ARN viral (pouvant se faire dans le même prélèvement veineux). Si la recherche d'ARN du VHC est positive, le malade est atteint d'une infection active (aiguë ou chronique). Si six mois plus tard, l'ARN du VHC est toujours présent cela signifie que l'hépatite est devenue chronique. (46)

1.6.4 Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD)

Le TROD est une offre de dépistage complémentaire utilisable « au lit du malade », dans les CSAPA, CAARUD, CeGIDD, les structures associatives et médico-sociales, mais également dans les cabinets médicaux et les unités d'urgences et de soins intensifs. Il permet de dépister de manière simple et rapide des personnes ne pouvant ou ne souhaitant pas se déplacer pour venir effectuer une sérologie (patients réfractaires, marginalisés, en milieu carcéral). De plus, l'absence de prélèvement veineux est un avantage, notamment chez les toxicomanes, qui ont souvent un capital veineux faible. Les TROD peuvent être utilisés dans le cadre d'un dépistage communautaire et peuvent être associés à des TROD VIH. (59)

L'Arrêté du 1er août 2016 a fixé les conditions de réalisation des TROD détectant une infection par le VHC :

- « Un test rapide d'orientation diagnostique détectant l'infection par le virus de l'hépatite C peut être réalisé chez toute personne, dans son intérêt et pour son seul bénéfice, après l'avoir informé des avantages et des limites du test et avoir recueilli son consentement libre et éclairé ;
- Par un personnel, salarié ou bénévole, exerçant ou intervenant dans un établissement ou service médico-social, impliqué dans la prévention sanitaire ou la réduction des risques et des dommages associés à la consommation de substances psychoactives. Une formation préalable à l'utilisation des TROD de l'infection par le VHC est exigée des personnels non médicaux.

- Ce test est pratiqué sur sang total, sérum, plasma, conformément aux instructions du fabricant, au moyen d'un réactif détectant les anticorps dirigés contre le VHC, revêtu du marquage CE. Le test est pratiqué sur liquide craviculaire seulement si l'utilisation de cette matrice biologique est indiquée par le fabricant.
- En cas de TROD positif, la personne concernée est systématiquement orientée vers un médecin, un établissement de santé ou un service de santé en vue de la réalisation par un laboratoire de biologie médicale, public ou privé, d'un diagnostic biologique de l'infection par le VHC.
- En cas de TROD négatif, la personne testée est informée des limites inhérentes à l'interprétation du résultat du test et de la possibilité de réaliser un examen de biologie médicale, notamment en cas de risque récent de transmission du VHC. » (60)

Sur le marché français, plusieurs TROD sont disponibles :

- Le test OraQuick® HCV : fabriqué par OraSure Technologies® et commercialisé en France par le laboratoire Meridian Bioscience®. Ce test peut être réalisé à partir de liquide craviculaire, sang total, sérum et plasma. Seul ce TROD peut être utilisé à partir de liquide craviculaire. (61)
- Le test Toyo® HCV : fabriqué par Turklab®, distribué en France par les laboratoires Nephrotek®. Ce test peut être utilisé sur du sérum, du plasma ou du sang total. (62)

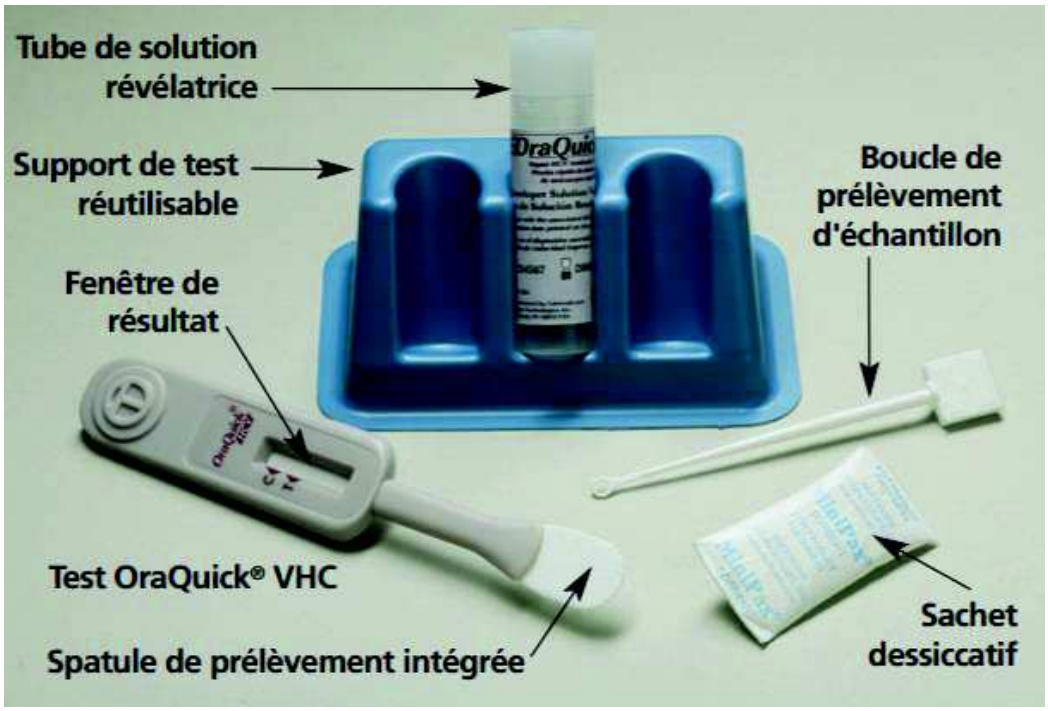

Figure 9 : Composition du TROD OraQuick® d'après (61)

Figure 10 : Mode d'emploi du TROD TOYO® VHC d'après (63)

1.6.5 Campagnes de dépistage et de prévention

Des campagnes de dépistage et de prévention ont été organisées afin de promouvoir le dépistage de l'hépatite C dans la population générale. Notamment, la campagne « du bruit contre l'hépatite C » réalisée, en 2018 et 2019, par l'association SOS hépatites et l'AFEF. Cette campagne consistait à alerter toutes les personnes sur l'importance du dépistage de l'hépatite C en insistant sur le fait que l'hépatite C peut maintenant être guérie en quelques semaines et qu'elle concerne tout le monde. Les moyens mis en place étaient importants : diffusion dans la presse, sur les réseaux sociaux, site sur internet (https://dubruitcontrelhepatitec.com/), diffusion de spots publicitaires à la télévision française, affichage dans les gares ou encore information auprès des médecins. (64)

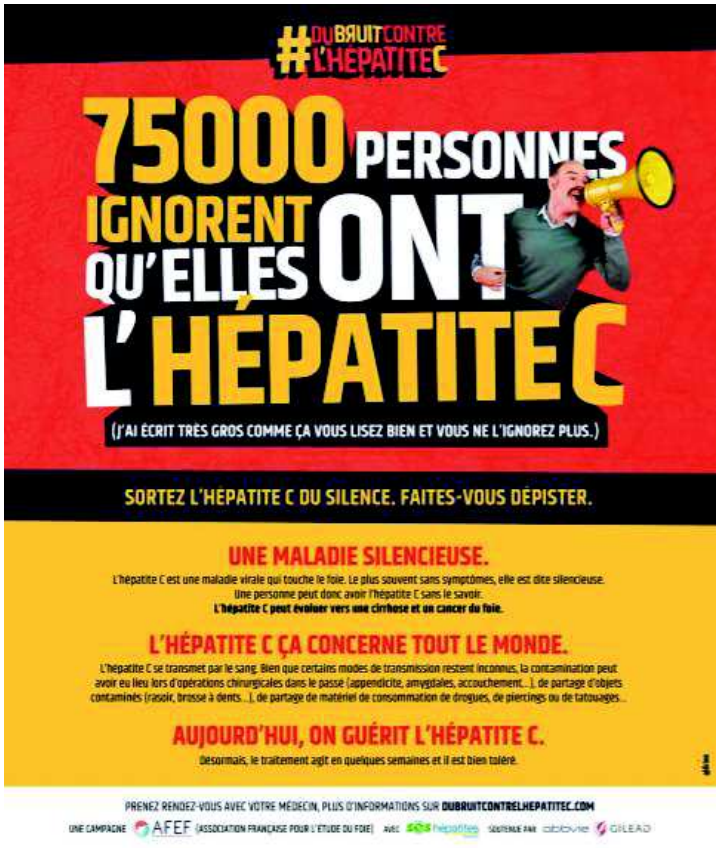

Figure 11 : Affiche diffusée dans la presse sur la campagne de dépistage « du bruit contre l'hépatite C » d'après (64)

2. Prévention du risque de transmission du VHC

Afin de parvenir à l'éradication de l'hépatite C à l'horizon 2025, des mesures de prévention du risque de transmission du VHC sont essentielles. L'AFEF préconise de renforcer le dépistage de proximité à l'aide de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) mais également d'intensifier les actions de prévention pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé. (55)

2.1 Politique de réduction des risques chez les toxicomanes

Les usagers de drogues (UD), notamment par voie injectable (UDI), sont très touchés par l'infection par le VHC en France. La séroprévalence du VHC atteint 44% chez l'ensemble des UD, et 64% chez les UDI et 80% des nouvelles infections se feraient chez les UD, ce qui fait d'eux le principal réservoir du VHC en France. (53) Cette population est difficile à dépister et à traiter pour de multiples raisons. Les usagers de drogues rencontrent de nombreuses difficultés au quotidien (logement, recherche de ressources pour vivre, recherche de leurs doses, dangers de la rue…) et ne considèrent pas la santé comme leur priorité. De plus, ils ont souvent une couverture sociale limitée et consultent très peu les médecins. L'hépatite C chronique est une maladie silencieuse, les personnes ne pensent pas être malades et ne connaissent pas l'enjeu de la maladie. La contamination peut se faire à n'importe quel moment lors de la préparation et lors de l'injection des drogues. La transmission du VHC survient généralement dès les premières injections, en effet celles-ci peuvent être réalisées par du matériel prêté par d'autres usagers ignorant leur statut de porteur d'hépatite C. (65)

A la fin des années 1980, l'Etat a mis en place une politique de Réduction des Risques et des Dommages (RdRD) chez les usagers de drogues avec l'apparition du VIH chez les toxicomanes. Pour les UDI, des programmes d'échange de seringues et la libéralisation de la vente de seringues ont été mis en place en parallèle du développement des traitements de substitution. Ces

actions ont entrainé une diminution de la prévalence et de l'incidence du VIH chez les UDI, ainsi qu'une diminution des cas de surdose mortelle. (65)

Les recommandations préconisent le dépistage régulier et adapté des UDI à leur prise de risque (tous les ans, voire tous les 6 mois chez les injecteurs actifs), le traitement de tous les UDI ayant une infection chronique par le VHC (afin de réduire le réservoir viral et la transmission de l'infection) et informer les patients du risque de recontamination. (65)

L'une des principales actions de la RdRD est de mettre à la disposition des UD le matériel nécessaire à leurs injections (seringues, pipes à crack, aluminium, kits d'injection de couleurs différentes, pailles, containers pour collecter le matériel utilisé, préservatifs masculins et féminins) afin de diminuer le risque de transmission de maladies virales, bactériennes et fongiques. Lors de la dispensation de matériel stérile, des messages de prévention sur les risques associés aux consommations de substances psychoactives sont donnés aux UD, ce qui peut les amener à modifier leurs pratiques de consommation et les réduire le cas échéant. La dispensation de matériel stérile permet d'orienter les patients vers des structures médico-sociales spécialisées (CSAPA et CAARUD) et de les faire rentrer dans un parcours de soins. (65)

Les Centres de Soins, d'Accompagnement et Prévention en Addictologie (CSAPA) et les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD) sont des établissements médico-sociaux dédiés à la prise en charge des personnes atteintes d'addiction. Le personnel de ces structures est composé de professionnels de santé et de travailleurs sociaux en vue d'une prise en charge globale à la fois médicale, psychologique, sociale et éducative. Ainsi, les UD bénéficient dans ces centres d'un suivi personnalisé et sans jugement venant du personnel. Les UD qui les consultent peuvent avoir accès aux soins et aux dépistages de maladies transmissibles telles que le VHC. Le prélèvement veineux était également un frein au dépistage de l'hépatite C, car le capital veineux des UD est souvent limité et très douloureux. Actuellement, les TROD permettent de pallier ce problème, car ils se réalisent grâce à un prélèvement sanguin sous-cutané. (65)

Ils peuvent ainsi avoir accès aux Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO), ce qui est un facteur de stabilisation. Tous les UD ne consultent pas dans ces centres, c'est pourquoi il est important d'aller les voir directement sur le terrain (maraudes, squats, milieux festifs...). Il est essentiel de faire des actions de prévention, afin de limiter les risques de contamination (échange de seringues, distribution de matériels) dans tous les milieux de vie des UD. (65)

Des trousses de prévention sont mises à disposition dans ces centres mais également vendues dans les pharmacies. Ces trousses contiennent tout le matériel nécessaire pour l'injection des drogues. La distribution de ces matériels nécessite la sensibilisation des usagers sur le circuit d'élimination du matériel utilisé présentant des risques infectieux (outils coupants, piquants, tranchants, dont les seringues). L'élimination du matériel usagé peut se faire dans les officines qui participent à un programme d'échange de seringues où les patients peuvent apporter leurs seringues usagées et les déposer dans les containers appropriés en échange de kits d'injection, ou dans les CAARUD, parfois mobiles, qui peuvent proposer à l'utilisateur de ramener ses seringues ou de prendre un container qu'il ramènera une fois plein. (65,66)

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient UD sera revu dans la suite de ce travail.

2.2 Politique de réduction des risques chez les populations migrantes

La prévalence estimée du VHC chez les migrants venant de zones à forte prévalence varie entre 0,6% à 3% en fonction des études (études AFROBAROMETRE et PRECAVIR). (53)

Les migrants, comme les patients toxicomanes, font face à des problèmes quotidiens (problèmes de logements, alimentation, difficultés de la rue…) et ne considèrent pas la santé comme une priorité. Ils ne connaissent pas le système de soins français, ni les structures qui peuvent les recevoir. Ne bénéficiant pas de couverture médicale, le cout des soins les fait renoncer à consulter et à

prendre un traitement (notamment ceux contre l'hépatite C). De plus, les migrants ne parlent pas toujours français, ce qui est une barrière supplémentaire à l'accès aux soins. S'ajoutent à cela des différences culturelles, sociales ou religieuses, qui amènent à une limitation des soins (refus de prélèvement sanguin, rapport au corps, stigmatisation sociale). Ainsi, le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C sont difficiles dans ces circonstances, il est donc nécessaire de mettre en place des actions permettant de faciliter l'accès aux soins et aux dépistages chez ces migrants. La prévention est également fondamentale (distributions de brochures en plusieurs langues…). (65)

Des structures ont été mises en place afin de permettre aux migrants l'accès aux soins. Au sein des structures hospitalières, des Permanences d'Accès aux Soins de Santé (PASS) ont été créées afin de prendre en charge les personnes en situation de précarité sociale, dont les personnes migrantes, qui ne bénéficient pas de couvertures médicales. Elles peuvent ainsi bénéficier d'un accès aux soins et d'une aide dans leurs démarches administratives. (67)

Les CeGIDD (Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic) et les CLAT (Centres de Lutte anti-tuberculeuse) sont également des structures recevant des populations migrantes et ils peuvent également leur proposer le dépistage et l'accès aux soins. L'utilisation de TROD dans les diverses structures permet de faciliter le dépistage du VHC, car ils ne nécessitent qu'une petite quantité de sang prélevé en sous-cutané, donc même les personnes ne voulant pas faire des prises de sang peuvent accéder au dépistage. Toutefois, il est essentiel que ces dépistages soient systématiques. Si le patient migrant est en situation irrégulière, il doit être accompagné dans sa demande de titre de séjour pour raison de santé, dès la découverte d'hépatite C. De plus, des rencontres, notamment par des associations, sont organisées directement dans les lieux de vie des migrants pour faciliter l'accès aux soins. Des consultations médicales gratuites et la délivrance de traitements y sont proposées. (65)

2.3 Sécurisation des dons de sang et des médicaments dérivés du sang

La transfusion sanguine, avant 1992, était responsable d'une grande partie des contaminations par le VHC. A partir de 1992, la surveillance épidémiologique nationale des donneurs de sang a été mise en place afin de suivre la prévalence et l'incidence des infections transmissibles par le sang. (68)

Chaque don de sang fait l'objet d'un dépistage systématique des anticorps anti-VHC depuis 1990, et de l'ARN viral du VHC, depuis 2001, afin de détecter une éventuelle contamination par le VHC. La détection de l'ARN permet de dépister des infections récentes avant que les anticorps ne soient détectables par sérologie. Cependant, un risque « résiduel » existe durant la fenêtre silencieuse (période entre la contamination et la détection des marqueurs biologiques) qui est de 7 jours pour le VHC. (68)

Afin de réduire davantage le risque de transmission de maladie transmissible, des mesures comme la déleucocytation ou l'inactivation virale du plasma ont été prises au cours de ces 20 dernières années. La qualification biologique des dons permet d'écarter des produits sanguins potentiellement nocifs, d'exclure le donneur de façon permanente ou temporaire, et en cas d'infection confirmée biologiquement, de l'en informer pour lui permettre d'avoir accès à une prise en charge thérapeutique. (69)

Des mesures de recrutement et de sélection des donneurs sont mises en place en amont des dons (auto-questionnaire et entretien confidentiel avant tout don) afin d'écarter les personnes présentant des symptômes ou des facteurs de risque de maladie transmissible par le sang. (69)

Santé publique France (SpF) est chargée de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang, de l'estimation du risque résiduel de transmission des infections virales par transfusion et de l'évaluation de la sélection des donneurs de sang. (70) Le risque résiduel d'infection par le VHC est de l'ordre de 1/10 000 000 de dons. (24)

2.4 Prévention du risque de transmission lors des soins et lors des actes de type tatouage, piercing, maquillage permanent.

Le respect des précautions universelles de désinfection et d'asepsie est essentiel pour prévenir la transmission des maladies contagieuses par voie sanguine lors des soins, mais également lors d'actes de type tatouage, piercing, acupuncture et mésothérapie. (71)

Les clients doivent connaître les risques auxquels ils s'exposent (affichage des informations dans le local, exemplaire écrit remis au client). Le respect de pratiques d'hygiène strictes et rigoureuses permet de limiter le risque infectieux. Ces actes doivent être effectués dans un local adapté propre et désinfecté (local aéré, surface lisse, non textile, supportant une désinfection répétée). Il est primordial d'utiliser systématiquement du matériel à usage unique, ou si impossibilité il faut utiliser du matériel stérilisé ou désinfecté selon leur nature. L'hygiène des mains par lavage ou par friction avec de la solution hydroalcoolique est essentielle avant toute intervention ainsi que le port de gants à usage unique. La peau ou la muqueuse où l'acte va être réalisé doit être propre et désinfectée. L'encre utilisée pour le tatouage doit être utilisée pour un seul client, dans un récipient monodose ou dans des cupules à usage unique. L'établissement doit être déclaré à la préfecture du département du lieu d'exercice, et une formation aux règles d'hygiène est obligatoire avec remise d'une attestation de formation. (71)

Toute personne voulant faire un tatouage, un piercing, de l'acupuncture ou du maquillage permanent doit avant tout acte se renseigner sur l'établissement choisi pour connaître les mesures d'hygiènes. Il est nécessaire de bien respecter les recommandations à suivre dans les jours suivant le tatouage. (71)

3. Traitements et stratégie de prise en charge de l'hépatite C

Le traitement de l'hépatite C chronique a pour but la guérison virologique, la régression ou le ralentissement des atteintes, hépatiques ou extra-hépatiques, et ainsi améliorer la qualité de vie du patient. La guérison virologique est caractérisée par l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire l'obtention d'une charge virale indétectable 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines (RVS24) après l'arrêt du traitement. De plus, traiter le patient infecté permet de stopper sa contagiosité, et ainsi permet de prévenir la contamination d'autrui. Actuellement, les traitements permettent d'éradiquer le virus dans la grande majorité des cas. (72)

3.1 Historique des traitements dans la lutte contre le VHC

Les traitements utilisés pour la prise en charge de l'hépatite C ont beaucoup évolué au fil du temps. Dans les années 1980, l'interféron α a commencé à être utilisé sur les hépatites non-A non-B avant même la découverte de l'hépatite C, permettant chez certains patients de contrôler l'évolution de leur maladie. (73) Toutefois, l'interféron α engendrait de nombreux effets indésirables et le taux de réponse virale soutenue (RVS) était faible. A cause de sa biodisponibilité par voie orale nulle, l'interféron α ne peut être administré que par voie sous-cutanée. La RVS était de 6% à 19% selon la durée de traitement (24 ou 48 semaines), et elle était encore plus faible chez les personnes atteintes du génotype de type 1 (2% à 11% selon la durée de traitement). (74)

Dans les années 1990, des essais ont été menés sur la ribavirine pour traiter le VHC, tout d'abord en monothérapie, puis en association avec l'interféron α. En monothérapie, la ribavirine entrainait une diminution importante des taux d'ALAT chez tous les patients, mais dans les semaines suivant l'arrêt, les taux sont remontés progressivement jusqu'à des taux proches du prétraitement. Lorsque des tests de dépistage de l'ARN du VHC ont été développés, il en a été déduit que la ribavirine avait une action antivirale directe mais transitoire et ne pouvait pas être utilisée en monothérapie. La ribavirine et l'interféron α ont une

synergie d'action permettant d'obtenir des taux de RVS beaucoup plus élevés (selon les études 38 à 43% de RVS chez les patients traités pendant 48 semaines, et 31 à 35% chez les patients traités pendant 24 semaines). En 1999, le traitement standard de l'hépatite C chronique était alors basé sur l'interféron α en association avec de la ribavirine. (74)

L'interféron α nécessitait plusieurs injections par semaine, ce qui entrainait une fluctuation des taux d'ARN du VHC. Le développement des peg-interférons α (ajout de polyéthylène glycol sur la molécule) a permis une administration simplifiée (une seule administration hebdomadaire) avec une cinétique d'action constante et beaucoup plus longue. Les taux de RVS sont supérieurs lors de l'utilisation de peg-interféron-α avec de la ribavirine (42 à 46% chez les patients atteints du génotype de type 1 et 76 à 82% avec les génotypes 2 ou 3), par rapport à l'interféron-α standard associé à de la ribavirine. Des facteurs viraux influencent de manière importante la réponse virale notamment le niveau d'ARN et surtout le génotype du virus, c'est pourquoi les durées de traitement sont à adapter selon eux. Les personnes atteintes du génotype de type 1 ont besoin de 48 semaines de traitement avec une dose élevée de ribavirine alors qu'il suffit de 24 semaines de traitement et une dose fixe de ribavirine, pour les patients atteints de génotype 2 ou 3. D'autres facteurs prédictifs de RVS sont mis en évidence lors du traitement par peg-interféron/ribavirine, notamment des facteurs hôtes tels qu'un âge jeune, un IMC faible, une fibrose légère à modérée, une absence de résistance à l'insuline et de stéatose et une origine ethnique non noire. Le traitement de référence pour l'hépatite C chronique devient alors l'association peg-interféron-α et ribavirine, la durée de traitement étant personnalisée en fonction des réponses virologiques obtenues pendant le traitement. (74)

Entre 2003 et 2010, la caractérisation protéique des enzymes clés du VHC a permis la découverte des antiviraux d'action directe (AAD) qui agissent directement sur les enzymes essentielles du VHC. Le développement des AAD s'avérera un tournant majeur dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. Tout d'abord, une première molécule a été découverte inhibant directement la protéase NS3-4A et entrainant un blocage rapide de la réplication

virale démontrant l'importance de cette enzyme virale comme cible médicamenteuse. Cependant, des problèmes de toxicité ont limité son développement. (74)

Par la suite, le télaprévir et le bocéprévir, deux nouveaux inhibiteurs de la protéase NS3-4A, ont été mis au point et sont considérés comme les inhibiteurs de protéase de première génération. Des problèmes de résistances vont être observés avec ces traitements, obligeant la co-administration avec du peg-interféron-α et de la ribavirine (74). Ces deux molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2011, sous les noms commerciaux VICTRELIS® (bocéprévir) et INCIVO® (télaprévir), en association au peg-interféron α et à la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez l'adulte. (75,76)

Ces AAD étaient mal tolérés, les patients développaient des effets indésirables graves (anémie, réactions cutanées parfois sévères voire mortelles) qui s'ajoutaient à ceux de l'interféron et de la ribavirine. Dans les années suivantes, de nouveaux antiviraux à action directe plus efficaces et mieux tolérés ont été développés permettant d'exclure le peg-IFN puis la ribavirine. (74) Ces traitements sont faciles d'emploi, bien tolérés, et très efficaces (taux de RVS de l'ordre de 95%). (2)

3.2 Association interféron α et ribavirine

3.2.1 L'interféron α-pégylé

Les interférons sont des cytokines obtenues par génie génétique. Elles sont synthétisées naturellement par les macrophages et les lymphocytes non-T non-B notamment lors d'une infection. Les interférons α ont une action antivirale en inhibant la réplication virale dans les cellules, une action immunomodulatrice portant sur l'immunité cellulaire et une action antiprolifératives. (77)

L'utilisation d'interféron α pégylé entrainait de nombreux effets indésirables pouvant amener le patient à arrêter le traitement. Les effets indésirables fréquemment rencontrés étaient : l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal (fatigue, fièvre, frissons, myalgies, arthralgies, céphalées), de l'asthénie, des troubles digestifs (anorexie, diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales) entrainant un risque de dénutrition, des troubles psychiatriques (insomnie, dépression avec parfois des idées suicidaires), des troubles neurologiques (céphalées, vertiges, difficulté de concentration, somnolence, confusion), des troubles visuels (vision floue, douleur oculaire…), des troubles endocriniens (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie), des troubles biologiques (neutropénie, thrombopénie, élévation de la glycémie, hypocalcémie…), des troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitations pouvant aller jusqu'à un infarctus du myocarde), des troubles cutanés (alopécie, prurit, sécheresse cutanéo-muqueuse), des troubles hépatiques. Le traitement devait être arrêté en cas de survenue d'effets indésirables sévères (dysthyroïdie, troubles du rythme, hépatite, réactions allergiques…). (77)

3.2.2 La Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique (de la guanosine) ayant une action sur certains virus à ARN et à ADN. La ribavirine doit être utilisée en association : ses effets indésirables se rajoutent ainsi à ceux du traitement co-administré. Un des effets indésirables de la ribavirine est l'apparition d'une anémie hémolytique survenant dans les premières semaines de traitement pouvant notamment entrainer des altérations de la fonction cardiaque. A cela, s'ajoutent des troubles psychiatriques tels que des dépressions parfois sévères associées à un risque suicidaire qui est majoré lors de l'association avec l'interféron α. De plus, la ribavirine est tératogène et nécessite des précautions d'emploi pour éviter la survenue d'une grossesse : test de grossesse tous les mois, contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 4 mois suivant l'arrêt du traitement pour une femme traitée et durant 7 mois chez les partenaires féminines d'un homme traité par ribavirine (en plus du préservatif). (78)

3.3 Antiviraux à action directe (AAD)

3.3.1 Généralités sur les antiviraux d'action directe

Actuellement, il existe trois principales classes d'antiviraux d'action directe. Les cibles de ces traitements sont la protéine NS3 et son cofacteur NS4A, la protéine NS5A et la protéine NS5B. (22)

Tableau 2 : Classes thérapeutiques d'antiviraux à action directe

Classe thérapeutique	Suffixe	Mécanisme d'action	Molécules
Inhibiteurs de la protéase	- prévir	Inhibition de NS3/4A	Siméprévir Paritaprévir Grazoprévir Glécaprévir Voxilaprévir Télaprévir Bocéprévir
Inhibiteurs de NS5A	- asvir	Inhibition de NS5A	Daclatasvir Lédipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de la polymérase : - **Inhibiteurs nucléosidiques** - **Inhibiteurs non nucléosidiques**	- buvir	Inhibiteurs de NS5B	Sofosbuvir Dasabuvir

3.3.2 Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A

Les antiprotéases NS3-4A agissent en inhibant la protéine NS3 et son cofacteur la protéine NS4A. Ils inhibent la maturation de la polyprotéine virale, la réplication virale et l'assemblage des particules virales. Ils sont caractérisés par le suffixe « -prévir ». (22)

3.3.3 Les inhibiteurs de la protéine NS5A

Les inhibiteurs de la protéine NS5A agissent sur plusieurs étapes du cycle virale notamment sur la réplication et l'assemblage. Les molécules portent toutes le suffixe « -asvir ». Les molécules de deuxième génération ont une action pangénotypique avec une toxicité réduite. (22)

3.3.4 Les inhibiteurs de la protéine NS5B

Les inhibiteurs de la polymérase sont divisés en deux groupes. Ils agissent tous sur la protéine NS5B, mais ils n'ont pas le même mécanisme d'action.

- Les inhibiteurs nucléotidiques/nucléosidiques imitent le substrat naturel de l'enzyme. Cette classe est représentée par le Sofosbuvir. Celui-ci a une action pangénotypique et présente un risque minime de développement de résistance. De plus, il est bien toléré ce qui fait de lui un antiviral de choix en association avec un autre AAD pour le traitement du VHC.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques ne se lient pas au site catalytique du NS5B, mais inhibent les changements conformationnels nécessaires à l'activité polymérase. Le représentant est le Dasanavir, il présente une faible activité pangénotypique. (22)

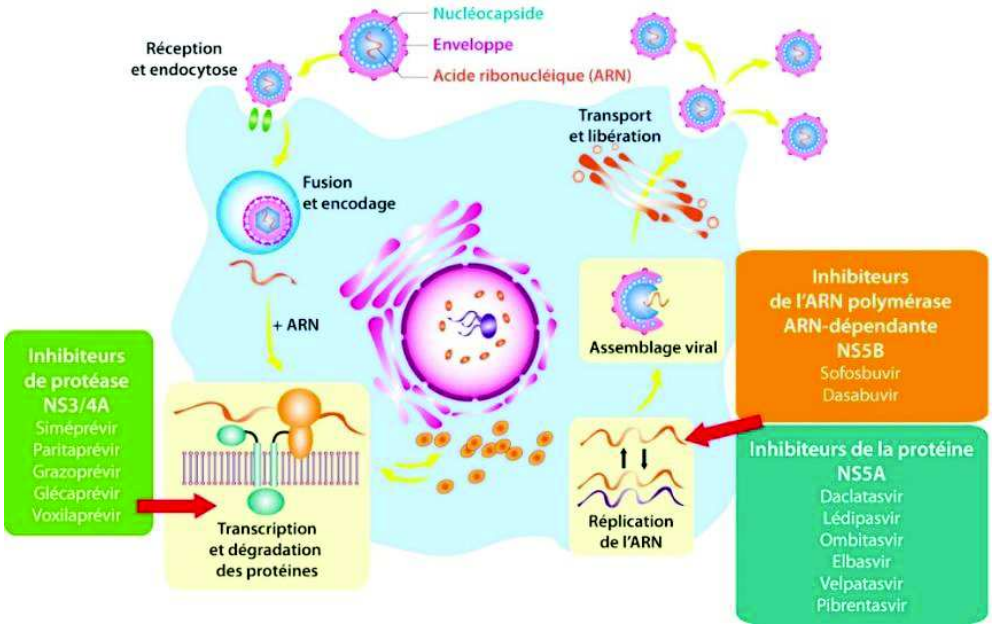

Figure 12 : Cycle de réplication du VHC et cibles thérapeutiques potentielles d'après (79)

3.3.5 Spécialités

Actuellement, six spécialités d'antiviraux à action directe (AAD) sont mises sur le marché pour le traitement de l'hépatite C chronique :

- Sofosbuvir (Sovaldi®)
- Sofosbuvir + Lédipasvir (Harvoni®)
- Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (Vosevi®)
- Glécaprévir + Pibrentasvir (Maviret®)
- Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®)

Tableau 3 : Renseignements administratifs des AAD disponibles sur le marché

Nom de spécialité	Molécules	Laboratoire exploitant	Nombre de comprimés par boite (QSP 1 mois)	Prix d'une boite (TTC)
Sovaldi®	Sofosbuvir	GILEAD SCIENCES®	28	8 300,88 €
Harvoni®	Sofosbuvir + Lédipasvir	GILEAD SCIENCES®	28	12 384,88 €
Epclusa®	Sofosbuvir + Velpatasvir	GILEAD SCIENCES®	28	8 300,88 €
Vosevi®	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir	GILEAD SCIENCES®	28	12 384,88 €
Maviret®	Glécaprévir + Pibrentasvir	ABBVIE®	84	12 384,88 €
Zepatier®	Grazoprévir + Elbasvir	MSD France®	28	6 599,2 €

3.3.5.1 Sofosbuvir 400 mg (SOVALDI®)

Le sofosbuvir est présent dans plusieurs spécialités indiquées dans le traitement de l'hépatite C chronique. Il est le seul principe actif présent dans la spécialité Sovaldi®, mais il ne doit pas être utilisé en monothérapie. Le sofosbuvir est une prodrogue nucléotidique métabolisée en métabolite actif (analogue de l'uridine triphosphate) qui a une action pangénotypique en inhibant la polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC. (80)

Le sofosbuvir est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*), mais pas son métabolite actif. L'utilisation de médicaments inducteurs puissants de la P-gp dans l'intestin (rifampicine, rifabutine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) est contre-indiquée, car entrainera une diminution significative des concentrations plasmatiques du sofosbuvir avec une perte d'efficacité du traitement. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs modérés de la P-gp dans l'intestin (comme modafinil, oxcarbazépine, rifapentine) n'est pas recommandée car cette association peut entrainer une diminution des concentrations plasmatiques du sofosbuvir. A l'inverse, l'utilisation d'inhibiteur de la P-gp avec le sofosbuvir n'entraine pas d'augmentation du métabolite actif du sofosbuvir donc ne nécessite pas de précautions d'emploi. (80)

La posologie est d'un comprimé par jour par voie orale avec de la nourriture. Le comprimé doit être avalé dans son intégralité (ne pas le croquer ni l'écraser en raison d'un goût amer). La durée de traitement varie de 12 à 24 semaines en fonction du génotype viral. (80)

En cas de vomissements dans les deux heures suivant la prise de Sovaldi® le patient doit reprendre un comprimé. Si le patient oublie de prendre son comprimé, et qu'il s'en rend compte dans les dix-huit heures qui suivent la prise habituelle, le patient doit prendre le comprimé oublié le plus tôt possible et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de double dose. (80)

Les effets indésirables rencontrés sont céphalées, asthénie, nausées, insomnie. Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction (avec mise en jeu du pronostic vital) ont été observés lors de l'administration concomitante de sofosbuvir et d'amiodarone. C'est pourquoi l'amiodarone peut être utilisée chez les patients traités par sofosbuvir uniquement en cas de contre-indications aux autres traitements antiarythmiques et sous surveillance étroite (surveillance continue pendant les premières quarante-huit heures du traitement en milieu hospitalier, puis surveillance journalière de la fréquence cardiaque pendant au moins les deux premières semaines du traitement). La demi-vie de

l'amiodarone étant longue, ces précautions doivent être également appliquées en cas d'arrêt d'amiodarone dans les mois précédant l'initiation du traitement par sofosbuvir. Les patients doivent être informés des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, afin de consulter un médecin en cas d'apparition de ces symptômes, lorsqu'ils sont traités par amiodarone et sofosbuvir. (80)

Lors du traitement par sofosbuvir, la fonction hépatique peut être modifiée, il est nécessaire de surveiller étroitement l'INR des patients traités sous antagonistes de la vitamine K (AVK). (80)

L'instauration d'un traitement par un AAD, chez un patient diabétique nécessite une surveillance plus étroite de la glycémie durant les premiers mois, car une amélioration du contrôle glycémique peut être observée lors d'un traitement par AAD pouvant aboutir à des hypoglycémies. (80)

3.3.5.2 Lédipasvir 90 mg / Sofosbuvir (400 mg) (HARVONI®)

La spécialité HARVONI® est une association de sofosbuvir et de lédipasvir. Le lédipasvir cible la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle à la réplication de l'ARN et à l'assemblage des virions du VHC. (81)

La posologie est d'un comprimé par jour indépendamment de la prise de nourriture. Les comprimés doivent être avalés entièrement (sans le croquer, sans le mâcher en raison du goût amer). La durée de traitement varie de 12 à 24 semaines. (81)

Si des vomissements surviennent dans les 5 heures suivant la prise du médicament, un autre comprimé devra être pris. Si le patient oublie de prendre son comprimé, et qu'il s'en rend compte dans les dix-huit heures qui suivent la prise habituelle, le patient devra prendre le comprimé oublié le plus tôt possible. Au-delà de ce délai, le patient devra sauter cette prise et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre une double dose. (81)

Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats de la P-gp et la BCRP. Comme vu précédemment, l'association à des inducteurs puissants de la P-gp est contre-indiquée, car entrainera une diminution de l'efficacité thérapeutique du médicament. La co-administration avec des inducteurs modérés n'est pas recommandée. L'utilisation d'inhibiteurs puissants de la P-gp est possible avec cette spécialité. (81)

Le lédipasvir est un inhibiteur de la P-gp et de la protéine BCRP. En cas de co-administration avec des médicaments substrats de la P-gp ou de la BCRP, le lédipasvir peut augmenter l'absorption intestinale de ces médicaments. Ainsi, l'administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) avec Harvoni® entraine une augmentation des concentrations des statines augmentant le risque d'apparition d'effets indésirables graves (rhabdomyolyse). Des précautions d'emploi doivent être prises : diminution des posologies des statines et surveillance des effets indésirables durant le traitement, contrôle clinique et biologique avec la pravastatine et contre-indication avec la rosuvastatine. (81)

La solubilité du lédipasvir est sensible au pH de l'estomac : si le pH augmente, la solubilité diminue. En cas d'administration de traitements réduisant l'acidité gastrique, des précautions doivent être prises :

- La prise d'un antiacide (exemple : hydroxyde d'aluminium) se fera à 4 heures de distance de la prise d'Harvoni®
- La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) sera administrée en même temps que Harvoni® (surtout pas avant). (81)

Les effets indésirables rencontrés avec cette association sofosbuvir/lédipasvir sont une asthénie et des céphalées. Les mêmes précautions d'emploi vues avec Sovaldi® sont applicables avec Harvoni®. (81)

3.3.5.3 Sofosbuvir 400mg / Velpatasvir 100 mg (EPCLUSA®)

Le médicament Epclusa® est constitué de l'association de Sofosbuvir et de Velpatasvir. Il est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les adultes. (82)

Cette association a une action pangénotypique. Elle permet une double inhibition du cycle viral du virus de l'hépatite C. Le Velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A, dont l'action est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions. (82)

Epclusa® se prend par voie orale à raison d'un comprimé par jour à heure fixe indépendamment de la prise de nourriture. Les comprimés doivent être avalés entièrement (sans le croquer et sans l'écraser en raison du goût amer). La durée de traitement est généralement de 12 semaines, mais peut aller jusqu'à 24 semaines. Afin de garantir l'efficacité du traitement, le patient doit respecter chaque jour de prise et la durée totale du traitement. Le patient ne doit pas arrêter le traitement sans l'accord du médecin. (82)

En cas de vomissements dans les trois heures suivant la prise, le patient doit reprendre un comprimé. Si le patient oublie de prendre son comprimé et qu'il s'en rend compte dans les dix-huit heures suivant la prise habituelle du comprimé, le comprimé devra être pris le plus tôt possible et prendre le comprimé suivant à l'heure prévue. Le patient ne doit pas prendre de double dose. (82)

Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de la P-gp et de la BCRP. Le velpatasvir est également substrat du transporteur de médicaments (OATP1B) et il est métabolisé par le CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4. L'association à des inducteurs puissants de la P-gp ou des CYP2B6, 2C8 ou 3A4 est contre-indiquée car elle diminue les concentrations plasmatiques du sofosbuvir et du velpatasvir diminuant ainsi l'efficacité du médicament. La co-administration avec des inducteurs modérés n'est pas recommandée, car elle peut entrainer une diminution des concentrations plasmatiques du sofosbuvir et du velpatasvir et diminuer l'efficacité thérapeutique du traitement. L'association à des inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP ou des CYP450 est possible, car n'entrainerait

pas d'effet significatif. Le velpatasvir est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, du OATP1B1 et de l'OATP1B3, des précautions doivent être prises en cas d'administration avec des traitements substrats de ces transporteurs, car peut entrainer une augmentation de la concentration de ces substrats : digoxine (surveillance de la concentration de digoxine), dabigatran (recherche de signes d'hémorragie et d'anémie), statines (surveillance étroite des effets indésirables des statines, notamment pour la rosuvastatine et réduction de la dose des statines si nécessaire). (82)

Tout comme pour le lédipasvir, la solubilité du velpatasvir diminue lorsque le pH de l'estomac augmente. En cas d'association à des traitements réduisant l'acidité gastrique, des précautions d'emploi doivent être prises :

- La prise d'un antiacide (exemple : hydroxyde d'aluminium) sera administrée à 4 heures de distance de la prise d'Epclusa®
- La prise d'un IPP n'est pas recommandée, mais si elle est nécessaire : Epclusa® devra être administré avec de la nourriture quatre heures avant la prise de l'IPP (doses maximales d'IPP équivalant à 20 mg d'oméprazole). (82)

Les effets indésirables retrouvés fréquemment avec Epclusa® sont : asthénie, céphalées et nausées. Les précautions d'emploi du sofosbuvir précédemment vues avec Sovaldi® sont applicables avec Epclusa®. (82) Des fiches résumés sur le médicament Epclusa® et sur ses interactions médicamenteuses sont disponibles en annexe 1 et 2.

3.3.5.4 Sofosbuvir 400 mg / Velpatasvir 100 mg / Voxilaprévir 100 mg (VOSEVI®)

Le médicament Vosevi® est une association de Sofosbuvir, de Velpatasvir et de Voxilaprévir. Le Voxilaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC. (83)

La posologie est d'un comprimé par jour par voie orale avec de la nourriture. La durée de traitement varie de 8 à 12 semaines. Les comprimés

doivent être avalés entièrement (ne pas croquer ni écraser en raison du goût amer).

En cas de vomissements dans les quatre heures suivant la prise du comprimé, le patient devra reprendre un comprimé. Si le patient oublie de prendre son comprimé, il est possible de rattraper la prise oubliée le plus tôt possible, dans un délai de dix-huit heures suivant l'heure de prise habituelle, et prendre le prochain comprimé à l'heure prévue. Passé ce délai, le patient devra sauter cette prise et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Il ne doit pas prendre de double dose. (83)

Le voxilaprévir est également substrat de la P-gp, de la BCRP, de OATP1B1 et OATP1B3. Il est métabolisé par les CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4 (majoritairement). Tout comme Epclusa®, Vosevi® est contre-indiqué avec les inducteurs puissants la P-gp, du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 car l'association peut réduire les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir et diminuer l'efficacité du traitement. L'utilisation d'inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP n'est pas recommandée avec Vosevi®. L'utilisation de puissants inhibiteurs de l'OATP1B (comme la ciclosporine) avec Vosevi® n'est pas recommandée. Toutefois, Vosevi® peut être coadministré avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et les inhibiteurs des CYP, car l'association avec ces traitements n'entrainerait pas d'effet cliniquement significatif. Le velpatasvir et le voxilaprévir sont des inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP, du OATP1B1 et de l'OATP1B3. L'association avec des médicaments substrats de ces transporteurs peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats, ce qui nécessite des précautions d'emploi : digoxine (surveillance étroite de la concentration de digoxine), statines (contre-indication avec la rosuvastatine ; toutefois la pravastatine peut être utilisée (jusqu'à 40mg de pravastatine), la co-administration avec les autres statines n'est pas recommandée). Le dabigatran, la rosuvastatine et les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol sont contre-indiqués avec Vosevi®. (83)

Comme vu précédemment, la solubilité du velpatasvir est sensible au pH de l'estomac, ce qui nécessite les mêmes précautions d'emplois que Epclusa® avec les médicaments augmentant le pH gastrique. (83)

Les effets indésirables rencontrés fréquemment avec ce traitement sont : céphalées, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, myalgies et augmentation de la bilirubine totale. Les précautions d'emploi citées précédemment avec Sovaldi® et Epclusa® sont également applicables avec Vosevi® (amiodarone, AVK, diabètes…). (83)

3.3.5.5 Glécaprévir 100mg / Pibrentasvir 40mg (MAVIRET®)

Maviret® est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les adultes et chez l'enfant à partir de 12 ans : l'AMM a été étendue aux enfants de plus 12 ans à partir de janvier 2020. (84)

Ce médicament est une association de deux antiviraux à action directe pangénotypiques : le glécaprévir et le pibrentasvir. Le glécaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et à la réplication virale. Le pibrentasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC, qui est essentielle à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des virions. (84)

Maviret® se prend par voie orale au dosage de 300mg / 120mg soit trois comprimés en une prise journalière avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés tels quels : sans croquer, sans mâcher, sans écraser ou casser les comprimés afin de ne pas modifier la biodisponibilité des composants. La durée de traitement est généralement de 8 semaines mais peut aller jusqu'à 16 semaines. (84)

En cas de vomissements survenant dans les trois heures suivant la prise de Maviret®, une dose supplémentaire (trois comprimés) doit être prise. Si le patient oubli son traitement, la dose (trois comprimés) peut être rattrapée dans les dix-huit heures suivant l'heure de prise habituelle. Au-delà de dix-huit heures,

le patient doit sauter la prise et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de double dose. (84)

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats de la P-gp et/ou de la BCRP. Le glécaprévir est également substrat des transporteurs OATP1B1/3. La co-administration de Maviret® avec des inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A (rifampicine, carbamazépine, millepertuis, phénobarbital, phénytoïne et primidone) est contre-indiquée à cause du risque de réduction des concentrations plasmatiques du glécaprévir et du pibrentasvir entrainant une réduction de l'effet thérapeutique du Maviret®. La co-administration avec des inducteurs modérés de la P-gp ou du CYP3A (oxcarbazépine, eslicarbazépine, lumacaftor, crizotinib) n'est pas recommandée car pourrait entrainer une diminution de l'efficacité thérapeutique du Maviret®. (84)

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 et OATP1B3. En cas d'association avec des substrats de la P-gp (dabigatran, digoxine), de la BCRP (rosuvastatine), des transporteurs OATP1B1/3 (statines) des précautions doivent être prises. La concentration de digoxine doit être surveillée étroitement. La co-administration de Maviret® avec de l'atazanavir, de l'atorvastatine, de la simvastatine, du dabigatran, de l'éthinylestradiol est contre-indiquée. La solubilité du glécaprévir et du pibrentasvir n'est pas dépendante du pH gastrique. (84)

Maviret® est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à un de ses composants, et en cas d'insuffisance hépatique sévère. Comme pour les autres AAD, le traitement par Maviret® peut entrainer des modifications de la fonction hépatique. Il est nécessaire de surveiller attentivement l'INR des patients sous AVK. (84)

Les effets indésirables rencontrés fréquemment avec ces traitements sont : des céphalées, des diarrhées, des nausées et asthénie. (84) Des fiches résumés sur le médicament Maviret® et sur ses interactions médicamenteuses sont disponibles en annexe 3 et 4.

3.3.5.6 Elbasvir 50 mg / Grazoprévir 100 mg (ZEPATIER®)

Zepatier® est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les adultes atteints par les génotypes 1 ou 4. Son efficacité n'a pas été démontrée dans le traitement des génotypes 2,3, 5 et 6 du VHC. (85)

Zepatier® associe deux antiviraux d'action directe : l'elbasvir et le grazoprévir. L'elbasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN viral et l'assemblage du virion. Le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, qui est nécessaire pour le clivage protéolytique de la polyprotéine codée par le génome du VHC, et est essentielle pour la réplication virale. (85)

La posologie de Zepatier® est d'un comprimé une fois par jour indifféremment de la prise de nourriture. Le comprimé doit être avalé entier (ne pas mâcher, ne pas écraser et ne pas couper). La durée de traitement est de 12 à 16 semaines. (85)

Si le patient vomit dans les quatre heures suivant la prise du médicament, il est nécessaire de prendre un autre comprimé. En cas d'oubli de prise de moins de seize heures suivant la prise habituelle du médicament, le comprimé devra être pris le plus tôt possible et prendre la dose suivante à l'heure prévue. Les patients ne doivent pas prendre de double dose. (85)

L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A et de la P-gp. Le grazoprévir est également un substrat des transporteurs OATP1B. La co-administration avec des inhibiteurs de l'OATP1B comme la rifampicine, l'atazanavir, le darunavir, le lopinavir, le saquinavir, le tipranavir, le cobicistat ou la ciclosporine est contre-indiquée, en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de grazoprévir. La co-administration avec des inducteurs du CYP3A ou de la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, efavirenz, bosentan, étravirine, modafinil, millepertuis, etc.) est également contre-indiquée en raison du risque de diminution de l'effet thérapeutique de Zepatier®. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A n'est

pas recommandée (augmentation des concentrations plasmatiques des antiviraux). (85)

L'elbasvir et le grazoprévir sont des inhibiteurs du transporteur BCRP au niveau intestinal. L'association avec des médicaments substrats de ce transporteur peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats, ce qui nécessite des adaptations posologiques (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine). (85)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées et de l'asthénie. Une insomnie, une anorexie, de l'anxiété, des étourdissements, des nausées, des troubles digestifs, un prurit, une arthralgie, des myalgies sont également retrouvés fréquemment. (85)

Comme pour les autres AAD, le traitement peut entrainer des modifications de la fonction hépatique. Il est nécessaire de surveiller attentivement l'INR des patients sous AVK. (85)

3.4 Stratégies de prise en charge de l'hépatite C

Le développement d'antiviraux à action directe à action pangénotypique permet d'envisager une éradication virale dans les prochaines années. Selon l'OMS, pour atteindre les objectifs d'éradication du VHC en France et dans le monde, il faudrait traiter au minimum 80% des patients infectés par le virus de l'hépatite C. L'OMS recommande le traitement de toutes les personnes infectées par le VHC. (1)

Les AAD sont disponibles pour les patients à un stade avancé depuis 2014. Ce n'est qu'à partir de 2016, que l'ensemble des personnes infectées par le VHC ont pu avoir accès aux AAD. En mai 2016, Marisol Touraine, alors ministre des Affaires Sociales et de la Santé, a annoncé « l'accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C » permettant à chaque malade d'être traité même en l'absence d'atteinte hépatique avancée. Le coût des traitements est pris en charge à 100% par l'assurance maladie. (86)

Jusqu'en 2016, l'initiation de traitement pour l'hépatite C devait passer par des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). A partir de 2016, avec l'accès universel aux traitements contre le VHC, les RCP ne doivent plus être systématiques. Elles doivent être réservées aux cas complexes. Ces RCP sont constituées de différents professionnels de santé : hépato-gastroentérologues, infectiologues, internistes, virologues, pharmaciens, professionnels de santé en charge de l'éducation thérapeutique, et en fonction des centres, des attachés de recherche clinique, des éducateurs, des assistantes sociales, des médecins généralistes, des médecins exerçant dans les CSAPA, les CeGiDD ou dans les unités sanitaires en milieu pénitentiaire (USMP). Ces réunions ont pour but d'obtenir une prise en charge optimale du patient atteint d'hépatite C pour faciliter la prise en charge et le suivi du patient : proposition thérapeutique, recherche des interactions médicamenteuses potentielles, conseils de suivi et de soutien, aide sociale etc. (87)

L'AFEF recommande l'utilisation d'une prise en charge simplifiée lorsque cela est possible afin de faciliter le parcours de soin. En effet, une grande partie

des patients infectés par le VHC n'a pas de comorbidité grave associée. Une prise en charge sans passer par un circuit spécialisé est l'idéal pour tous ces patients. Deux parcours de soins sont envisageables : soit une prise en charge simplifiée soit une prise en charge spécialisée. (2)

3.4.1 Prise en charge dans un parcours simplifié

Une prise en charge « simplifiée » est possible grâce à l'action pangénotypique et à la bonne tolérance des antiviraux d'action directe disponibles actuellement sur le marché. Toutefois, elle est envisageable uniquement dans certaines conditions : une prise en charge de proximité, des schémas thérapeutiques simples, efficaces et bien tolérés, et la nécessité de limiter le recours aux Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP). Pour cela, il est important que tout le parcours de soin puisse se faire en ville, du dépistage jusqu'à la dispensation et au suivi du patient. (2)

Avant 2018, les AAD étaient uniquement dispensés en PUI (Pharmacie à Usage Intérieur), mais depuis mars 2018, certains AAD bénéficient du double circuit de dispensation, c'est-à-dire qu'ils sont disponibles à la fois à la PUI, et à la fois en officine de ville. Ce double circuit facilite l'accès des traitements aux patients en leur permettant de choisir la pharmacie où venir chercher leurs traitements. Toutefois, les conditions de prescriptions restaient inchangées, seuls les médecins gastro-entéro-hépatologues, les médecins infectiologues et médecins internistes exerçant à l'hôpital pouvaient prescrire ces traitements.

Depuis le 20 mai 2019, il est possible à tout médecin de prescrire deux antiviraux d'action directe (Epclusa® et Maviret®) dans le traitement de l'hépatite C chronique. Les médecins généralistes peuvent désormais directement prendre en charge leur patient atteint d'hépatite C. Toutefois ils peuvent tout de même collaborer avec les centres spécialisés s'ils l'estiment nécessaire. (2,88)

La relation établie entre le médecin généraliste, le pharmacien et le patient permet d'améliorer le parcours de soin, grâce au lien de confiance établi entre les professionnels de santé et le patient. De plus, la prise en charge directement par le médecin généraliste permet de ne pas attendre après un rendez-vous chez

un médecin spécialiste, permettant de raccourcir le délai entre le diagnostic et l'initiation du traitement par AAD.

Lorsque le diagnostic d'infection par le VHC a été établi (charge virale positive), l'AFEF recommande de rechercher la présence de comorbidités, telles qu'une consommation d'alcool, un surpoids ou une obésité, un diabète, un syndrome métabolique, une co-infection avec le VIH ou le VHB ou une éventuelle insuffisance rénale sévère. Pour cela, un bilan biologique doit être effectué comprenant une sérologie VIH, la recherche des anticorps anti-VHB, une NFS, une numération plaquettaire, un bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine), un bilan rénal (DFG), ainsi que la glycémie à jeun. Les molécules étant pangénotypiques il n'y a plus d'intérêt à faire un génotypage dans un parcours de soins simplifié. Toutefois la quantification de l'ARN viral est indispensable avant l'initiation d'un traitement. (2,46,55)

En parallèle, une évaluation de la sévérité de la maladie hépatique devra être effectuée soit par des tests sanguins (notamment FibroTest®, Fibromètre®) soit par mesure de l'élasticité hépatique (FibroScan®). Ces trois tests permettent de quantifier la fibrose hépatique selon le score METAVIR de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose hépatique). De plus ils sont non invasifs, simples et rapides. (72)

Une prise en charge simplifiée ne peut être envisagée en présence d'une co-infection avec le VHB ou le VIH, de comorbidités ou de maladies hépatiques mal contrôlées ou sévères, d'une insuffisance rénale sévère, mais également si le patient a des antécédents de traitement antiviral contre le virus de l'hépatite C. Le patient dans ces cas-là devra être orienté vers une prise en charge spécialisée. (2)

Avant toute initiation de traitement, le médecin doit évaluer la capacité du patient à adhérer à son traitement. S'il le juge nécessaire, il peut collaborer avec les CSAPA, CAARUD, maison de santé ou encore les associations de patients afin d'accompagner le patient. Le médecin doit faire une évaluation des traitements du patient notamment concernant l'automédication, la phytothérapie,

ainsi que la consommation de pamplemousse ou d'oranges sanguines pour éviter des interactions médicamenteuses avec l'AAD. Le site www.hep-druginteractions.org, l'application HEP iChart ou encore le module « interaction » du site theriaque.org permettent d'identifier les interactions médicamenteuses entre les différents médicaments. (2,89)

Le médecin peut prescrire d'emblée le traitement pour sa durée complète, le patient n'a pas nécessairement besoin d'être revu pendant le traitement par le prescripteur. Toutefois, des consultations de suivi peuvent être effectuées par du personnel non médical afin de juger de la tolérance, de l'adhésion thérapeutique et de chercher d'éventuelles interactions médicamenteuses. (2)

Le médecin peut prescrire soit l'association de Sofosbuvir et de Velpatasvir (Epclusa®) à raison de 1 comprimé par jour sur une durée de 12 semaines ou l'association de Glecaprevir et de Pibrentasvir (Maviret®) à raison de 3 comprimés par jour en une seule prise avec de la nourriture pendant 8 semaines. La charge virale du VHC doit être recherchée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si elle est négative le patient sera considéré comme ayant une réponse virale soutenue (RVS) donc guéri. Si la charge virale est positive, le patient devra être orienté vers une prise en charge spécialisée. Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique. (2)

3.4.2 Prise en charge dans le cadre d'un parcours spécialisé

Les patients ne pouvant bénéficier d'une prise en charge simplifiée doivent être orientés vers un parcours spécialisé par un médecin spécialiste de l'hépatite C et toutes les comorbidités doivent être prises en charge. La consommation d'alcool et de substances addictives doit être évaluée afin d'orienter le patient vers des structures spécialisées en addictologie en cas de mésusage. Il faut rechercher la capacité du patient à adhérer à son traitement. (2)

Les recommandations de l'EASL (Association Européenne pour l'Etude du Foie), de novembre 2020, recommandent de privilégier les traitements pangénotypiques :

- L'association sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines quelle que soit la fibrose hépatique
- Ou l'association Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) pendant 8 à 12 semaines selon la sévérité de la maladie. Le traitement peut durer jusqu'à 16 semaines chez les patients infectés par un génotype 3 et ayant été préalablement traités par peg-interféron/ribavirine sans avoir atteint une RVS. (72)

Tableau 4 : Recommandations européennes pour le traitement de l'hépatite C sans génotypage d'après (72)

<table>
<tr><th>Type of treatment</th><th>Genotype</th><th>Cirrhosis status</th><th>Prior treatment experience</th><th>Sofosbuvir/ velpatasvir</th><th>Glecaprevir/ pibrentasvir</th><th>Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir</th><th>Grazoprevir/ elbasvir</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Simplified treatment, no genotype/subtype determination[a]</td><td rowspan="4">All genotypes</td><td rowspan="2">No cirrhosis</td><td>Treatment-naïve</td><td rowspan="3">12 weeks</td><td rowspan="2">8 weeks</td><td rowspan="3">No</td><td rowspan="3">No</td></tr>
<tr><td>Treatment-experienced</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)</td><td>Treatment-naïve</td></tr>
<tr><td>Treatment-experienced</td><td>12 weeks</td></tr>
</table>

Dans le cas où la détermination du génotype est disponible, abordable et qu'elle ne limite pas l'accès aux soins, il est possible de traiter le patient selon le génotype et sous-type du VHC. Dans ces conditions, l'EASL recommande :

- L'association Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®) pendant 12 semaines, uniquement dans le cas d'un génotype 1b. Ce traitement permet d'obtenir des taux élevés de RVS12 dans le cas d'un génotype 1b, et il est moins onéreux que les traitements pangénotypiques.
- L'association Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (Vosevi®) pendant 12 semaines peut être utilisée, en cas de génotype 3, avec cirrhose compensée, et lorsqu'un test de résistance a révélé l'existence d'une mutation NS5A à haut niveau de résistance (Y93H). Ce schéma thérapeutique peut être remplacé par Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) associée à de la ribavirine. Vosevi® peut également être utilisée pour le traitement des sous-types non fréquents ou pour tous les génotypes en cas de mutations NS5A. (72)

Tableau 5 : Recommandations européennes sur les traitements basés sur le génotype du VHC d'après (72)

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir/ elbasvir
Genotype/subtype determination-based treatment	Genotype 1a, 1b, 2, 4, 5 and 6	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	12 weeks (genotype 1b only)
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve				
			Treatment-experienced		12 weeks		
	Genotype 3	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment-experienced		12 weeks		No
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve	12 weeks with weight-based ribavirin[a]	8-12 weeks[b]	12 weeks[a]	No
			Treatment-experienced		16 weeks		No
	Subtype 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v or any other subtype naturally harbouring one or several NS5A RASs[c]	No cirrhosis	Treatment-naïve	Unknown	Unknown	12 weeks	No
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve				
			Treatment-experienced				

IFN, interferon; RASs, resistance-associated substitutions.
[a]If resistance testing is performed, only patients with the NS5A Y93H RAS at baseline should be treated with sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin or with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, whereas patients without the Y93H RAS should be treated with sofosbuvir/velpatasvir alone.
[b]In treatment-naïve patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, treatment with glecaprevir/pibrentasvir can be shortened to 8 weeks, but more data are needed to consolidate this recommendation.
[c]As determined by sequence analysis of the NS5A region by means of population sequencing or deep sequencing (cutoff 15%).

Le médecin doit évaluer la capacité du patient à bien suivre le traitement. Il peut s'appuyer sur le personnel soignant de la structure avec laquelle il travaille (CSAPA, CAARUD, maison de santé) pour accompagner le patient. Le patient n'a pas besoin de revoir le médecin prescripteur systématiquement pendant le traitement. Cependant, il peut faire des consultations de suivi avec du personnel non médical afin d'évaluer la tolérance, l'adhésion thérapeutique et les interactions médicamenteuses. La mesure de la charge virale doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si elle est négative, le patient est considéré en réponse virale soutenue (RVS), et donc guéri virologiquement. Les patients atteints de maladies hépatiques sévères doivent bénéficier d'un suivi même après avoir obtenu une RVS. (2)

3.4.3 Surveillance du patient après guérison

Après l'obtention d'une RVS, un risque de réinfection existe en cas de persistance de comportements à risque (usagers de drogues, comportements sexuels à risque). En effet, ces traitements n'entrainent pas d'immunité et donc ne protègent pas d'une réinfection par le VHC. C'est pourquoi, chez ces patients, une recherche régulière de la charge virale du VHC doit être envisagée. (90,91)

Les patients présentant des comorbidités hépatiques doivent continuer à être suivis régulièrement (syndrome métabolique, alcoolisme, co-infection avec le VHB) avec une prise en charge adaptée et spécifique. (55)

Les patients ayant obtenu une RVS, n'ayant pas de comorbidités hépatiques et ayant des valeurs de FibroScan® < 10 kPa ou Fibrotest® < 0,58 ou Fibromètre® < 0,78 avant l'initiation du traitement, ne nécessitent plus de surveillance particulière. Dans le cas où une des mesures dépasse ces valeurs, le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être effectué tous les semestres. En effet, le risque de développer un CHC chez les patients atteints de cirrhose est réduit avec l'obtention d'une RVS, cependant, il est encore présent. (55,72)

4. Etude sur la prise en charge de l'hépatite C à l'officine en Seine-Maritime

4.1 Méthodologie

L'arrivée des antiviraux à action directe (AAD) en officine est une opportunité pour le pharmacien d'officine de s'impliquer davantage dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C. De plus, les nouvelles missions du pharmacien, permettent de diversifier notre profession, par exemple avec la mise en place de dépistages en officine (TROD angine, tests de dépistage antigénique du Covid-19…), qui pourraient également s'appliquer à l'hépatite C. Nous avons souhaité mener une étude auprès des pharmaciens d'officine de Seine-Maritime dans le but d'avoir leur avis sur leur rôle dans cette pathologie. Cette étude a permis également d'avoir un retour sur les deux premières années de dispensation des AAD en officine.

Dans un premier temps, nous avons contacté par téléphone les 349 pharmacies de Seine-Maritime, ensuite nous avons relancé les pharmacies non-répondantes. Un E-mail expliquant l'objectif de l'étude a été envoyé aux pharmaciens ayant accepté de me communiquer leur adresse électronique. Au total, 311 E-mails ont été envoyés. Cet E-mail comportait deux questionnaires : l'un pour les pharmaciens ayant déjà dispensé des AAD et l'autre pour ceux n'en ayant jamais dispensé. Ces questionnaires ont été réalisés grâce au logiciel Google Form®. Les deux questionnaires sont présentés en annexes 5 et 6.

4.2 Résultats

Après relance, nous avons obtenu 116 réponses aux questionnaires, soit 33,2% de réponses : 96 (17,2%) pharmaciens n'ont jamais dispensé d'AAD et 20 (82,8%) en ont déjà dispensé. Parmi eux, seulement 5% (1 réponse) ont dispensé plus de cinq fois des AAD, 50% des pharmaciens (10 réponses) ont dispensé de deux à cinq fois des AAD, et 45% (9 réponses) en ont dispensé qu'une seule fois. 80% des pharmaciens (16 réponses) ont répondu que les patients pris en charge étaient des habitués de la pharmacie.

Antécédents dispensation AAD	Aucune dispensation d'AAD	Total
20	96	116
17,2%	82,8%	100%

Combien de fois avez-vous dispensé des AAD ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
1 seule dispensation	9	45%
2 à 5 dispensations	10	50%
Plus de 5 dispensations	1	5%

Les patients étaient-ils des patients habituels de la pharmacie ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Oui	16	80%
Non	4	20%

Lors de la première dispensation, 55% (11 réponses) des pharmaciens ont estimé ne pas avoir eu toutes les informations nécessaires à la dispensation de ces traitements. Seulement 10% des pharmaciens (2 réponses) ont eu une formation sur ces traitements hors cursus universitaire (soirées de formation par un grossiste-répartiteur, ou encore par le CSAPA La Boussole de Rouen). Certains pharmaciens avaient été prévenus par le patient et avaient ainsi pu se renseigner au préalable. Les principales interrogations portaient sur les modalités de prise, la posologie, les contre-indications, les effets indésirables, la durée de traitement, les interactions et le remboursement du traitement. Ils auraient aimé avoir plus d'informations pratiques et de conseils ainsi qu'un rappel de connaissances sur la pathologie.

Lors de la première dispensation, aviez-vous toutes les informations nécessaires ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Oui	9	45%
Non	11	55%

Avant la première dispensation, aviez-vous eu des formations sur l'hépatite C ou ses traitements hors cursus universitaire ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Oui	2	10%
Non	18	90%

Les informations ont été obtenues majoritairement grâce au Vidal® ou à Thériaque® (70%, 14 réponses) et au site internet Méddispar (35% des cas). Le site de l'Omédit® Normandie a été consulté dans 20% des cas (4 réponses) notamment pour obtenir des fiches de bon usage des médicaments destinées aux patients. Le laboratoire a été directement contacté par téléphone par 20% des pharmaciens (4 réponses).

S'il vous manquait des informations, où avez-vous obtenu ces renseignements ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Appel directement au laboratoire	4	20%
Vidal®, Thériaque®	14	70%
Méddispar	7	35%
Omédit Normandie	4	20%

Dans 45% des cas, les pharmaciens ont mis en place des mesures afin de faciliter les dispensations futures. Ces mesures consistent à former l'ensemble de l'équipe officinale à la dispensation de ces traitements. Une pharmacie a choisi un pharmacien référent pour la dispensation de ces traitements. Dans les autres pharmacies, des fiches de procédures ont été faites, ou encore des commentaires ont été inscrits dans les fiches-produits des médicaments. Dans d'autres pharmacies, l'équipe a simplement été informée oralement.

Après la première dispensation, avez-vous pris des mesures pour faciliter les dispensations futures ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Oui	9	45%
Non	11	55%

Lors de la dispensation, 20% (4 réponses) des patients ont souhaité avoir davantage d'informations sur l'hépatite C. Dans 55% des cas (11 réponses), les pharmaciens ne se sentaient pas assez formés sur la pathologie pour répondre précisément aux interrogations des patients.

Les patients vous ont-ils fait part de questions sur la pathologie ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Oui	4	20%
Non	16	80%

Vous sentez-vous assez formés pour répondre à leurs interrogations ?	Nombre de réponses (N=20)	% de réponses
Oui	9	45%
Non	11	55%

Aucun pharmacien n'a eu besoin ni de fractionner la dispensation de ces traitements, ni de faire remonter des effets indésirables à la pharmacovigilance. Un seul pharmacien a été confronté à un problème d'observance : le patient avait oublié de prendre un comprimé. Chez tous les autres, aucun problème d'observance n'a été relevé. Afin d'améliorer l'observance chez les patients (de manière générale), les pharmaciens ont proposé plusieurs alternatives : calendrier de prise (rappel par alarme sur portable, sms…), pilulier, rappel de l'importance de l'observance pour la réussite du traitement en insistant sur le prix d'un comprimé. Certains pharmaciens conseillent également, lorsqu'ils rencontrent un défaut d'observance chez un patient, de contacter le médecin généraliste afin d'éventuellement mettre en place la visite d'une infirmière à domicile pour donner les comprimés.

Concernant les pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD, 14,6% (14 réponses) ont affirmé avoir eu accès à des informations sur l'hépatite C et ses traitements hors cursus universitaire, soit via la presse médicale et pharmaceutique (Moniteur des pharmacies®, Prescrire®) soit par l'intermédiaire des laboratoires (soirées de présentation des produits ou informations par E-mails ou fax).

Avez-vous eu accès à des informations relatives à l'hépatite C ou à ses traitements hors cursus universitaire ?	Nombre de réponses (N=96)	% de réponses
Oui	14	14,6%
Non	82	85,4%

Concernant les pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD, 76% des pharmaciens (73 réponses) affirment avoir dans leur patientèle des patients toxicomanes. Dans ce groupe, 12,5% des pharmaciens (12 réponses) ont reçu une formation sur la prise en charge des patients toxicomanes hors cursus

universitaire. Dans le groupe des pharmaciens ayant déjà dispensé des AAD, 95% (19 réponses) des pharmaciens affirment avoir des patients toxicomanes dans leur patientèle. Dans ce groupe, 15% des pharmaciens (3 réponses) ont répondu avoir reçu une formation.

Au total, 79,3% (92 réponses) des pharmaciens ont des patients toxicomanes dans leur patientèle et 12,9% (15 réponses) affirment avoir reçu une formation pour la prise en charge de ces patients. Ces formations étaient réalisées par des médecins addictologues ou par du personnel de certains CSAPA. Certains pharmaciens ont suivi des formations sur la prise en charge des addictions à l'officine lors de conférence dans le cadre du DPC. Certains se sont également formés grâce à des revues spécialisées.

Avez-vous des patients atteints de toxicomanie dans votre patientèle ?	**Jamais dispensé (N=96)**		**Déjà dispensé (N=20)**		**Total (N=116)**	
	N	%	N	%	N	%
Oui	73	76%	19	95%	92	79,3%
Non	23	24%	1	5%	24	20,7%

Avez-vous suivi des formations pour la prise en charge de ces patients (hors cursus universitaire) ?	**Jamais dispensé (N=96)**		**Déjà dispensé (N=20)**		**Total (N=116)**	
	N	%	N	%	N	%
Oui	12	12,5%	3	15%	15	12,9%
Non	84	87,5%	17	85%	101	87,1%

Au total, 91,4% (106 réponses) pensent que les patients toxicomanes ne connaissent pas l'importance du dépistage du VHC.

Pensez-vous que les patients toxicomanes connaissent l'importance du dépistage pour le VHC ?	**Jamais dispensé (N=96)**		**Déjà dispensé (N=20)**		**Total (N=116)**	
	N	%	N	%	N	%
Oui	8	8,3%	2	10%	10	8,6%
Non	88	91,7%	18	90%	106	91,4%

Nous avons ensuite demandé aux pharmaciens quels sont les conseils qu'ils donnaient ou donneraient (dans le cas des pharmacies n'ayant pas d'UD dans leur patientèle) à des patients toxicomanes. Ils orientent les patients vers

des centres spécialisés en addictologie (69,8%) ou vers leur médecin généraliste (2,6%). Ils conseillent sur l'élimination du matériel d'injection (44,8%). Ils incitent aux dépistages du VHC et du VIH (17,2%). La délivrance de Stéribox2® se fait gratuitement dans deux pharmacies (1,7%). Ils déclarent inciter les toxicomanes à diminuer voire arrêter leur consommation (0,9%). Toutefois, 19% (22 réponses) des pharmaciens affirment qu'il est difficile de donner des conseils à ce type de patient.

Quels conseils donnez-vous ou donneriez-vous aux patients atteints de toxicomanie ?	**Jamais dispensé (N=96)**		**Déjà dispensé (N=20)**		**Total (N=116)**	
	N	**%**	N	**%**	N	**%**
Incitation aux dépistages VIH, VHC…	16	16,7%	4	20%	20	17,2%
Conseils sur l'élimination du matériel d'injection	43	44,8%	9	45%	52	44,8%
Orientation vers un CSAPA	63	65,6%	18	90%	81	69,8%
Orientation vers son médecin généraliste	2	2,1%	1	5%	3	2,6%
Délivrance gratuite de Stéribox®	2	2,1%	0	0%	2	1,7%
Incitation à la diminution voir à l'arrêt	0	0%	1	5%	1	0,9%
Difficile de donner des conseils	21	21,9%	1	5%	22	19,0%

La dispensation de ces traitements en officine présente plusieurs avantages selon les pharmaciens. Tout d'abord, l'accès des traitements pour les patients est facilité (94%, 109 réponses) grâce à la proximité des officines et à leur plage horaire d'ouverture importante. Le pharmacien d'officine permet le suivi de l'observance du patient à son traitement et aide à la détection d'effets indésirables (73,3% : 85 réponses) notamment car le pharmacien connaît ses patients et ses antécédents médicaux (66,4% : 77 réponses). Le pharmacien peut également faire de l'éducation thérapeutique (46,6% : 54 réponses) et détecter les comportements à risque 30,2% (35 réponses). L'aspect social peut être également pris en charge (1 réponse).

Quels sont les avantages selon vous de la dispensation de ces traitements en officine ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Facilite l'accès aux traitements pour les patients (proximité, plage horaire importante)	90	93,8%	20	100%	110	94,8%
Connaissance des patients habituels de la pharmacie	67	69,8%	11	55%	78	67,2%
Suivi de l'observance, détection d'effets indésirables	69	71,9%	16	80%	85	73,3%
Détection comportements à risque	31	32,3%	4	20%	35	30,2%
Education thérapeutique	46	47,9%	8	40%	54	46,6%
Volet social	1	1,0%	0	0%	1	0,9%

A la question « quels sont les inconvénients à la dispensation de ces traitements ? », les pharmaciens ont répondu majoritairement qu'il y avait un manque de formation sur ces traitements (80,2%), un manque de connaissances sur la pathologie (50,9%), un manque de temps pour une bonne prise en charge (31,9%), le coût des traitements très élevés (19,8%). Un pharmacien a fait remarquer que « beaucoup de toxicomanes n'ont pas de carte vitale ce qui nécessite la vérification des droits ». Un autre a affirmé qu'il s'agissait « d'une catégorie de personnes pas toujours réceptive à notre information ». Certains pharmaciens ont affirmé ne pas voir d'inconvénients (3,4%).

Selon vous, quels sont les inconvénients de la dispensation de ces traitements en officine ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Manque de formation sur les traitements	81	84,4%	12	60%	93	80,2%
Manque de connaissances sur la pathologie	49	51,0%	10	50%	59	50,9%
Manque de temps pour une bonne prise en charge	30	31,3%	7	35%	37	31,9%
Coût des traitements	15	15,6%	8	40%	23	19,8%
Catégorie de personnes pas toujours réceptive à notre information	1	1,0%			1	0,9%
Vérification des droits, beaucoup de toxicomanes n'ont pas de carte vitale	1	1,0%			1	0,9%
Aucun	4	4,2%			4	3,4%

Concernant les pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD, 68,8% (66 réponses) estiment avoir un rôle essentiel dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C. Les pharmaciens ayant dispensé des AAD pensent à 70% avoir un rôle essentiel à jouer dans la cette prise en charge. Au total sur les 116 réponses, 80 pharmaciens estiment avoir un rôle essentiel dans la prise en charge des patients atteints du VHC, ce qui représente 69,0% des réponses. Les pharmaciens ne pensant pas avoir un rôle essentiel que ce soit dans l'un ou l'autre groupe, ont justifié leurs réponses par un manque de formation sur les traitements de l'hépatite C. Ils pensent également que les patients sont très bien suivis et encadrés dans le milieu hospitalier. Un pharmacien a justifié sa réponse « pour des maladies rares, je pense qu'il vaut mieux peu de professionnels mais qu'ils soient formés et à jour de connaissance ».

Pensez-vous avoir un rôle essentiel dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?	**Jamais dispensé (N=96)**		**Déjà dispensé (N=20)**		**Total (N=116)**	
	N	**%**	N	**%**	N	**%**
Oui	66	68,8%	14	70,0%	80	69,0%
Non	30	31,3%	6	30,0%	36	31,0%

Les différentes réponses au rôle considéré comme essentiel par les pharmaciens ont été multiples :

- « Le pharmacien fait entièrement parti du parcours de soin des patients même s'il n'a pas eu de formation supplémentaire sur cette pathologie hors cursus universitaire. »
- « Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé à part entière, son rôle est d'autant plus important qu'il se situe en bout de chaine, juste avant la prise du médicament. »
- « Une bonne prise en charge d'un patient ne peut être que pluridisciplinaire. »
- « Il est disponible facilement : à proximité, sans rendez-vous et pendant une grande partie de la journée. Ainsi, le patient peut obtenir son traitement plus facilement. »
- « Cette proximité et cette disponibilité permettent un dialogue facilité sur la pathologie et sur ses traitements. »

- « Le pharmacien connaît ses patients. »
- « Les pharmaciens sont impliqués dans l'accompagnement du patient tout au long de sa maladie ».
- « Le pharmacien d'officine a la responsabilité de dispenser les traitements, il conseille et sensibilise les patients sur l'importance de l'observance des patients. »
- « Il participe à l'éducation thérapeutique du patient. »
- « Il a un rôle d'information et de prévention des comportements à risques notamment de contamination. »
- « Il assure le suivi du patient et a une vision globale des traitements du patient et assure la bonne gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. »
- « Il peut répondre aux interrogations que le patient n'a pas pensé ou n'a pas osé poser à son médecin. »

La question suivante concerne les campagnes de dépistage du VHC qui ont eu lieu dans plusieurs régions de France. L'objectif était d'avoir l'avis des pharmaciens de Seine-Maritime sur ce sujet. Au total, sur les 116 pharmaciens qui ont répondu aux questionnaires, 80 pharmaciens, soit 69%, ont répondu favorablement à l'utilisation des TROD dans le dépistage du VHC à l'officine. Les pharmaciens qui ont répondu par la négative se justifient principalement par un manque de temps (19,8%), un manque de personnel (14,7%) ou encore des locaux inadaptés (12,1%). De plus, des raisons liées au dépistage en lui-même sont avancées : mode de financement (6,9%), modalités de formation (durée, localisation : 12,1%), conduite à tenir en cas de TROD positif (14,7%), risque de contamination pour le personnel (0,9%), fiabilité du TROD (0,9%). Un pharmacien considère que sa clientèle est « peu à risque » (0,9%), et un autre considère que la clientèle est « spéciale » (0,9%). Les TROD devront être sûrs, rapides, fiables, facilement réalisables et pris en charge par la sécurité sociale sans avance de frais pour les patients, et surtout il faut des formations adéquates (Qui dépister ? Comment annoncer un résultat positif à l'officine ?)

Le dépistage de l'hépatite C par TROD vous semble-t-il envisageable dans votre officine avec une formation adaptée ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Oui	69	71,9%	11	55,0%	80	69,0%
Non	27	28,1%	9	45,0%	36	31,0%

Si non, pour quelles raisons ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Manque de temps	18	18,8%	5	25,0%	23	19,8%
Financement (avance des frais)	5	5,2%	3	15,0%	8	6,9%
Locaux inadaptés	10	10,4%	4	20,0%	14	12,1%
Manque de personnel	12	12,5%	5	25,0%	17	14,7%
Formation (durée, localisation)	5	5,2%	2	10,0%	14	12,1%
Conduite à tenir en cas de TROD+	13	13,5%	4	20,0%	17	14,7%
Risque pour le personnel si TROD+	1	1,0%			1	0,9%
Fiabilité du TROD	1	1,0%			1	0,9%
Clientèle spéciale	1	1,0%			1	0,9%
Clientèle très peu à risque	1	1,0%			1	0,9%
Multiplication des missions va devenir ingérable	1	1,0%			1	0,9%
Sans réponse (avis favorable)	69	71,9%	11	55,0%	80	69,0%

Considérant que le dépistage de l'hépatite C par TROD pourrait faire partie des nouvelles missions des pharmaciens, j'ai voulu savoir combien de pharmaciens participaient déjà aux nouvelles missions. Ainsi, 94% des pharmaciens ont mis en place des actions relatives aux nouvelles missions des pharmaciens. Ils participent surtout à la vaccination antigrippale (92,2%), aux TROD pour le dépistage de l'angine bactérienne (38,8%) et à l'éducation thérapeutique des patients (24,1%). Lors du questionnaire, les TROD Covid n'étaient pas encore beaucoup développés, mais 8,6% des pharmaciens les pratiquaient déjà.

Avez-vous mis en place des actions relatives aux nouvelles missions du pharmacien ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Oui	90	93,8%	19	95,0%	109	94,0%
Non	6	6,3%	1	5,0%	7	6,0%

Si oui, lesquelles ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Vaccination antigrippale	88	91,7%	19	95,0%	107	92,2%
Education thérapeutique	24	25,0%	4	20,0%	28	24,1%
Bilan Partagé de Médication	4	4,2%	0	0%	4	3,4%
TROD angine	37	38,5%	8	40,0%	45	38,8%
TROD Covid	10	10,4%	0	0%	10	8,6%
Allaitement	1	1,0%	0	0%	1	0,9%
Entretien de suivi AVK, AOD	2	2,1%	1	5,0%	3	2,6%
Sans réponse (ne participe pas aux nouvelles missions)	6	6,3%	1	5,0%	7	6,0%

Afin d'avoir une idée sur la dispensation des AAD par les pharmaciens, j'ai demandé quels conseils étaient donnés en priorité :

- Le premier conseil des pharmaciens pour 70% d'entre eux, consiste à rappeler la posologie et les modalités de prise du traitement.
- En deuxième position (39%), ils insistent sur l'importance de l'observance durant toute la durée du traitement.
- Ensuite (37%), ils informent le patient sur l'automédication et sur ses traitements en cours.
- Après, les pharmaciens expliquent la conduite à tenir en cas de saut de prise (35%) et en cas de vomissements dans les heures qui suivent (34%).
- Ils conseillent ensuite sur la pathologie en elle-même, tout d'abord pour éviter les recontaminations du patient (29%). Puis, sur la compréhension de la maladie par le patient (31%), et des conseils hygiéno-diététique (27%).
- Ils expliquent ensuite le remboursement du traitement (39%).
- En dernière position, ils expliquent comment procéder en cas de voyage (46%).

Quels conseils donneriez-vous en priorité à un patient venant chercher un traitement contre le VHC ? Classez les conseils selon leur priorité, 1 : celui auquel vous pensez systématiquement, 10 : celui auquel vous pensez le moins.										
Total des pharmaciens (N=116)	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Rappel des posologies, du moment de prise par rapport au repas	81	12	8	6	3	3	2	0	0	1
	70%	10%	7%	5%	3%	3%	2%	0%	0%	1%
Conseils sur l'automédication et les traitements du patient en cours	8	20	43	9	9	3	7	6	6	5
	7%	17%	37%	8%	8%	3%	6%	5%	5%	4%
Remboursement du traitement	5	8	1	5	6	5	8	10	45	23
	4%	7%	1%	4%	5%	4%	7%	9%	39%	20%
Comportement à adopter si saut de prise	0	12	16	41	17	10	5	5	7	3
	0%	10%	14%	35%	15%	9%	4%	4%	6%	3%
Comportement à adopter si vomissements dans les heures suivants la prise	0	0	15	16	39	19	10	9	8	0
	0%	0%	13%	14%	34%	16%	9%	8%	7%	0%
Comportement si voyage	0	0	1	5	2	7	8	19	21	53
	0%	0%	1%	4%	2%	6%	7%	16%	18%	46%
Conseils pour éviter la recontamination	0	10	3	10	15	34	17	12	12	3
	0%	9%	3%	9%	13%	29%	15%	10%	10%	3%
Observance du patient	20	45	17	9	4	4	6	8	3	0
	17%	39%	15%	8%	3%	3%	5%	7%	3%	0%
Conseils hygiéno-diététique (tabac, consommation d'alcool, surpoids)	1	8	7	6	9	10	17	31	11	16
	1%	7%	6%	5%	8%	9%	15%	27%	9%	14%
Conseils sur la compréhension de la maladie par le patient	1	1	5	9	12	21	36	16	3	12
	1%	1%	4%	8%	10%	18%	31%	14%	3%	10%

Afin d'avoir une idée des connaissances des pharmaciens sur l'hépatite C et ses traitements, plusieurs questions évaluant leurs connaissances ont été posées.

Tout d'abord sur la principale voie de transmission du VHC, 87,1% des pharmaciens ont répondu de manière correcte (voie sanguine). Toutefois, 7,8% pensent que le VHC se transmet par le sang et par voie sexuelle, ce qui pourrait être considéré comme une bonne réponse, car dans certains cas, le VHC peut se transmettre par voie sexuelle en cas de rapport traumatique.

Quel est le principal mode de transmission du VHC ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Voie sanguine	83	86,5%	18	90,0%	101	87,1%
Voie sexuelle	4	4,2%				3,4%
Sang et fluides	1	1,0%				0,9%
Salive	1	1,0%				0,9%
Voies sanguine et sexuelle	7	7,3%	2	10,0%	9	7,8%

Les pharmaciens interrogés pensent à 46,6% que toute personne peut avoir rencontré le VHC dans sa vie. Ils pensent en grande majorité (93,1%) que les toxicomanes peuvent être contaminés par le VHC. Dans 73,3% des réponses, ils pensent également que les personnes ayant reçu une transfusion dans leur vie sont à risque d'être contaminées par le VHC. Dans 51,7% des cas, les pharmaciens pensent que les personnes séropositives pour le VIH peuvent être co-infectés par le VHC.

Selon vous, quelles sont les personnes pouvant être contaminées par le VHC ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Toxicomanes	89	92,7%	19	95,0%	108	93,1%
Patients ayant reçu des transfusions	68	70,8%	17	85,0%	85	73,3%
Patients séropositifs pour le VIH	48	50,0%	12	60,0%	60	51,7%
Toute personne peut avoir rencontré le VHC dans sa vie	45	46,9%	9	45,0%	54	46,6%

Dans la grande majorité des cas (96,6%), les pharmaciens pensent à juste titre que la symptomatologie de l'hépatite C est silencieuse au début de l'infection. Dans 78,4% des réponses, les pharmaciens savent que l'hépatite C chronique est devenue une pathologie curable. Ainsi, 21,6% des pharmaciens ne sont pas au courant de l'évolution de l'efficacité des traitements dans cette pathologie.

Selon vous, au début de l'infection, la symptomatologie est le plus souvent :	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	Nombre de réponses	%	Nombre de réponses	%	Nombre de réponses	%
Silencieuse	93	96,9%	19	95,0%	112	96,6%
Bruyante	3	3,1%	1	5,0%	4	3,4%

Selon vous, l'hépatite C est-elle une maladie curable ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Oui	72	75,0%	19	95,0%	91	78,4%
Non	24	25,0%	1	5,0%	25	21,6%

La question suivante posée aux pharmaciens concerne les prescripteurs habilités à prescrire les AAD. Concernant les hépato-gastro-entérologues exerçant en milieu hospitalier, 69% des pharmaciens pensent qu'ils peuvent prescrire tous les AAD, 10% pensent qu'ils ne peuvent prescrire que certains AAD, 22% ont affirmé ne pas savoir. Pour les hépato-gastro-entérologues exerçant en ville, 16% des pharmaciens ont affirmé qu'ils pouvaient prescrire tous les AAD, 31% certains AAD, 10% aucun AAD et 42% ne savaient pas. Pour les médecins hospitaliers de médecine interne, 41% des pharmaciens pensent qu'ils peuvent prescrire tous les AAD, 19% certains AAD, 2% aucun et 38% ne savent pas. Pour le service d'infectiologie, les pharmaciens ont répondu majoritairement que les infectiologues pouvaient prescrire tous les AAD, 10% certains AAD et 28% ne savent pas. Concernant les médecins généralistes, 43% des pharmaciens ont reconnu ne pas savoir, un pharmacien (1%) pense qu'ils peuvent prescrire tous les AAD et 11% certains AAD. Concernant les autres médecins, 66% des pharmaciens ont affirmé ne pas savoir, 30% des pharmaciens pensent qu'ils ne peuvent prescrire aucun AAD, et 4% certains AAD.

	Tous les AAD			Certains AAD			Aucun AAD			Je ne sais pas		
	JD	DD	T	JD	DD	T	JD	DD	T	JD	DD	T
Service hospitalier d'hépato-gastro-entérologie	65	14	79	8	3	11				23	3	26
	68%	70%	69%	8%	15%	10%				24%	15%	22%
Service hospitalier Médecine interne	42	6	48	16	6	22	2		2	36	8	44
	44%	30%	41%	17%	30%	19%	2%		2%	38%	40%	38%
Service hospitalier Infectiologie	62	9	71	6	6	12				28	5	33
	65%	45%	61%	6%	30%	10%				29%	25%	28%
Hépato-gastro-entérologue de ville	14	5	19	29	7	36	9	3	12	44	5	49
	15%	25%	16%	30%	35%	31%	9%	15%	10%	46%	25%	42%
Médecin généraliste		1	1	11	2	13	39	13	52	46	4	50
		5%	1%	12%	10%	11%	41%	65%	45%	48%	20%	43%
Autres médecins				3	2	5	26	9	35	67	9	76
				3%	10%	4%	27%	45%	30%	70%	45%	66%

La question suivante portait sur la durée de traitement par AAD. La quasi-totalité (90%) des pharmaciens ayant déjà dispensé des AAD et la majorité (55,2%) qui n'en ont jamais dispensé savent que la durée de traitement est seulement de quelques semaines/mois. Toutefois, 26% des pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD, pensent que le traitement dure plusieurs années et 18,8% de ces mêmes pharmaciens pensent que le traitement est à vie (10% des pharmaciens qui en ont déjà dispensé).

Quelle est la durée de traitement du VHC avec ces AAD ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Quelques semaines/mois	53	55,2%	18	90,0%	71	61,2%
Quelques années	25	26,0%			25	21,6%
A vie	18	18,8%	2	10,0%	20	17,2%

Concernant les spécialités Maviret® et Epclusa®, la majorité (57,3%) des pharmaciens n'ayant jamais dispensé ces traitements pensent qu'ils entrainent de nombreux effets indésirables (contre 30% chez ceux qui en ont déjà dispensé). Seulement, 42,7% savent donc qu'ils n'entrainent dans la plupart des situations, que peu d'effets indésirables cédant au bout de quelques jours.

A ce jour, les principales spécialités prescrites et dispensées en officine sont EPCLUSA® et MAVIRET®, pensez-vous qu'ils :	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Entrainent de nombreux effets indésirables	55	57,3%	6	30,0%	61	52,6%
Entrainent peu d'effets indésirables (céphalées, fatigue, douleurs musculaires cédant au bout de quelques jours)	41	42,7%	14	70,0%	55	47,4%

Concernant les interactions médicamenteuses, la majorité (54,2%) des pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD ainsi que 30% des pharmaciens qui en ont déjà dispensé ne connaissent pas les interactions médicamenteuses. Toutefois, on peut remarquer que seulement 18,1% pensent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent interagir avec certains AAD.

A propos des interactions médicamenteuses : quelles sont les molécules pouvant interagir avec les AAD (liste non exhaustive) ?	Jamais dispensé (N=96)		Déjà dispensé (N=20)		Total (N=116)	
	N	%	N	%	N	%
Amiodarone	23	24,0%	8	40,0%	31	26,7%
Inhibiteurs de la pompe à protons	15	15,6%	6	30,0%	21	18,1%
Certains antirétroviraux	23	24,0%	8	40,0%	31	26,7%
AVK	26	27,1%	8	40,0%	34	29,3%
Statines	23	24,0%	8	40,0%	31	26,7%
Certains anticonvulsivants	27	28,1%	9	45,0%	36	31,0%
Jus de pamplemousse	41	42,7%	10	50,0%	51	44,0%
Je ne sais pas	52	54,2%	6	30,0%	58	50,0%

5. Discussion : rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C

Cette partie vise à déterminer le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention, le dépistage et la prise en charge du patient atteint d'hépatite C, en s'appuyant sur les résultats de notre étude menée auprès des pharmaciens de Seine-Maritime en septembre 2020.

Un tiers des pharmaciens sollicités (116 réponses sur 349) a accepté de répondre à mon questionnaire, avec des réponses complètes, montrant leur intérêt pour ce sujet. Près de 70% des pharmaciens interrogés ont estimé avoir un rôle essentiel dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C.

5.1 Les atouts du pharmacien d'officine

Dans un premier temps, nous allons mettre en évidence les différents atouts du pharmacien d'officine. Les pharmaciens répondeurs ont mis en évidence les atouts suivants :

- **Disponibilité**

Le pharmacien d'officine est certainement le professionnel de santé le plus disponible. Les officines sont ouvertes du lundi au samedi sur de longues plages horaires, et surtout il n'y a pas besoin de prendre un rendez-vous pour voir un pharmacien d'officine. Pendant les horaires de fermeture (la nuit, les dimanches et jours fériés), la permanence des soins est assurée par une pharmacie de garde. La continuité d'ouverture assure une disponibilité envers les patients quasi constante. (92)

- **Proximité**

En 2021, on dénombre 21 107 officines en France ce qui correspond à 31,5 officines pour 100 000 habitants. En Seine-Maritime, il y a 349 pharmacies d'officine correspondant à 27,8 officines pour 100 000 habitants. Les patients

peuvent donc facilement trouver à proximité de chez eux une officine pour venir chercher leur traitement. (93)

- **Formation professionnelle**

Le pharmacien est un professionnel de santé à part entière, ce qui lui confère une crédibilité auprès du public. Son rôle est d'autant plus essentiel qu'il a la responsabilité de dispenser les traitements en se situant en bout de chaîne juste avant la prise du médicament. Il accompagne le patient tout au long de sa maladie et fait totalement partie du parcours de soins. Il va conseiller et sensibiliser les patients sur l'importance d'une bonne adhésion thérapeutique. Il a un rôle d'information et de prévention des comportements à risques notamment de contamination. Le pharmacien peut répondre aux interrogations du patient et participer à son éducation thérapeutique.

- **Connaissance des patients**

Le pharmacien connaît son patient : son contexte familial et socioprofessionnel et souvent l'entourage de celui-ci. La connaissance du patient permet de faciliter le dialogue : la relation de confiance est déjà établie entre les interlocuteurs. Le pharmacien d'officine est à l'écoute de ses patients. Il a une vision globale des traitements pris par le patient, il connaît ses antécédents médicaux et peut ainsi assurer une bonne gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. Le pharmacien assure le suivi du patient et peut ainsi estimer l'observance du patient vis-à-vis de ses traitements.

- **Secret professionnel**

De plus, le pharmacien est tenu au secret professionnel. Le patient peut se confier sans crainte lorsqu'il le désire. Une relation de confiance est instaurée entre le pharmacien et son patient.

5.2 Missions du pharmacien d'officine

L'évolution du métier du pharmacien d'officine tend vers une pratique de pharmacien clinicien centrée sur le patient et non exclusivement sur le médicament. La Société française de pharmacie clinique (SFPC) a défini la pharmacie clinique comme « une discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants ». (94)

La dispensation du médicament est le cœur de métier du pharmacien. C'est la première étape de la mise en application d'une approche plus « clinique » du pharmacien. En effet, la dispensation est à différencier de la délivrance d'un traitement qui correspond à la remise d'un médicament ou d'un produit de santé. (94)

Selon le Code de la Santé Publique, « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. » (95)

Le pharmacien d'officine a également d'autres missions qui ne sont pas centrées exclusivement sur le médicament. Elles sont définies dans le Code de la Santé Publique (article L.5125-1-1). Les pharmaciens d'officine :

- Contribuent aux soins de premiers recours (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) ;
- Participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

- Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;
- Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ;
- Peuvent être désignés comme correspondants par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné ;
- Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ;
- Peuvent effectuer les vaccinations (liste fixée par arrêté ministériel) ;
- Peuvent, dans le cadre de protocoles inscrits dans le cadre d'un exercice coordonné, délivrer pour certaines pathologies, et dans le respect des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), des médicaments dont la liste est fixée par arrêté. (96)

Dans l'article R4235-2 du Code de la santé publique, il est mentionné que « le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine, et qu'il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage ». (97)

Le décret 2018-841 précise notamment les conseils et prestations, ainsi il est établi que le pharmacien d'officine peut :

- Mettre en place des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique. Il prévient la iatrogénie médicamenteuse. Il garantit le bon usage des médicaments et le suivi de l'observance en procédant à l'analyse des informations relatives au patient et à l'ensemble de ses traitements. Sauf opposition du patient, les préconisations qui en résultent sont formalisées et transmises au médecin traitant ;
- Mettre en place des actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé. Dans ce cadre, il contribue aux campagnes de sensibilisation et

d'information sur des sujets de santé publique. Il transmet aux différents publics concernés des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public ;

- Participer à des actions d'évaluation en vie réelle des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique en collaboration avec les autorités sanitaires
- Participer au dépistage des maladies infectieuses et des maladies non transmissibles
- Participer à la coordination des soins en collaboration avec l'ensemble des professionnels concourant à la prise en charge du patient dans le respect de son parcours de soins coordonné par le médecin traitant. (98)

De nouvelles applications de ces missions du pharmacien ont vu le jour :

- Entretiens pharmaceutiques : antivitamines K (AVK), anticoagulants oraux directs (AOD), asthme, patients sous anticancéreux oraux,
- Bilan partagé de médication,
- TROD angine, Covid-19,
- Vaccination antigrippale, Covid-19,
- Dispensation protocolisée en coopération interprofessionnelle,
- Dispensation adaptée,
- Pharmacien correspondant,
- Télésanté à l'officine : téléconsultations, télésoins. (99)

De nombreuses missions sont applicables dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C chronique, que ce soit en matière de prévention, de dépistage, de dispensation et de suivi. Les nouvelles missions pourraient s'étendre à l'hépatite C, notamment avec les entretiens pharmaceutiques et l'utilisation de TROD pour le dépistage du VHC.

Dans notre étude, 94% des pharmaciens interrogés participent aux nouvelles missions du pharmacien, notamment des missions « techniques » comme la vaccination antigrippale (92%) ou le dépistage par TROD de l'angine bactérienne (39%). Les TROD antigéniques pour le dépistage du Covid-19 n'étaient pas encore très développés en officine lors de l'étude (septembre 2020) mais ils étaient déjà réalisés dans 9% des cas. Les autres missions citées par les pharmaciens, ciblent l'éducation thérapeutique, avec les bilans partagés de médication, les entretiens de suivi des AVK, des AOD, de l'asthme et de l'allaitement.

Avec l'apparition des nouvelles missions, le métier du pharmacien est en pleine mutation. Une démarche d'assurance-qualité se met en place afin de garantir une qualité, une sécurité de l'exercice pharmaceutique et une amélioration continue des pratiques. Différents outils pratiques peuvent être utilisés, comme des relevés d'incidents ou encore des fiches de procédures. (100) (101)

Dans notre étude, 45% des pharmacies ont mis en place des mesures relatives à l'assurance-qualité, afin de faciliter les dispensations futures. Ces mesures consistaient à former l'ensemble du personnel de la pharmacie (à l'écrit ou oralement), à mettre en place des fiches de procédures ou à mettre des commentaires dans les fiche-produits des médicaments. Une pharmacie a mis en place un pharmacien référent pour la dispensation des AAD et le suivi des patients atteints d'hépatite C. Ceci souligne l'importance que les pharmaciens accordent à la démarche d'assurance qualité au sein de leur officine, en mettant en place des mesures pour améliorer la qualité des pratiques au sein de leur officine.

5.3 Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention primaire

En tant que professionnel de santé de premiers recours, le pharmacien est en contact avec un nombre important de patients qui viennent en pharmacie même quand ils ne sont pas malades. En effet, chaque jour, 4 millions de personnes entrent dans une officine. Le rôle de prévention du pharmacien d'officine est primordial, il peut faire passer facilement des messages notamment lors de campagnes de sensibilisation pour des pathologies telles que l'hépatite C. (92)

La prévention primaire consiste à agir sur les facteurs de risque, en amont de la maladie, afin de limiter la contamination des personnes. (102) Le principal facteur de risque de contamination du VHC est l'injection de drogues par voie intraveineuse ou par voie intra-nasale. (53)

Les moyens de prévention utilisés passent notamment par la mise en avant d'affiches sur la vitrine ou à l'intérieur de la pharmacie. Les vitrines des pharmacies sont des outils de communication importants. Elles interpellent le public et permettent de mettre en avant des informations, notamment des messages de prévention. De plus, de nombreuses pharmacies ont maintenant un site internet où il est possible de diffuser des messages de prévention.

Le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) propose aux pharmaciens de leur fournir gratuitement, des affiches, des documents professionnels et des brochures à destination du public, permettant de relayer des campagnes de sensibilisation sur des thèmes majeurs de santé publique. (103)

Dans notre étude, 95% des pharmaciens ayant déjà dispensé des AAD ont dans leur patientèle des usagers de drogues (UD), ce qui pourrait être corrélé au grand nombre de contamination dans cette population. Toutefois, il est à noter que 76% des pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD ont également dans leur patientèle des UD. Au total sur l'ensemble des réponses aux deux questionnaires, 79% des pharmaciens répondeurs voient passer dans leur officine des UD. L'officine est par conséquent, un lieu idéal pour la prévention du

VHC dans cette population. Le passage des UD dans les officines doit être un moyen de les sensibiliser au VHC. Le pharmacien est par conséquent un acteur essentiel et précieux dans la prévention primaire (réduction des risques), le dépistage et l'accès aux soins des UD.

Dans notre étude, concernant leurs missions de premiers recours et de lutte contre la toxicomanie, les pharmaciens abordent plusieurs aspects. Ils essaient d'inciter leurs patients UD à consulter, soit dans un centre spécialisé (CSAPA, CAARUD) soit en consultant leur médecin traitant permettant ainsi de rentrer dans un parcours de soin, de diminuer leurs consommations et éventuellement initier un traitement de substitution aux opiacés (TSO). Les pharmaciens expliquent l'importance de l'utilisation de matériel stérile et les modalités d'élimination du matériel usagé. Certains dispensent même les Stéribox2® gratuitement. Ils incitent les UD à se faire dépister régulièrement contre le VIH et le VHC.

Les pharmaciens d'officines par leur proximité et leur accessibilité sont nécessaires à la prise en charge des UD. Le large maillage territorial des officines permet de toucher tous les UD, que ce soit en zones urbaines ou rurales, ainsi que des personnes ne se retrouvant pas dans la population usagère de drogue (notamment les HSH chemsexeurs). De plus, la prise en charge en pharmacie permet une approche non stigmatisante pour les UD : ils peuvent venir chercher leur TSO comme n'importe quel autre traitement. (65)

Le pharmacien participe à la politique de réduction des risques de contamination des maladies transmissibles. Il doit insister sur le fait d'utiliser du matériel stérile et de ne pas le partager avec d'autres personnes. Du matériel stérile est mis à disposition dans les pharmacies (Stéribox 2® ou jetons permettant l'accès à un kit d'injection par distributeurs automatiques), ou via les programmes d'échanges de seringues. Le matériel ne doit servir qu'une seule fois et être récupéré dans des collecteurs adaptés pour éviter de se blesser avec du matériel usagé. Il faut également insister sur l'utilisation de préservatifs (en prévention également des IST, dont le VIH). La contamination de l'entourage est

très rare, mais il est préférable de prendre des précautions avec tous les objets pouvant être en contact avec le sang.

Le kit Stéribox2®, distribué par le laboratoire Delmas®, contient tout le nécessaire pour administrer des drogues. Il est dispensé au prix conseillé maximum d'un euro. Il est composé de deux seringues de 1 ml, deux ampoules d'eau pour préparation injectable, deux tampons d'alcool, deux ensembles Stéricup® stériles à usage unique contenant chacun un récipient et un filtre, un tampon sec, un préservatif, et un message d'information et de prévention. (104)

Figure 13 : Kit Stéribox2® d'après (104)

Figure 14 : Matériel contenu dans un kit Stéribox2®

De plus, à l'intérieur de ces kits, des messages informatifs et préventifs sont dispensés : des précautions indispensables à l'injection des drogues (hygiène, désinfection, utilisation de matériel neuf et stérile, ne pas aspirer dans un Stéricup® après utilisation par un tiers, comprimer le site d'injection avec le tampon sec), le mode d'emploi des Stéricup®, et des recommandations en cas de prise de risque. (104)

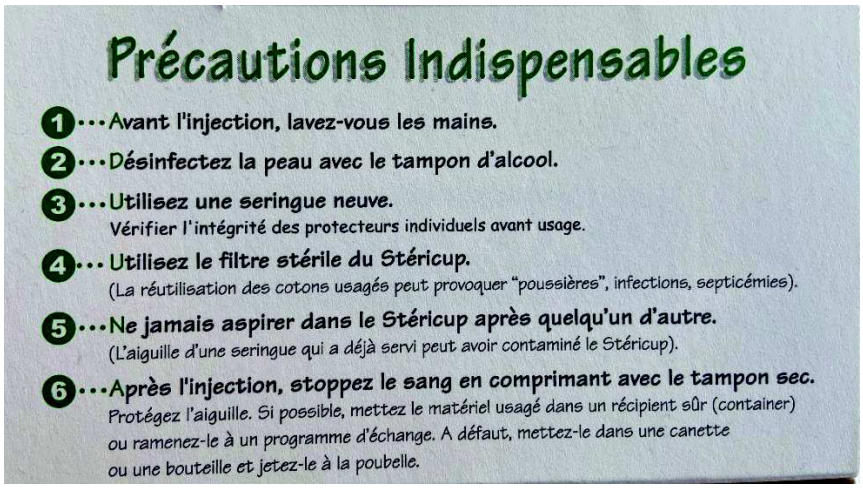

Figure 15 : Précautions indispensables contenues dans un kit Stéribox2

Figure 16 : Mode d'emploi du Stéricup® inscrit dans un Stéribox2®

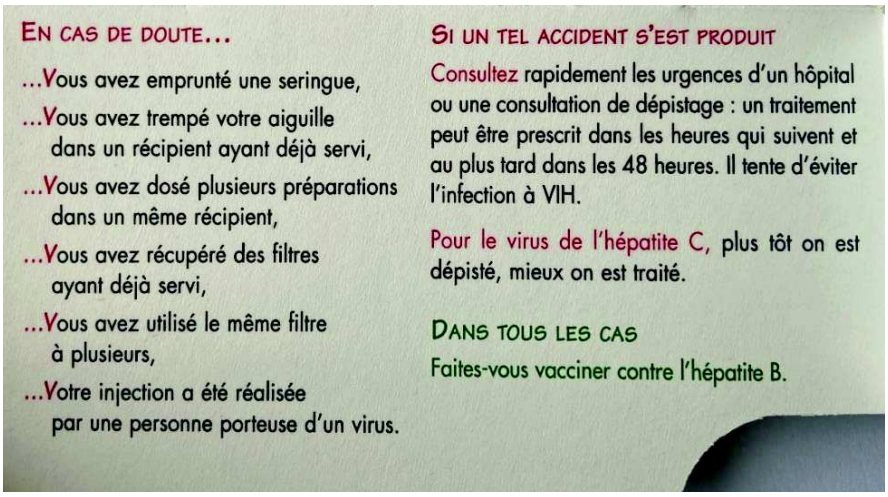

Figure 17 : Attitudes à adopter en cas de prise de risque inscrites dans un Stéribox2®

Dans cette étude, 19% des pharmaciens ont déclaré avoir des difficultés à donner des conseils aux UD. Seulement 13% des pharmaciens ont suivi une formation pour la prise en charge des UD. Ces formations étaient réalisées par des médecins addictologues ou par du personnel de certains CSAPA ou lors de conférence dans le cadre du DPC. Des formations supplémentaires permettraient peut-être aux pharmaciens d'avoir davantage de facilités lors de la prise en charge de patients UD à l'officine. Un support physique donné aux UD pourrait également faciliter la transmission des informations.

5.4 Place du pharmacien d'officine dans le dépistage

La prévention secondaire vise à diminuer la prévalence d'une maladie, en dépistant à un stade précoce les malades. (102) Le renforcement du dépistage présente un intérêt à la fois collectif et individuel. L'intérêt collectif est de diminuer la morbi-mortalité de l'infection, diminuant ainsi les coûts de traitements liés aux soins des personnes atteintes. L'intérêt individuel est de guérir les personnes atteintes, d'améliorer leur qualité de vie et leur espérance de vie, en évitant l'apparition de complications liées à la pathologie (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire…). Une des missions du pharmacien d'officine est de participer au dépistage des maladies infectieuses ou non-infectieuses. (98)

Comme vu précédemment, le dépistage universel est une mesure proposée par l'AFEF afin d'éradiquer l'hépatite C. Cela permettrait de dépister une épidémie cachée d'hépatite C, incluant les personnes infectées qui ignorent avoir pris un risque dans leur vie. Cette stratégie consiste à dépister les personnes au moins une fois dans leur vie. (2)

Actuellement, le dépistage peut se faire dans les laboratoires d'analyses médicales, dans les milieux associatifs ou dans des centres spécialisés (CSAPA, CAARUD) ciblant ainsi les populations à risques. Cependant, dans notre étude, 91% des pharmaciens pensent que les UD ne connaissent pas l'importance du dépistage du VHC. De plus, les anciens UDI s'étant resocialisés, ils ne sont parfois plus dans un parcours de soins ou ils n'ont pas fait part à leur médecin de leurs antécédents de toxicomanie. Ils échappent ainsi au dépistage du VHC. Par conséquent, le dépistage ne doit pas se limiter uniquement aux centres spécialisés. (65)

Les personnes ne se sachant pas contaminées par le VHC, ignorent qu'elles contribuent à la dissémination du virus dans la population. Ces malades échappent au dépistage ciblé des populations à risques, car ils ne pensent pas avoir pris un risque dans leur vie. Le dépistage universel permettrait ainsi de dépister cette population. Dans cette stratégie de dépistage universel, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer que ce soit en informant et en orientant les patients ou en pratiquant lui-même des dépistages. L'Ordre National des Pharmaciens, en 2018, a émis 15 propositions visant à renforcer le rôle des pharmaciens dans la prévention. Une des propositions est de « promouvoir l'implication des pharmaciens dans le dépistage précoce du VIH et des hépatites B et C », en autorisant les pharmaciens d'officine à réaliser des TROD du VIH, VHB et VHC. (105)

5.4.1 Informer les patients

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui voit passer un grand flux de patient. Grâce à ses nombreux atouts, le pharmacien d'officine est un acteur essentiel pour sensibiliser les personnes concernant des campagnes

de dépistage. La difficulté est d'informer la population générale qui ne se sent pas concernée par l'hépatite C et qui considère qu'il s'agit uniquement d'une maladie transmise chez les UDI. (92) L'aide de supports visuels dans les pharmacies représente une alternative pour la prévention et pour promouvoir des actions de santé publique.

5.4.2 Dépistage à l'aide de TROD en officine

Dans cette étude, 69% des pharmaciens ont affirmé être favorables à l'utilisation dans leur officine de TROD pour le dépistage du VHC avec une formation adaptée. Les principaux freins avancés par les pharmaciens répondants, sont majoritairement internes à la pharmacie (manque de temps, de personnel, et locaux inadaptés). Les autres freins sont soit liés au dépistage en lui-même (financement, durée et localisation des formations, conduite à tenir en cas de TROD positif, la peur de contaminer le personnel), soit liés à un manque d'information (pharmaciens estimant que leur clientèle est peu à risque).

Afin de pallier ces freins, les pharmaciens interrogés suggèrent certaines solutions : il serait nécessaire que le financement du dépistage soit totalement pris en charge sans avance de frais, une formation rapide et locale devrait être proposée avec des conseils clairs sur la conduite à tenir en fonction des résultats du TROD (notamment quand il est positif).

Différentes expérimentations de dépistage du VHC en officine, ont eu lieu dans différentes régions de France :

Dans la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur), la campagne Pharmatrod® proposait, à partir du 26 novembre 2018 et durant 6 mois, le dépistage en officine du VHC et du VIH. Cette campagne expérimentale était organisée par le service de rétrocession de l'hôpital de la Conception à Marseille, en coopération avec des médecins spécialistes d'hépato-gastro-entérologie et d'infectiologie et d'une association de patients. Elle visait à proposer un dépistage gratuit et anonyme à un grand nombre de personnes afin de cibler les épidémies cachées de VHC et de VIH. Les pharmaciens (48 pharmacies se sont portées volontaires) ont été formés lors d'une soirée de formation sur les maladies et sur

le dépistage (horaires où les pharmaciens étaient les plus disponibles). Le matériel a été fourni gratuitement par le laboratoire Abbvie®. Les pharmacies participantes ont pu être suivies sur toute la période de l'étude afin d'assurer une continuité de la motivation. Les premiers résultats montraient que les patients étaient très demandeurs dès lors que l'affiche du projet était mise en évidence dans l'officine. La population ciblée était la population générale qui ne se sent pas concernée par le VHC et qui ignore avoir pris des risques au cours de sa vie. L'intérêt n'était pas d'effectuer des TROD sur les populations considérées à risque (UDI, migrants) mais sur le reste de la population qui ne se sentait pas concerné par l'hépatite C. (106,107)

Dans la région Occitanie, une autre étude « Depist'C Pharma » a été réalisée. Elle consistait à proposer un dépistage par TROD de l'hépatite C dans dix officines, à partir d'octobre 2019, sur une période de 18 mois (dix TROD par semaine et par pharmacie pendant un mois, et six mois de suivi). Dans cette étude, le dépistage se faisait selon des facteurs de risques (antécédents de transfusion, d'usage de drogues (nasales, parentérale), tatouages, incarcération…). Si le TROD s'avérait être positif, l'Equipe Mobile Hépatites du CH de Perpignan prenait la suite et réalisait le dépistage, le bilan et l'initiation du traitement de l'hépatite C. Le but de cette étude était d'améliorer la prise en charge des patients atteints du VHC par une meilleure coordination des soins (pharmacien d'officine et équipe hospitalière). Les résultats obtenus démontrent que le dépistage ciblé selon des facteurs de risques, n'a pas permis de dépister les patients ignorants être atteints par le VHC. Cependant, l'étude a permis de valider la faisabilité des tests de dépistage du VHC par TROD en officine. (108,109)

5.5 Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation du traitement

La dispensation des antiviraux à action directe (AAD) en officine a été autorisée à partir de mars 2018. De mars à décembre, le nombre de patients venant chercher leur AAD en officine n'a fait que croitre jusqu'à arriver fin décembre 2018 à près de 75% de délivrance d'AAD en officine. (110)

Dans mon étude, 17,2% des pharmaciens ont dispensé des AAD au moins une fois. Ces constatations montrent clairement l'importance de la dispensation en ville de ces traitements et du rôle du pharmacien dans le parcours de soins du patient atteint d'hépatite C.

La dispensation est un moment privilégié dans la prise en charge du patient. Le pharmacien est le dernier acteur de santé avant la prise du traitement et il permet le suivi avec le renouvellement d'ordonnance. Une des missions du pharmacien est de garantir le bon usage des médicaments et le suivi de l'observance du patient à son traitement. Il va assurer un suivi personnalisé du patient, identifier les facteurs d'inobservance et les surmonter afin d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement. L'idéal est de prendre en charge le patient dans un local assurant la confidentialité.

La dispensation de ces traitements en officine présente de nombreux avantages. Comme vu précédemment, l'accès aux AAD est facilité par les atouts du pharmaciens (proximité, disponibilité…). La connaissance des patients est un vrai atout dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C : dans cette étude, 80% des dispensations d'AAD concernaient des patients habitués de l'officine.

5.5.1 Analyse pharmaceutique

- **Contexte de la dispensation**

Lors de toute dispensation de traitement, le pharmacien doit déterminer à qui sont destinés les médicaments. Les personnes venant chercher les traitements ne sont pas toujours celles à qui sont destinés les traitements. Il faut

s’assurer de la bonne indication du traitement et de l’absence de contre-indications chez ce patient.

Les populations migrantes et les patients toxicomanes sont très touchés par l’hépatite C. Il faut adapter son discours en fonction du contexte socio-économique du patient. Les migrants ne parlent pas toujours français, il est essentiel de leur faire comprendre l’importance d’une bonne adhésion au traitement (intermédiaire, traducteur).

- **Conformité de la prescription**

Lors de la dispensation d’un traitement antiviral à action directe (AAD), le pharmacien doit vérifier la conformité de la prescription, afin de garantir la sécurité du patient, et le remboursement du traitement par la caisse d’assurance maladie, surtout que ce sont des traitements très onéreux. Si le pharmacien émet « des doutes légitimes et justifiés quant à l’authenticité, au contenu ou à l’intelligibilité de la prescription, il a le droit de refuser de délivrer le traitement prescrit tout en informant le prescripteur ». Sur la prescription doit apparaitre l’identification complète du prescripteur et sa signature, les nom et prénom du patient, la date de rédaction de l’ordonnance, le nom de la spécialité (DCI), le dosage et la forme pharmaceutique, la posologie et la durée du traitement. L’ordonnance doit dater de moins de trois mois pour pouvoir être délivrée.

- **Prescripteurs**

Depuis le 20 mai 2019, tous les médecins peuvent prescrire les spécialités Epclusa® et Maviret®, qui sont deux spécialités à action pangénotypique. Cette mesure permet de simplifier la prise en charge des patients atteints d’hépatite C. Les autres AAD sont soumis à une prescription hospitalière réservée à certains spécialistes et services d’hépato-gastro-entérologie, d’infectiologie et de médecine interne. Ces médicaments appartiennent à la liste I des substances vénéneuses. Ils sont pris en charge à 100% et le médicament n’a pas besoin d’être prescrit sur une ordonnance d’exception pour le remboursement. (88)

5.5.2 Conseils nécessaires au bon usage des médicaments

Nous avons demandé aux pharmaciens quels conseils étaient donnés en priorité lors de la dispensation.

- **Posologie et modalités de prise**

Dans cette étude, lors de la dispensation, le premier conseil donné par les pharmaciens est un rappel sur la posologie et les modalités de prise du traitement. Le pharmacien doit vérifier l'exactitude des posologies et des formes pharmaceutiques. Par exemple, pour le médicament Maviret® la prise journalière est de trois comprimés qui doivent être pris en une seule prise avec de la nourriture et non pas un comprimé trois fois par jour. Les comprimés doivent être pris à heure fixe et avalés entièrement, sans les croquer et sans les mâcher. Le patient doit respecter la durée du traitement.

Tableau 6 : Modalités de prise des AAD

Antiviraux à action directe	Posologie	Prise de nourriture	Durée de traitement
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Un comprimé par jour	Avec de la nourriture	12 à 24 semaines
Sofosbuvir + Lédipasvir (Harvoni®)	Un comprimé par jour		12 à 24 semaines
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Un comprimé par jour		12 à 24 semaines
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (Vosevi®)	Un comprimé par jour	Avec de la nourriture	8 à 12 semaines
Glécaprévir + Pibrentasvir (Maviret®)	Trois comprimés en une prise journalière	Avec de la nourriture	8 à 16 semaines
Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®)	Un comprimé une fois par jour		12 à 16 semaines

- **Adhésion thérapeutique**

Les conseils relatifs à l'observance du patient ont été cités en deuxième position. Nous développerons ce sujet dans la section 5.5.3.

- **Recherche des interactions médicamenteuses**

En troisième position, les pharmaciens recherchent les éventuelles interactions médicamenteuses. Le pharmacien doit établir la liste exhaustive de

tous les traitements pris par le patient, que ce soit sur prescription ou en automédication. Il doit insister sur la phytothérapie (notamment sur le millepertuis), sur la consommation de pamplemousse et d'orange sanguine. En effet, les antiviraux à action directe sont des traitements qui interagissent avec de nombreux médicaments. Pour détecter les interactions médicamenteuses, le pharmacien peut s'aider, en plus de son logiciel d'aide à la dispensation, du site internet www.hep-druginteractions.org, de l'application HEP iChart ou encore du module « interaction » du site www.theriaque.org. (89,111)

L'historique de dispensation de la pharmacie et le Dossier Pharmaceutique (DP) sont des outils qui doivent être consultés avant chaque dispensation, afin de prévenir la iatrogénie médicamenteuse (redondance de traitements, détection des interactions médicamenteuses, mésusages ou abus de médicaments) et ainsi contribuer au bon usage des médicaments. Il est ainsi possible de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses lors de la dispensation de ces traitements. Inversement, quand le patient vient chercher un traitement autre que pour l'hépatite C, le DP permet au pharmacien de détecter la prise d'un traitement contre le VHC. Il faut toutefois être vigilant, car les patients peuvent demander à exclure un médicament du DP, empêchant de le voir lors de la lecture de la carte vitale. (112)

L'historique de dispensation est propre à une officine, la personne qui le consulte ne peut voir que les traitements pris dans la pharmacie. Le DP permet de voir l'historique des médicaments délivrés, prescrits ou pris sur conseils d'un pharmacien, dans toutes les pharmacies au cours des quatre derniers mois (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques) quand la carte vitale du patient a été lue. Il ne peut être ouvert qu'avec le consentement du patient. Tous les pharmaciens d'officine peuvent y accéder grâce à la carte vitale du patient. L'accès est également permis aux pharmaciens et médecins hospitaliers pour améliorer la coordination entre les professionnels de ville et hospitaliers. (112)

Le DP ne contient que les informations concernant les médicaments, contrairement au Dossier Médical Partagé (DMP) qui est considéré comme un « carnet de santé numérique » où sont conservées toutes les informations relatives à la santé d'une personne (traitements, résultats d'examens…). Le DMP ne contient que les médicaments remboursés par la sécurité sociale et qui n'apparaitront que lorsqu'ils auront été remboursés par la sécurité sociale. (113)

- **Saut de prise ou vomissements dans les heures suivant la prise**

Le pharmacien doit expliquer à son patient la conduite à tenir en cas de saut de prise ou de vomissements dans les heures qui suivent la prise du médicament.

Tableau 7 : Délai de rattrapage en cas de saut de prise ou de vomissements dans les heures suivant la prise

Médicament	Délai de rattrapage de la prise en cas de saut de prise	Délai de rattrapage de la prise en cas de vomissements
Sofosbuvir (Sovaldi®)	18 heures	2 heures
Sofosbuvir + Lédipasvir (Harvoni®)	18 heures	5 heures
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	18 heures	3 heures
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (Vosevi®)	18 heures	4 heures
Glécaprévir + Pibrentasvir (Maviret®)	18 heures	3 heures
Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®)	16 heures	4 heures

5.5.3 Adhésion thérapeutique

L'observance thérapeutique, est définie, selon l'OMS, comme « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé ». (114)

L'adhésion thérapeutique est définie, selon l'OMS, comme le « niveau d'adéquation entre le comportement d'un patient et les recommandations sur lesquelles il s'est entendu avec un professionnel de santé ». Elle nécessite une implication plus active du patient dans sa prise en charge : un accord entre le patient et le professionnel de santé est établi. Il s'agit d'un processus complexe et dynamique, évoluant dans le temps et qui est influencé par de nombreux facteurs. (114,115)

L'OMS a défini cinq « dimensions » regroupant des facteurs influençant l'adhésion thérapeutique :

- Facteurs socio-économiques : situation sociale et familiale (soutien moral), précarité, instabilité des conditions de vie, longue distance avec le centre de traitement.
- Facteurs liés au système de santé : qualité de la relation avec les professionnels de santé et le patient (relation de confiance, écoute, respect, niveau d'information, compétences professionnelles…), facteur temps (temps passé avec le patient).
- Facteurs liés au patient : intérêt du patient pour sa santé, compréhension de sa pathologie et de ses risques, motivation, croyance religieuse, intensité émotionnelle.
- Facteurs liés à la maladie : sévérité, durée, symptomatologie, complications, comorbidités, consommation de substances addictives (alcool, tabac, cannabis…)
- Facteurs liés au traitement : efficacité, bénéfices perçus, effets indésirables, forme galénique, nombre de médicaments, interactions médicamenteuses. (114)

L'inobservance ou non-observance aux traitements définit un comportement du patient qui ne suit pas les recommandations convenues avec les professionnels de santé (arrêts définitifs ou momentanés des traitements, oublis de prise, prises groupées). (116)

Une bonne adhésion du patient à son traitement est fondamentale pour la guérison du patient atteint d'hépatite C. Une mauvaise adhésion peut avoir des conséquences à la fois médicales et économiques. Les traitements risquent de ne pas être efficaces, laissant la pathologie se développer davantage. En plus du coût du traitement, vont se rajouter les frais liés à l'évolution de la maladie qui aurait pu être stoppée avec une bonne adhésion des patients. Cela entraine une perte de chance pour les patients et aggrave l'incidence de la pathologie au sein de la population. De plus, une mauvaise observance à un traitement anti-infectieux peut conduire à la naissance et à la dissémination de souches résistantes.

Dans cette étude, les pharmaciens ont affirmé que les conseils donnés en seconde position concernaient l'observance du patient à son traitement. Il s'agit donc d'une priorité pour les pharmaciens. Un pharmacien (soit 5% des réponses) a affirmé qu'un de ses patients avait oublié un comprimé lors de son traitement. La majorité des pharmaciens n'a pas détecté de problèmes d'observance, soit car les patients étaient très impliqués dans leur traitement, soit car les patients n'ont pas voulu faire part aux pharmaciens de leurs problèmes d'observance. En effet, l'adhésion du patient à son traitement est toujours difficile à déterminer chez les patients, même chez ceux qui affirment l'être.

- **Education thérapeutique**

L'éducation thérapeutique du patient, selon l'OMS et la HAS, « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial. Elle a pour but d'aider les patients à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie ». (117)

L'Ordre National des Pharmaciens, en 2018, a émis 15 propositions visant à renforcer le rôle des pharmaciens dans la prévention. Une des propositions consiste à « élargir le champ des entretiens pharmaceutiques » notamment aux

patients suivant des traitements « complexes » (antirétroviraux, biothérapies…), et non plus seulement aux pathologies chroniques (patients sous AVK, patients asthmatiques…). L'élargissement à des patients suivant des traitements « complexes » permettrait ainsi d'inclure les patients sous AAD, qui sont des traitements permettant d'obtenir, le plus souvent, une guérison totale. (105)

Lors de leurs études, les étudiants en pharmacie reçoivent un enseignement obligatoire de 40 heures sur l'éducation thérapeutique afin d'acquérir les compétences nécessaires pour dispenser l'ETP. (118)

- **Qualité de la relation entre le pharmacien et son patient**

Un des facteurs d'adhésion est la qualité de la relation entre le pharmacien et son patient. Le pharmacien doit établir une relation de confiance avec lui. Il doit être à l'écoute de son patient, le soutenir et faire preuve d'empathie. Le patient peut avoir besoin d'une oreille attentive afin de discuter de sa pathologie. Le facteur temps influence également l'adhésion thérapeutique, le pharmacien doit prendre le temps de bien encadrer son patient. La connaissance du patient est un réel atout pour favoriser l'adhésion du patient à son traitement, car la relation de confiance est déjà installée. Dans cette étude, 80% des patients étaient des habitués de la pharmacie.

- **Facteurs d'adhésion liés au patient**

La compréhension de la pathologie et l'intérêt du patient pour sa santé sont des facteurs d'adhésion. La dispensation est un moment d'échange où le pharmacien va pouvoir identifier les besoins d'informations du patient et s'assurer qu'il bénéficie d'un soutien suffisant dans son entourage. Le patient, nouvellement diagnostiqué comme atteint d'une hépatite C, peut avoir des difficultés à accepter sa maladie. Le mot « hépatite » peut faire peur, il s'agit de rassurer le patient et de prendre en compte ses sentiments.

- **Facteurs d'adhésion liés à la maladie et au traitement**

La symptomatologie silencieuse de l'hépatite C est un facteur d'inobservance, et les effets bénéfiques du traitement ne sont pas obligatoirement ressentis. Le pharmacien doit avoir une posture éducative vis-à-

vis de son patient, il participe à l'éducation thérapeutique de celui-ci. Il doit chercher à savoir si son patient a bien compris sa pathologie, les complications en cas non prise en charge, et son traitement. Le pharmacien va ainsi répondre aux différentes interrogations des patients. Dans cette étude, 20% des patients ont souhaité, spontanément, avoir davantage d'informations sur l'hépatite C.

Le pharmacien doit tenir compte des comorbidités du patient qui peuvent également influencer l'adhésion thérapeutique. Il doit insister d'autant plus sur l'observance lorsque le patient est coinfecté par le VIH.

En cas de diabète, le traitement par AAD peut améliorer les glycémies des patients et entrainer des hypoglycémies. Le pharmacien doit s'assurer que le patient a bien compris cette notion, et que le médecin prenant en charge le diabète a été informé d'une initiation de traitement par AAD. Le pharmacien doit rappeler au patient de continuer son traitement pour le diabète, selon les recommandations de son médecin, de surveiller attentivement ses glycémies, lui rappeler quels sont les symptômes d'une hypoglycémie et comment se resucrer. Une amélioration des glycémies ne veut pas dire arrêt du traitement pour le diabète. Chaque comorbidité doit être abordée avec le pharmacien.

Le pharmacien doit également aborder la consommation d'alcool et de tabac. Il doit inciter son patient à ne pas boire d'alcool et surtout pas de manière quotidienne et excessive. Toutefois, il n'est pas évident d'inciter une personne alcoolique à suivre un programme de sevrage.

Un accompagnement sur le plan psychologique et nutritionnel doit être proposé. Le pharmacien doit donner des conseils hygiéno-diététiques afin que le patient préserve son foie et également être vigilant concernant l'automédication (risque d'interactions médicamenteuses, médicaments hépato-toxiques).

- **Comment peut-on améliorer l'adhésion du patient à son traitement ?**

Afin d'améliorer l'adhésion, les pharmaciens de l'étude ont proposé plusieurs solutions. Le pharmacien peut conseiller à son patient de prendre ses comprimés à un moment de la journée associé à une action quotidienne, afin

d'associer la prise des comprimés à une action faite systématiquement dans la journée. Le patient peut mettre une alarme journalière (alarme sur portable, SMS…), afin de ne pas oublier la prise de son traitement. Il peut faire un pilulier et établir un plan de prise afin d'être certain d'avoir pris son traitement notamment lorsqu'il prend plusieurs comprimés dans la journée. Certains pharmaciens conseillent lorsqu'ils rencontrent un défaut d'observance chez un patient de contacter le médecin généraliste afin de mettre en place la visite d'une infirmière dans le cas de traitement chronique afin de donner les comprimés à chaque prise.

Dans le cas de ces traitements, le pharmacien doit déterminer la date à partir de laquelle le traitement doit être renouvelé (par exemple : des étiquettes sont fournies avec le traitement Maviret®). Le pharmacien peut proposer au patient de l'appeler à une certaine date pour lui rappeler de renouveler son traitement. C'est également un indice d'observance, si le patient n'a pas encore besoin de renouveler son traitement, c'est qu'il y a eu peut-être des prises oubliées.

Si besoin, le pharmacien peut proposer de fractionner la dispensation du traitement, comme, par exemple avec les médicaments stupéfiants. Le patient peut revenir toutes les semaines chercher son traitement à la pharmacie. Le fractionnement permet également de discuter régulièrement avec le patient sur son traitement et sa pathologie.

5.5.4 Freins à la dispensation des AAD à l'officine

Dans l'étude, 31% des pharmaciens pensent ne pas avoir un rôle essentiel dans la dispensation de ces traitements. Les pharmaciens ont décrit des freins à la dispensation des antiviraux à action directe en officine.

- **Coût des traitements**

Un des freins cités par les pharmaciens interrogés dans notre étude est le cout des traitements. En effet, ce sont des traitements très onéreux pouvant aller de 6 600€ à près de 12 400€ pour un mois de traitement. La dispensation de ces traitements nécessite une prudence particulière : les pharmaciens craignent

toujours un rejet du dossier par la sécurité sociale avec la conséquence de la charge financière pour l'officine d'un traitement onéreux. Ils doivent être par conséquent très vigilants lors de la facturation. De plus, beaucoup d'usagers de drogues ne possèdent pas de carte vitale. Il est nécessaire de vérifier les droits des patients avant de commander le traitement.

- **Manque de connaissances sur la pathologie**

Les pharmaciens interrogés mettent en avant leur manque de connaissances sur la pathologie, qui pourrait être un frein à la dispensation de ces traitements selon eux. En effet, 55% des pharmaciens ne se sentent pas assez formés pour répondre aux questions des patients concernant la pathologie. Ils auraient aimé avoir un rappel concernant l'hépatite C. Cependant, les questionnaires ont permis d'observer que les connaissances des pharmaciens concernant l'hépatite C étaient en majorité correctes : la quasi-totalité des pharmaciens sait que la principale voie de transmission du VHC est la voie sanguine. Dans la grande majorité des cas (97%), les pharmaciens pensent à juste titre que la symptomatologie de l'hépatite C est silencieuse au début de l'infection. Selon eux, les populations à risque d'être contaminées par le VHC sont les toxicomanes (93%), les personnes ayant des antécédents de transfusions (73%) et les personnes séropositives au VIH (52%). Toutefois, moins de la moitié (47%) des pharmaciens interrogés pensent que toute personne peut avoir rencontré le VHC au cours de sa vie.

- **Manque de formation sur les traitements**

Le manque de formation sur les traitements pourrait être un frein à la dispensation de ces médicaments selon les pharmaciens répondants. Lors de la première dispensation, 55% des pharmaciens interrogés ont estimé ne pas avoir eu toutes les informations nécessaires à la dispensation. Seulement 10% des pharmaciens ont eu une formation sur ces traitements hors cursus universitaire. D'après les résultats obtenus aux questionnaires, les connaissances des pharmaciens sur la pathologie sont correctes, les principaux doutes reposent sur les traitements. En grande majorité, les pharmaciens savent à 78% que l'hépatite C est devenue une maladie curable. Il reste toutefois 22% des pharmaciens qui

ne connaissent pas l'évolution des traitements contre le VHC. Concernant les prescripteurs, seuls 11% des pharmaciens savent que les médecins généralistes sont autorisés à prescrire certains AAD. Un pharmacien considère que le rôle du pharmacien n'est pas essentiel, car les patients seraient très bien suivis et encadrés dans le milieu hospitalier, hors maintenant le patient peut être suivi en ambulatoire durant toute la prise en charge.

La quasi-totalité (90%) des pharmaciens ayant dispensé des AAD et la majorité (55%) de ceux qui n'en ont jamais dispensé savent que la durée de traitement des AAD est de quelques semaines/mois. Le reste des pharmaciens estime que ces traitements durent plusieurs années, voire toute la vie.

Concernant Maviret® et Epclusa®, 57% des pharmaciens n'ayant jamais dispensé des AAD pensent qu'ils entrainent de nombreux effets indésirables (contre 30% chez ceux qui en ont déjà dispensé). Au total, seulement 47% des pharmaciens interrogés savent que ces traitements n'entrainent généralement que peu d'effets indésirables cédant au bout de quelques jours.

La majorité (54%) des pharmaciens n'ayant jamais dispensé d'AAD ainsi que 30% des pharmaciens qui en ont déjà dispensé reconnaissent ne pas connaître les interactions de ces traitements.

Cependant, les pharmaciens répondeurs ont réussi à trouver les informations essentielles à la dispensation grâce à des sources fiables (Vidal®, Thériaque®, site de l'Omédit®, site Méddispar®). Toutefois, ils auraient aimé avoir davantage d'informations pratiques et de conseils ainsi qu'un rappel sur la pathologie. Certains pharmaciens ont consulté le site de l'Omédit, afin d'obtenir des fiches de conseils sur les médicaments à destination soit des pharmaciens soit des patients. Il est à noter que Maviret® et Epclusa® ne sont plus sur le site Méddispar®, car ils ne sont plus des médicaments à dispensation particulière. Le laboratoire a été contacté directement par téléphone, afin d'avoir davantage d'informations. De plus, lors de la réception de Maviret®, un livret informatif à destination des pharmaciens accompagne le médicament.

Les pharmaciens sont des professionnels de santé qui savent s'adapter. Après la première dispensation, 45% des pharmaciens interrogés ont mis en place des mesures d'assurance qualité afin de faciliter les dispensations futures (formation de l'ensemble de l'équipe officinale, mise en place d'un pharmacien référent pour la dispensation de ces traitements, mise en place de procédures, commentaires dans les fiches produits des médicaments).

A ce manque de formation souligné par les participants de notre étude, nous avons sollicité l'avis de l'Ordre des Pharmaciens. Leur réponse a été que « le pharmacien a le devoir d'actualiser ses connaissances (R4235-11 CSP) » et que « les pharmaciens peuvent se rapprocher d'organismes de formation dans le cadre du DPC ou en dehors du DPC ». Les actions DPC proposées sont disponibles sur le site de l'ANDPC (Agence Nationale du Développement Professionnel Continu). Les pharmaciens doivent s'adapter au manque de temps pour leur formation. L'hépatite C n'est peut-être pas ressentie comme un sujet de formation prioritaire pour eux. Ainsi, ils préfèrent privilégier des formations sur les nouvelles missions du pharmacien ou sur des pathologies plus courantes à l'officine. Cependant, il est à souligner que les pharmaciens ont fait part d'un intérêt marqué pour ce sujet, beaucoup d'entre eux m'ont demandé des informations complémentaires afin de pouvoir se former sur l'hépatite C (réponses aux questionnaires, demande d'accès à ma thèse).

- **Manque de temps**

Certains pharmaciens interrogés avancent le manque de temps pour une bonne prise en charge de ces patients. C'est un élément récurrent, en lien avec les nombreuses tâches que le pharmacien doit assurer. Pour pallier ce manque de temps, une des solutions qui pourraient être apportées est de proposer des formations courtes et accessibles facilement, notamment sous format dématérialisé (e-learning).

- **Difficultés de compréhension**

La barrière de la langue et les difficultés de compréhension peuvent être une barrière à une bonne dispensation avec les populations étrangères. Les

personnes ne sont pas toujours réceptives à l'information et la difficulté est de leur faire comprendre l'importance d'une bonne adhésion à leur traitement.

5.6 Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention tertiaire

Après la guérison de l'hépatite C, il n'y a pas d'immunité qui protégerait d'une réinfection. La guérison totale de la maladie peut générer des comportements à risques (consommation de drogues, d'alcool, manquement aux règles hygiéno-diététique, comportement sexuel à risque). Une recontamination est possible si le patient rencontre à nouveau le VHC. Le taux de réinfection dans les populations à risque (UD, HSH) est de l'ordre de 1 à 8% par an. (72,90)

Le pharmacien peut donner des conseils adaptés afin de prévenir une éventuelle recontamination. De plus, l'hépatite C chronique peut être guérie, mais des lésions apparues avant le traitement peuvent toujours persister. Le pharmacien doit convaincre son patient de préserver son foie en respectant des règles hygiéno-diététiques (éviter l'alcool, être vigilant avec les médicaments hépatotoxiques).

5.7 Pluridisciplinarité

Une des missions du pharmacien est de participer à la coordination des soins en collaboration avec l'ensemble des professionnels concourant à la prise en charge des patients.

Dans cette étude, les pharmaciens interrogés ont fait remarquer à juste titre que la prise en charge de toute maladie ne peut être que pluridisciplinaire. La relation entre les différents professionnels de santé impacte l'adhésion du patient à son traitement. Ils n'hésitent pas à contacter les prescripteurs et à orienter les patients vers des centres spécialisés (infirmiers d'éducation thérapeutique, psychologues, diététiciens, assistantes sociales…), vers leurs médecins généralistes ou encore vers des associations de patients (par exemple : SOS hépatite), lorsqu'ils l'estiment nécessaire.

L'évolution des pratiques tend vers un exercice coordonné entre les différents professionnels de santé. L'exercice coordonné favorise les échanges et la coordination entre les différents acteurs du parcours de soins dans le but de faciliter la prise en charge et l'accès aux soins des patients, tout en palliant l'isolement des professionnels de santé. (119)

Le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C a évolué depuis qu'ils ont l'autorisation de prescrire des AAD. La coopération entre les professionnels de santé de ville est d'autant plus essentielle. En moyenne, un médecin généraliste ne suit que trois patients contaminés par le VHC, l'expérience du médecin concernant l'hépatite C est ainsi réduite. L'importance de la collaboration entre les différents professionnels de santé de ville est d'autant plus nécessaire pour faciliter la prise en charge. (87)

Ce mode d'exercice permet au pharmacien de mettre en avant son rôle essentiel dans ce parcours de soins en collaborant avec les autres professionnels de santé. Dans cette organisation, le patient doit être placé au centre de l'organisation de la prise en charge thérapeutique. Le pharmacien peut être considéré comme un « interlocuteur du quotidien » dans les soins de premier recours afin de renforcer la proximité avec les patients. Il apporte notamment dans cette collaboration sa connaissance experte du médicament, son expérience et sa connaissance des patients. Le pharmacien participe à l'élaboration de protocoles de soins, coordonne des parcours de soins, collabore à des réunions sur la prise en charge de patients dits « complexes », anime des réunions sur les prescriptions et renforce son rôle éducatif auprès des patients. (119)

L'Exercice coordonné est mis en place dans différentes structures : Maison de Santé Pluriprofessionnelles (MSP), les Centres de Santé Pluridisciplinaires (CSP), les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) et les Equipes de Soins Primaires (ESP). (119)

Deux missions (facultatives) du pharmacien concernent l'exercice coordonné :

- Le « pharmacien correspondant », où le pharmacien est désigné par le patient et peut à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie. Pour le moment, les conditions d'application de cette mission ne sont pas encore fixées.
- La « dispensation protocolisée » où le pharmacien peut, dans le cadre de protocoles, délivrer pour certaines pathologies et dans le respect des recommandations de la HAS, des médicaments dont la liste est fixée par arrêté, pris après avis de la HAS. (119)

Cette collaboration peut être mise en application chez les patients atteints d'hépatite C, afin de faciliter la prise en charge et d'assurer le suivi du patient.

Conclusion

Depuis plusieurs années, avec l'apparition de nouvelles missions, le métier de pharmacien d'officine évolue vers une pratique plus clinique, centrée davantage sur le patient que sur le médicament (vaccination, TROD, éducation thérapeutique, pluridisciplinarité…).

L'hépatite C est une pathologie dont la prise en charge a évolué de façon rapide ces dernières années. Sa guérison est possible grâce aux AAD. Depuis 2018, les AAD peuvent être dispensés en ville et depuis 2019 leur prescription est étendue aux médecins généralistes, permettant ainsi une prise en charge de proximité.

Dans ce contexte, notre étude s'est intéressée au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C et dans son dépistage. Elle met en évidence que le pharmacien a un rôle indispensable dans chaque étape de la prise en charge : prévention primaire, dispensation, adhésion thérapeutique, suivi. Dans l'optique d'un dépistage universel de l'hépatite C, le pharmacien d'officine doit pouvoir participer que ce soit en orientant ou en pratiquant lui-même le dépistage. Les pharmaciens interrogés considèrent que le dépistage, par TROD, de l'hépatite C, est envisageable à condition d'avoir une formation adéquate. Ils ont exprimé dans notre étude un besoin de formation complémentaire sur l'hépatite C et ses traitements.

Les pharmaciens d'officine mettent en place une démarche d'assurance-qualité (procédures…) pour assurer ces nouvelles missions et renforcer la qualité des soins en faveur du patient. Une attention particulière devrait être portée aux UD, dont la prise en charge peut être difficile. Des formations complémentaires sur ce sujet permettraient de faciliter le dialogue des pharmaciens avec les UD.

Malgré ces difficultés, les pharmaciens d'officine restent des acteurs de proximité dans la prise en charge des patients en matière de prévention et de prise en charge de l'hépatite C.

Références bibliographiques

1. OMS. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

2. AFEF. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. 2018.

3. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med. 1975;292(15):767-70.

4. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. Lancet. 1978;1(8062):459-63.

5. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. Liver Int. 2009;29(s1):82-8.

6. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med. 2005;11(7):791-6.

7. Pawlotsky J-M. Le virus de l'hépatite C. Med Sci Paris. 2002;18(3):303-14.

8. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. J Gen Virol. 2017;98(1):2-3.

9. HCV Classification [Internet]. ICTV. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification

10. Piver E, Boyer A, Gaillard J, Bull A, Beaumont E, Roingeard P, et al. Ultrastructural organisation of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture. Gut. 2017;66(8):1487-95.

11. Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. Proc Natl Acad Sci. 2013;110(23):9505-10.

12. Piver E, Bull A, Roingeard P, Meunier J-C. Hépatite C : le serial killer photographié plus de 25 ans après sa mise en examen. Med Sci Paris. 2017;33(8-9):720-3.

13. Meunier J. Particules de l'hépatite C observées au microscope électronique - référence 62357 [Internet]. Inserm Images. 2016 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://www.images.inserm.fr:443/fr

14. Meunier J. Particule du virus de l'hépatite C observée au microscope électronique - référence 62358 [Internet]. Inserm images. 2016 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://www.images.inserm.fr:443/fr

15. Lavie M, Dubuisson J. Interplay between hepatitis C virus and lipid metabolism during virus entry and assembly. Biochimie. 2017;141:62-9.

16. Roingeard P, Hourioux C. Virus de l'hépatite C et gouttelettes lipidiques. Med Sci. 2007;23(5):461-4.

17. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol. 2007;5(6):453-63.

18. Tong Y, Lavillette D, Li Q, Zhong J. Role of Hepatitis C Virus Envelope Glycoprotein E1 in Virus Entry and Assembly. Front Immunol [Internet]. 2018 [cité 23 mars 2020];9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018474/

19. Gentzsch J, Brohm C, Steinmann E, Friesland M, Menzel N, Vieyres G, et al. Hepatitis C Virus p7 is Critical for Capsid Assembly and Envelopment. PLoS Pathog [Internet]. 2013 [cité 1 juill 2020];9(5). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642076/

20. Ma Y, Anantpadma M, Timpe JM, Shanmugam S, Singh SM, Lemon SM, et al. Hepatitis C Virus NS2 Protein Serves as a Scaffold for Virus Assembly by Interacting with both Structural and Nonstructural Proteins. J Virol. 2011;85(1):86-97.

21. Wu M-J, Shanmugam S, Welsch C, Yi M. Palmitoylation of Hepatitis C Virus NS2 Regulates Its Subcellular Localization and NS2-NS3 Autocleavage. J Virol [Internet]. 2019 [cité 15 juill 2020];94(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912101/

22. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset F-L. Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets. Viruses. 2019;11(1):30.

23. Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, et al. Surfeit 4 Contributes to the Replication of Hepatitis C Virus Using Double-Membrane Vesicles. J Virol [Internet]. 2020 [cité 7 avr 2020];94(2). Disponible sur: https://jvi.asm.org/content/94/2/e00858-19

24. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014.

25. Miao Z, Xie Z, Miao J, Ran J, Feng Y, Xia X. Regulated Entry of Hepatitis C Virus into Hepatocytes. Viruses. 2017;9(5):100.

26. Niepmann M, Shalamova LA, Gerresheim GK, Rossbach O. Signals Involved in Regulation of Hepatitis C Virus RNA Genome Translation and Replication. Front Microbiol. 2018;9:395.

27. Falcón V, Acosta-Rivero N, González S, Dueñas-Carrera S, Martinez-Donato G, Menéndez I, et al. Ultrastructural and biochemical basis for hepatitis C virus morphogenesis. Virus Genes. 2017;53(2):151-64.

28. Boson B, Denolly S, Turlure F, Chamot C, Dreux M, Cosset F-L. Daclatasvir Prevents Hepatitis C Virus Infectivity by Blocking Transfer of the Viral Genome to Assembly Sites. Gastroenterology. 2017;152(4):895-907.e14.

29. Flores-Chávez A, Carrion JA, Forns X, Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Rev Esp Sanid Penit. 2017;19(3):87-97.

30. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 2014;61(1):58-68.

31. Erman A, Krahn MD, Hansen T, Wong J, Bielecki JM, Feld JJ, et al. Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis update. BMJ Open. 2019;9(11):e027491.

32. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? Curr Hepatol Rep. 2017;16(2):152-7.

33. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. J Hepatol. 2020;72(2):250-61.

34. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. J Clin Transl Hepatol. 2018;6(1):79-84.

35. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology. 2016;150(7):1599-608.

36. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. J Clin Transl Hepatol. 2019;7(2):172-82.

37. Wang Q, Chen J, Wang Y, Han X, Chen X. Hepatitis C virus induced a novel apoptosis-like death of pancreatic beta cells through a caspase 3-dependent pathway. PloS One. 2012;7(6):e38522.

38. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. Gastroenterology. 2016;150(1):145-155.e4.

39. Couronné L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. Ann Oncol. 2018;29(1):92-100.

40. Fernandes B, Dias E, Mascarenhas-Saraiva M, Bernardes M, Costa L, Cardoso H, et al. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. Ann Gastroenterol. 2019;32(4):352-60.

41. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. Autoimmun Rev. 2017;16(5):523-41.

42. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. J Hepatol. 2016;65(1 Suppl):S109-19.

43. Bronowicki JP, Venard V, Botté C, Monhoven N, Gastin I, Choné L, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med. 1997;337(4):237-40.

44. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. The Lancet. 2019;394(10207):1451-66.

45. Trouiller P, Velter A, Saboni L, Sommen C, Sauvage C, Vaux S, et al. Injecting drug use during sex (known as “slamming”) among men who have sex with men: Results from a time-location sampling survey conducted in five cities, France. Int J Drug Policy. 2020;79:102703.

46. HAS. Fiche mémo - Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l’adulte. 2019.

47. AFEF. Les piercings, tatouages... [Internet]. AFEF - Société Française d’Hépatologie. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://afef.asso.fr/le-foie/le-preserver/les-piercings-tatouages/

48. INRS. Hépatite C. Base de données EFICATT [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_H%C3%A9patite%20C&section=pathologies

49. Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. AJP Rep. 2020;10(1):e121-7.

50. Benhammou V, Tubiana R, Matheron S, Sellier P, Mandelbrot L, Chenadec JL, et al. HBV or HCV Coinfection in HIV-1-Infected Pregnant Women in

France: Prevalence and Pregnancy Outcomes. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;77(5):439-50.

51. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45(3):101596.

52. Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 24 septembre 2019 [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/pdf/2019_24-25.pdf

53. HAS. Evaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). 2019.

54. Remy A-J. L'hépatite C en milieu carcéral en France : enquête nationale de pratiques 2015. 2016;8.

55. AFEF. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. 2020;

56. Bourlière M. Newletter n°53 Elimination de l'hépatitie C en 2025 : mythe ou réalité ? 2020.

57. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Strat YL, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. J Hepatol. 1 oct 2018;69(4):785-92.

58. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost Effectiveness of Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection in the Era of Direct-Acting, Pangenotypic Treatment Regimens. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2019;17(5):930-939.e9.

59. HAS. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C [Internet]. 2014 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1615995/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-c

60. Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif - Légifrance [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032967651?r=xocEZR8pEW

61. OraSure Technologies. Guide d'instructions détaillées OraQuick HCV. 2009.

62. Laboratoires Nephrotek. Notice d'utilisation Test rapide pour la détection des anticorps anti-VHC dans le sang total le sérum ou le plasma [Internet].

TOYO in vitro diagnostic test. 2014 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: http://www.nephrotek.fr/sites/www.nephrotek.fr/files/u5/toyo_hcv-wb-fr-rev.2_-_nephrotek_thc02-40.pdf

63. Laboratoires Nephrotek. Brochure mode opératoire TOYO VHC [Internet]. 2019. Disponible sur: http://www.nephrotek.fr/trod-toyo-vhc/mode-operatoire

64. AFEF, SOS-hépatites. Présentation campagne de dépistage. Vers l'élimination de l'hépatite C : où en est-on de la campagne grand public ? 2018.

65. Delile J, Lang J, Rémy A, Rose I. Livre Blanc sur l'accès aux soins des populations vulnérables pour l'hépatite C. Fédération Addiction; 2018. 84 p.

66. Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste des matériels de prévention pour les services de réduction des risques. 2020.

67. Les permanences d'accès aux soins de santé [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: http://www.ars.sante.fr/les-permanences-dacces-aux-soins-de-sante-0

68. Pillonel J, Boizeau L, Gallian P, Garrabe E, Chabli L, Morel P, et al. Épidémiologie des donneurs de sang infectés par le VHB et le VHC et risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion en France, 1992-2018. 2020;8.

69. Comment la sécurité transfusionnelle est-elle assurée ? [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: /don-du-sang/comment-la-securite-transfusionnelle-est-elle-assuree

70. Don de sang [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: /don-de-sang

71. Ministère des Solidarités et de la Santé. Tatouage et piercing [Internet]. 2020 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/securite-des-pratiques-esthetiques/article/tatouage-et-piercing

72. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020;73(5):1170-218.

73. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. N Engl J Med. 1986;315(25):1575-8.

74. Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. J Hepatol. 2015;62(1, Supplement):S87-99.

75. HAS. VICTRELIS (bocéprévir), inhibiteur de protéase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751174/fr/victrelis-boceprevir-inhibiteur-de-protease

76. HAS. INCIVO (télaprévir), inhibiteur de protéase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751171/fr/incivo-telaprevir-inhibiteur-de-protease

77. Pégasys. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 2223-30.

78. Rébetol. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 2395-400.

79. Moal F, Terrail N. Actualités du traitement de l'hépatite C. Actual Pharm. 2019;58(582):27-31.

80. Sovaldi. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 2683-8.

81. Harvoni. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 1256-62.

82. Epclusa. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 940-5.

83. Vosevi. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019; p. 3219-24.

84. Maviret. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 1772-6.

85. Zepatier. In: Dictionnaire VIDAL. 95e éd. 2019. p. 3390-5.

86. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Communiqué de Presse - Accès universel aux traitements innovants contre l'hépatite C. 2016.

87. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. 2016.

88. Ministère des Solidarités et de la Santé. Communiqué de presse - Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique [Internet]. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c-chronique

89. Thériaque module interaction [Internet]. Banque de données Thériaque. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php

90. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. J Hepatol. 2018;69(5):1007-14.

91. Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, Schulze Zur Wiesch J, Schewe K, Lutz T, et al. Reinfection With the Hepatitis C Virus in Men Who Have Sex With Men After Successful Treatment With Direct-acting Antivirals in Germany: Current Incidence Rates, Compared With Rates During the Interferon Era. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2020;71(5):1248-54.

92. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien

93. Données départementales - Cartes - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-Officine/Donnees-departementales

94. Ordre national des pharmaciens. La pharmacie clinique : état des lieux et perspectives d'une discipline en développement. 2018.

95. Article R4235-48. Code de la Santé Publique.

96. Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique.

97. Article R4235-2. Code de la santé publique.

98. Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. Journal Officiel de la République Française.

99. Collège des pharmaciens conseillers et maitres de stage. Les autres missions du pharmacien d'officine – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/

100. Démarche qualité à l'officine - Nos missions - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Demarche-qualite-a-l-officine

101. Démarche qualité à l'officine [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://www.demarchequaliteofficine.fr/la-demarche-qualite

102. Prévention [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention

103. Cespharm - Programme Vitrines [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Agir-au-quotidien/Programme-Vitrines

104. Gassin P. Stéribox, présentation [Internet]. Apothicom. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: http://www.apothicom.org/steribox-presentation.htm

105. Ordre national des pharmaciens. Développer la prévention en France, 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens. 2018.

106. Campagne PHARMATROD de dépistage du VIH et VHC – Site de l'URPS Pharmaciens PACA [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: https://www.urps-pharmaciens-paca.fr/newsletter-n3-mars-2017-2-2-2-2-3/

107. Marchetti É. Dépistage combiné VIH / VHC dans les officines de la ville de Marseille. 2018.

108. Avis du Comité technique de l'innovation en santé sur le projet d'expérimentation de simplification du parcours de soins hépatite C dans les populations à risque (« DEPIST'C PHARMA »). 2019.

109. Remy A-J, Fontaine S, Bouchkira H. DEPIST'C PHARMA un projet innovant de dépistage en pharmacie – Congrès AFEF 2021 [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.congres-afef.com/2020/07/27/p_018-depistc-pharma-un-projet-innovant-de-depistage-en-pharmacie-auteurs-andre-jean-remy-perpignan-sebastien-fontaine-perpignan-hakim-bouchkira-perpignan/

110. Dessauce DC, Semenzato ML. Prise en charge des antiviraux d'action directe (AAD) par l'Assurance Maladie de 2014 à 2018. Caisse nationale d'assurance maladie;

111. University of Liverpool. HEP Drug Interactions [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: https://www.hep-druginteractions.org/

112. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP

113. DMP : Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: https://www.dmp.fr/

114. Sabaté E, World Health Organization, éditeurs. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.

115. Adhésion — acadpharm [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Adh%C3%A9sion

116. Tarquinio C, Tarquinio M-P. L'observance thérapeutique: déterminants et modèles théoriques. Prat Psychol. 2007;13(1):1-19.

117. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique

118. Académie Nationale de Pharmacie. Recommandations relatives à l'Education Thérapeutique du Patient. 2014.

119. Exercice coordonné - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Exercice-coordonne

Annexe 1 : Fiche résumée du médicament Epclusa®

EPCLUSA® 400 mg / 100 mg

Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg
comprimés pelliculés, boite de 28 comprimés

Indication : traitement de l'hépatite C chez l'adulte.

Mécanisme d'action : action pangénotypique, double inhibition du cycle viral du VHC

- Sofosbuvir (métabolite actif) : inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5B du VHC
- Velpatasvir : inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A du VHC

Prescripteurs : tous les médecins, liste I.

Posologie et durée de traitement :

- 1 comprimé par jour par voie orale, à heure fixe, indépendamment de la prise de nourriture. Les comprimés doivent être avalés tels quels : sans croquer et sans écraser en raison du goût amer.
- Pendant généralement 12 semaines mais peut aller jusqu'à 24 semaines. Le patient doit respecter la durée du traitement et ne pas l'arrêter sans l'accord du médecin.

Effets indésirables fréquents : asthénie, céphalées, nausées.

En cas de vomissements :

- Si le patient vomit dans les 3 heures suivant la prise du traitement, il doit prendre un autre comprimé.
- Si le patient vomit plus de 3 heures après la prise, il n'est pas utile de prendre un nouveau comprimé.

En cas d'oubli de prise du traitement :

- Si l'oubli date de moins de 18h : prendre le comprimé immédiatement et prendre le suivant à l'heure prévue
- Si l'oubli date de plus de 18h : sauter la prise du comprimé, et prendre le suivant à l'heure prévue. Prévenir le médecin lors de la prochaine consultation. Ne pas prendre de double dose.

Conservation : à température ambiance

Grossesse : Epclusa® est déconseillé
Allaitement : Epclusa® est contre-indiqué

<u>Annexe 2</u> : Fiche sur les interactions médicamenteuses (non exhaustive) du médicament Epclusa®

EPCLUSA®	Sofosbuvir	Velpatasvir
	Prodrogue métabolisée **<u>Substrat</u> :** P-gp, BCRP	**<u>Substrat</u> :** P-gp, BCRP, OATP1B, CYP2B6, 2C8 et 3A4 **<u>Inhibiteur</u>** : P-gp, BCRP, OATP1B
	Solubilité diminue lorsque le pH de l'estomac augmente	
Association contre-indiquée (CI)	• <u>Inducteurs puissants des P-gp, CYP2B6, 2C8, 3A4</u> (risque significatif diminution de l'efficacité) : **rifampicine, rifabutine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**	
Association Déconseillée	• **<u>Inducteurs modérés des P-gp, CYP2B6, 2C8, 3A4</u>** (risque de diminution de l'efficacité) : **modafinil, oxcarbamazépine, rifapentine** • **<u>IPP</u>** mais si nécessaire : Epclusa® devra être administré <u>avec de la nourriture 4h avant la prise de l'IPP</u> (dose max de l'IPP équivalent à 20 mg d'oméprazole) • **<u>Amiodarone</u>** (risque de bradycardie sévère et de trouble de la conduction) : utilisable <u>uniquement</u> en cas de CI aux autres traitements antiarythmiques (avec PE, attention à la ½ vie longue de l'amiodarone)	
Association nécessitant des précautions d'emploi (PE)	• **<u>Substrats P-gp, BCRP, OATP1</u>** (risque d'augmentation de la concentration de ces substrats) : <u>digoxine, dabigatran, statines</u> • **<u>AVK</u>** : la fonction hépatique peut être modifiée durant le traitement par Epclusa® : surveillance étroite de l'INR • Prise d'un **<u>antiacide</u>** (ex : hydroxyde d'aluminium) : à 4h de distance de la prise d'Epclusa®	
Association possible	• Inhibiteurs P-gp, BCRP, OATP ou des CYP450 (pas d'effet significatif)	
Maladies associées	• **<u>Diabète</u>** : surveillance étroite de la glycémie durant les premiers mois (risque d'hypoglycémie car amélioration du contrôle glycémique)	

Annexe 3 : Fiche résumée du médicament Maviret®

MAVIRET® 100mg / 40 mg

Glécaprévir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg
comprimés pelliculés, boite de 84 comprimés

Indication : traitement de l'hépatite C chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans.

Mécanisme d'action : action pangénotypique, double inhibition du cycle viral du VHC
- Glécaprévir : inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC
- Pibrentasvir : inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A du VHC

Prescripteurs : tous les médecins, liste I.

Posologie et durée de traitement :
- 3 comprimés en une seule prise par jour avec de la nourriture, à heure fixe
- Pendant généralement 8 semaines mais peut aller jusqu'à 16 semaines. Le patient doit respecter la durée du traitement et ne pas l'arrêter sans l'accord du médecin.
- Les comprimés doivent être avalés tels quels : sans croquer, sans mâcher, sans écraser ou casser les comprimés afin de ne pas modifié la biodisponibilité des médicaments.

Effets indésirables fréquents : asthénie, céphalées, nausées, diarrhées.

En cas de vomissements :
- Si le patient vomit dans les 3 heures suivant la prise du traitement, il doit prendre une nouvelle dose (soit 3 comprimés).
- Si le patient vomit plus de 3 heures après la prise, il n'est pas utile de prendre un nouveau comprimé.

En cas d'oubli de prise du traitement :
- Si l'oubli date de moins de 18h : prendre une nouvelle dose (3 comprimés) immédiatement et prendre la suivante à l'heure prévue
- Si l'oubli date de plus de 18h : sauter la prise du traitement, et prendre la prochaine dose (3 comprimés) à l'heure prévue. Prévenir le médecin lors de la prochaine consultation. Ne pas prendre de double dose.

Conservation : à température ambiance

Grossesse : Maviret® est déconseillé
Allaitement : Maviret® est contre-indiqué

<u>Annexe 4</u> : Fiche sur les interactions médicamenteuses (non exhaustive) du médicament Maviret®

MAVIRET®	Glécaprévir	Pibrentasvir
	<u>Substrat</u> : P-gp, BCRP, OATP1B1/3 **<u>Inhibiteur</u>** : P-gp, BCRP, OATP1B1/3	**<u>Substrat</u>** : P-gp, BCRP **<u>Inhibiteur</u>** : P-gp, BCRP, OATP1B1/3
	Solubilité non dépendante du pH gastrique	
Association contre-indiquée (CI)	• <u>Inducteurs puissants des P-gp et CYP3A</u> (risque significatif de diminution de l'efficacité) : **rifampicine, rifabutine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone** • **atorvastatine, simvastatine, dabigatran, éthinylestradiol, atazanavir**	
Association déconseillée	• <u>Inducteurs modérés des P-gp, CYP3A</u> (risque de diminution de l'efficacité) : **oxcarbamazépine, eslicarbazépine, lumacaftor, crizotinib,** • **Colchicine (risque de surdosage en colchicine)**	
Association nécessitant des précautions d'emploi (PE)	• <u>Substrats P-gp, BCRP, OATP1B1/3</u> (risque d'augmentation de la concentration de ces substrats) : **<u>digoxine, statines</u>** (atorvastatine et simvastatine CI) • <u>AVK</u> : la fonction hépatique peut être modifiée durant le TT par Epclusa® : surveillance étroite de l'INR	
Maladies associées	• **<u>Diabète</u>** : surveillance étroite de la glycémie durant les premiers mois (risque d'hypoglycémie car amélioration du contrôle glycémique) • **<u>Insuffisance hépatique</u>** : sévère (CI), modérée (déconseillée)	

<u>Annexe 5</u> : Questionnaire de thèse sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C : cas des pharmacies ayant déjà dispensé des antiviraux d'action directe

Avec l'arrivée en officine, en 2018, des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C, le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C a évolué. Je rédige actuellement ma thèse sur ce thème et votre réponse à ce questionnaire me permettra d'avoir votre avis sur le rôle du pharmacien dans cette prise en charge et dans le dépistage de l'hépatite C. Il est préférable que ce questionnaire soit rempli par le pharmacien qui a dispensé ce traitement. Ce questionnaire vous prendra environ 10 minutes.

Dans quel type d'officine exercez-vous ?
- □ Centre-ville
- □ Quartier
- □ Campagne (semi-rurale / rurale)

Vous êtes pharmacien :
- □ Titulaire
- □ Adjoint
- □ Remplaçant

Combien de fois avez-vous dispensé des AAD ?
- □ Une seule fois
- □ 2-5 fois
- □ > 5 fois

Avant la première dispensation, aviez-vous eu des formations sur l'hépatite C ou ses traitements hors cursus universitaire ?
- □ Oui
- □ Non

Si oui, lesquelles (exemple : formation continue)

Lors de la première dispensation, aviez-vous toutes les informations nécessaires ?
- □ Oui
- □ Non

Si non, quelles informations auriez-vous voulu avoir afin de faciliter la dispensation ?

S'il vous manquait des informations, où avez-vous obtenu ces renseignements ?
- □ Appel directement au laboratoire
- □ Vidal, Thériaque
- □ Méddispar
- □ Hep-druginteractions
- □ Autre :

Après la première dispensation, avez-vous pris des mesures pour faciliter les dispensations futures ?
- □ Oui
- □ Non

Si oui, lesquelles ?

Comment circulent les informations concernant la dispensation de ces traitements dans votre équipe (informations orales, fiches de procédures…) ?

Une personne est-elle référente pour la dispensation de ces traitements ?

Les patients étaient-ils des patients habituels de la pharmacie ?

- □ Oui
- □ Non

Les patients vous ont-ils fait part de questions sur la pathologie ?

- □ Oui
- □ Non

Vous sentez-vous assez formés pour répondre à leurs interrogations ?

- □ Oui
- □ Non

Avez-vous fractionné la dispensation pour certains patients (par exemple pour des patients toxicomanes) ?

- □ Oui
- □ Non

Si oui, dans quels contextes ?

Avez-vous fait remonter des effets indésirables à la pharmacovigilance ?

- □ Oui
- □ Non

Si oui lesquels ?

Avez-vous été confronté à des problèmes d'observance ?

- □ Oui
- □ Non

Selon vous, pour quelles raisons ?

Pour les patients non observants, quels moyens pouvez-vous mettre en place pour améliorer l'observance et le suivi des traitements ?

Quels conseils donneriez-vous en priorité ? Classez les conseils selon leur priorité (1 : celui auquel vous pensez systématiquement, 10 : celui auquel vous pensez le moins)

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Rappel des posologies, du moment de prise par rapport au repas										
Conseils sur l'automédication et les traitements du patient en cours										
Remboursement du traitement										
Comportement à adopter si saut de prise										
Comportement à adopter si vomissements dans les heures suivants la prise										
Comportement si voyage										
Conseils pour éviter la recontamination et la contamination de l'entourage										
Observance du patient										
Conseils hygiéno-diététique (tabac, consommation d'alcool, surpoids)										
Conseils sur la compréhension de la maladie par le patient										

Avez-vous des patients atteints de toxicomanie dans votre patientèle ?

- □ Oui
- □ Non

Avez-vous suivi des formations pour la prise en charge de ces patients (hors cursus universitaire) ?

- □ Oui
- □ Non

Si oui, lesquelles ?

Pensez-vous que vos patients toxicomanes connaissent l'importance du dépistage pour le VHC ?

- □ Oui
- □ Non

Quels conseils donnez-vous ou donneriez-vous aux patients atteints de toxicomanie ?

- □ Incitation au dépistage du VHC
- □ Orientation vers des centres spécialisés (CSAPA...)
- □ Conseils sur l'élimination du matériel d'injection
- □ Autre :

Quels sont les avantages selon vous de la dispensation en officine de ces traitements ?

- □ Facilite l'accès des traitements pour les patients (proximité, plage horaire d'ouverture importante)
- □ Connaissance des patients fidèles à la pharmacie (antécédents)
- □ Détection des comportements à risque
- □ Suivi de l'observance, détection effets indésirables rencontrés
- □ Education thérapeutique
- □ Autre :

Selon vous, quels sont les inconvénients de la dispensation de ces traitements en ville ?

- □ Manque de formation sur les traitements
- □ Manque de connaissances sur la pathologie
- □ Manque de temps pour une bonne prise en charge
- □ Coût des traitements (8000€ à 12000€/mois)
- □ Autre :

Avez-vous mis en place des actions relatives aux nouvelles missions du pharmacien ?

- □ Oui
- □ Non

Si oui, lesquelles ?

- □ Vaccination antigrippale
- □ TROD angine
- □ Education thérapeutique
- □ Autre :

Pensez-vous avoir un rôle essentiel dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?

- □ Oui
- □ Non

Pour quelles raisons ?

Concernant le dépistage de l'hépatite C à l'officine.

Pour permettre de dépister l'ensemble de la population au moins une fois dans sa vie, il est essentiel de faire intervenir les professionnels de santé les plus proches de la population, comme nous pharmaciens d'officine.

Dans plusieurs régions de France, des campagnes de dépistage de l'hépatite C par TROD ont été organisées. Le dépistage par TROD de l'hépatite C dans votre officine vous semble-t-il envisageable avec une formation adaptée ?

- □ Oui
- □ Non

Si non, pour quelles raisons ?

- □ Manque de temps
- □ Financement (avance des frais)
- □ Locaux inadaptés
- □ Manque de personnel
- □ Formation (durée, localisation…)
- □ Conduite à tenir en cas de TROD positif
- □ Autre :

Avez-vous des remarques à me proposer par rapport à la dispensation de ces traitements ou au dépistage du VHC ?

A titre facultatif, je vous présente quelques questions concernant vos connaissances à propos de la pathologie et ses traitements.

Connaissez-vous le principal mode de transmission du VHC ?

Selon vous, quelles sont les personnes pouvant être contaminées par le VHC ?

- □ Toxicomanes
- □ Patients ayant reçu des transfusions
- □ Patients séropositifs pour le VIH
- □ Toute personne peut avoir rencontré le VHC dans sa vie

Selon vous, au début de l'infection, la symptomatologie est le plus souvent :

- □ Silencieuse
- □ Bruyante

Selon vous, est-ce que l'hépatite C est une maladie curable ?

- □ Oui
- □ Non

Concernant les antiviraux d'action directe (ADD) : Quels sont les prescripteurs habilités à prescrire des AAD ?

	Tous les AAD	**Certains AAD**	**Non, aucun AAD**	**Je ne sais pas**
Services hospitaliers d'hépato-gastro-entérologie				
Services hospitaliers de médecine interne				
Services hospitaliers d'infectiologie				
Hépato-gastro-entérologues exerçant en ville				
Médecins généralistes				
Autres médecins				

Quelle est la durée de traitement du VHC avec ces AAD ?

- □ Quelques semaines / mois
- □ Quelques années
- □ A vie

A ce jour, les principales spécialités prescrites et dispensées en officine sont EPCLUSA® et MAVIRET®, pensez-vous qu'ils :

- □ Entrainent peu d'effets indésirables (céphalées, fatigue, douleurs musculaires cédant au bout de quelques jours)
- □ Entrainent de nombreux effets indésirables

A propos des interactions médicamenteuses : quelles sont les molécules pouvant interagir avec les AAD (liste non exhaustive) ?

- □ Amiodarone
- □ Inhibiteurs de la pompe à protons
- □ Certains traitements contre le VIH
- □ AVK
- □ Statines
- □ Certains anticonvulsivants
- □ Jus de pamplemousse
- □ Je ne sais pas

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire. Si vous vous êtes intéressés, vous pouvez me laisser vos coordonnées ci-dessous.

<u>Annexe 6</u> : Questionnaire de thèse sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C : cas des pharmacies n'ayant jamais dispensé d'antiviraux d'action directe

Avec l'arrivée en officine, en 2018, des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C, le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C a évolué. Je rédige actuellement ma thèse sur ce thème et votre réponse à ce questionnaire me permettra d'avoir votre avis sur le rôle du pharmacien dans cette prise en charge et dans le dépistage de l'hépatite C. Ce questionnaire vous prendra environ 10 minutes.

Dans quel type d'officine exercez-vous ?

- □ Centre-ville
- □ Quartier
- □ Campagne (semi-rurale / rurale)

Vous êtes pharmacien :

- □ Titulaire
- □ Adjoint
- □ Remplaçant

Avez-vous eu accès à des informations relatives à l'hépatite C ou ses traitements hors cursus universitaire ?

- □ Oui
- □ Non

Si oui lesquelles ?

<u>Concernant la prise en charge par le pharmacien d'officine du patient atteint de VHC</u>

Quels conseils donneriez-vous en priorité à un patient venant chercher un traitement contre le VHC ? Classez les conseils selon leur priorité (1 : celui auquel vous pensez systématiquement, 10 : celui auquel vous pensez le moins)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rappel des posologies, du moment de prise par rapport au repas										
Conseils sur l'automédication et les traitements du patient en cours										
Remboursement du traitement										
Comportement à adopter si saut de prise										
Comportement à adopter si vomissements dans les heures suivants la prise										
Comportement si voyage										
Conseils pour éviter la recontamination et la contamination de l'entourage										
Observance du patient										
Conseils hygiéno-diététique (tabac, consommation d'alcool, surpoids)										
Conseils sur la compréhension de la maladie par le patient										

Avez-vous des patients atteints de toxicomanies dans votre patientèle ?
- □ Oui
- □ Non

Avez-vous suivi des formations pour la prise en charge de ces patients (hors cursus universitaire) ?
- □ Oui
- □ Non

Si oui, lesquelles ?

Pensez-vous que vos patients toxicomanes sont au courant de l'importance du dépistage pour le VHC ?
- □ Oui
- □ Non

Quels conseils donnez-vous ou donneriez-vous à vos patients atteints de toxicomanie ?
- □ Incitation au dépistage du VHC
- □ Orientation vers des centres spécialisés (CSAPA...)
- □ Conseils sur l'élimination du matériel d'injection
- □ Autre :

Quels sont les avantages selon vous de la dispensation des antiviraux d'action directe en officine ?

- □ Facilite l'accès des traitements pour les patients (proximité, plage horaire d'ouverture importante)
- □ Connaissance des patients fidèles à la pharmacie (antécédents)
- □ Détection des comportements à risque
- □ Suivi de l'observance, détection des effets indésirables rencontrés
- □ Education thérapeutique
- □ Autre :

Selon vous, quels sont les inconvénients de la dispensation de ces traitements en ville ?
- □ Manque de formation sur les traitements
- □ Manque de connaissance sur la pathologie
- □ Manque de temps pour une bonne prise en charge
- □ Coût des traitements (8000€ à 12000€)
- □ Autre :

Avez-vous mis en place des actions relatives aux nouvelles missions du pharmacien ?
- □ Oui
- □ Non

Si oui, lesquelles ?
- □ Vaccination antigrippale
- □ TROD angine
- □ Education thérapeutique
- □ Autre :

Pensez-vous avoir un rôle essentiel dans la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?
- □ Oui
- □ Non

Pour quelles raisons ?

Concernant le dépistage de l'hépatite C à l'officine.

Pour permettre de dépister l'ensemble de la population au moins une fois dans sa vie, il est essentiel de faire intervenir les professionnels de santé les plus proches de la population, comme nous pharmacien d'officine.

Dans plusieurs régions de France, des campagnes de dépistage de l'hépatite C par TROD ont été organisées. Le dépistage par TROD de l'hépatite C dans votre officine vous semble-t-il envisageable avec une formation adaptée ?

- □ Oui
- □ Non

Si non, pour quelles raisons ?

- □ Manque de temps
- □ Financement (avance des frais)
- □ Locaux inadaptés
- □ Manque de personnel
- □ Formation (durée, localisation…)
- □ Conduite à tenir en cas de TROD positif
- □ Autre :

Avez-vous des remarques à me proposer concernant la dispensation de ces traitements ou le dépistage du VHC ?

Pour finir, voici quelques questions concernant l'hépatite C et ses traitements :
Quel est le principal mode de transmission du VHC ?

Selon vous, quelles sont les personnes pouvant être contaminées par le VHC ?

- □ Toxicomanes
- □ Patients ayant reçu des transfusions
- □ Patients séropositifs pour le VIH
- □ Toute personne peut avoir rencontré le VHC dans sa vie

Selon vous, au début de l'infection, la symptomatologie est le plus souvent :

- □ Silencieuse
- □ Bruyante

Selon vous, est-ce que l'hépatite C est une maladie curable ?

- □ Oui
- □ Non

Concernant les antiviraux d'action directe (AAD) : Quels sont les prescripteurs habilités à prescrire des AAD ?

	Tous les AAD	**Certains AAD**	**Non, aucun AAD**	**Je ne sais pas**
Services hospitaliers d'hépato-gastro-entérologie				
Services hospitaliers de médecine interne				
Services hospitaliers d'infectiologie				
Hépato-gastro-entérologues exerçant en ville				
Médecins généralistes				
Autres médecins				

Quelle est la durée de traitement du VHC avec ces AAD ?

- □ Quelques semaines / mois
- □ Quelques années
- □ A vie

A ce jour, les principales spécialités prescrites et dispensées en officine sont EPCLUSA® et MAVIRET®, pensez-vous qu'ils :

- □ Entrainent peu d'effets indésirables (céphalées, fatigue, douleurs musculaires cédant au bout de quelques jours)
- □ Entrainent de nombreux effets indésirables

A propos des interactions médicamenteuses : quelles sont les molécules pouvant interagir avec les AAD (liste non exhaustive) ?

- □ Amiodarone
- □ Inhibiteurs de la pompe à protons
- □ Certains traitements contre le VIH
- □ AVK
- □ Statines
- □ Certains anticonvulsivants
- □ Jus de pamplemousse
- □ Je ne sais pas

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire. Si vous désirez avoir plus de renseignements, vous pouvez me laisser vos coordonnées ci-dessous.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

LEBESNE Alysson

Hépatite C : antiviraux d'action directe disponibles en ville, quel est le rôle du pharmacien d'officine dans le dépistage et la prise en charge du patient atteint d'hépatite C ?

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 148 p.

RESUME

L'hépatite C est une maladie chronique qui toucherait 71 millions de personnes dans le monde. La prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) a évolué ces dernières années avec l'apparition des antiviraux d'action directe (AAD). Ces traitements sont bien tolérés, de courte durée et permettent d'obtenir la guérison dans 95% des cas. Ces résultats permettent d'envisager l'éradication de cette infection. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé pour objectif l'éradication de l'hépatite C dans le monde à l'horizon 2030. En France, cet objectif est fixé pour 2025. Pour atteindre ces objectifs, une intensification du dépistage et une prise en charge de proximité est recommandée. Le rôle du pharmacien d'officine est en pleine évolution depuis quelques années, avec l'apparition de nouvelles missions. L'arrivée des AAD, en officine, depuis 2018, est une opportunité pour le pharmacien de s'impliquer davantage dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C.

En septembre 2020, nous avons réalisé une enquête auprès des pharmaciens d'officine de Seine-Maritime dans le but de préciser leur rôle dans le dépistage et la prise en charge de l'infection par l'hépatite C et d'en évaluer leurs connaissances. Les réponses au questionnaire proposé ont également permis de dresser un bilan d'expérience des deux premières années de dispensation des AAD en officine. Nous avons obtenu 116 réponses dont 20 provenaient de pharmacien ayant dispensé des AAD.

Nous avons mis en évidence le rôle essentiel du pharmacien à chaque étape de la prise en charge du patient atteint d'hépatite C. Dans un but de prévention primaire, le pharmacien informe la population générale et les populations à risque sur cette pathologie. Dans le cadre du dépistage, il conseille et oriente les patients. Les pharmaciens interrogés considèrent le dépistage de l'hépatite C par des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) envisageable dans leur officine à condition d'avoir une formation adéquate. Le dépistage de l'infection par le VHC par TROD en officine faciliterait le dépistage systématique de cette infection. Lors de la dispensation du traitement, le pharmacien recherche les interactions médicamenteuses, il prodigue les conseils nécessaires au bon usage des médicaments et soutient l'adhésion du patient à son traitement. Le pharmacien joue un rôle également dans le suivi du patient après sa guérison (prévention d'une recontamination). L'optimisation de la prise en charge passe par la coopération entre les différents professionnels de santé. Cependant, les pharmaciens ont fait part d'un besoin d'information sur cette pathologie et ses traitements.

MOTS CLES : Hépatite C – Pharmacien d'officine – Prise en charge – Dépistage -

JURY

Président : Mr GARGALA, Gilles, MCU-PH, HDR

Membres : Mme DONNADIEU, Nathalie, Docteur en Pharmacie

Mr RIACHI, Ghassan, PH

Mme THARASSE, Christine, MCU

Mme INGER, Fabienne, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 17 juin 2021