

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉS DE MEDECINE

Année 2022

2022 TOU3 1099

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Hépatite C : Qui sont les patients traités quatre ans après l'accès au traitement universel ?

A propos d'une étude multicentrique de 86 cas

Présentée et soutenue publiquement par

Anita BELIERES

Le 15 septembre 2022

Directeurs de thèse : Dr Sophie METIVIER, Dr Pierre TOULEMONDE

JURY

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ	Président
Monsieur le Professeur Bruno CHICOULAA	Assesseur
Madame le Docteur Sophie METIVIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Pierre TOULEMONDE	Assesseur

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LEZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUDAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et
Paramédicaux

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BOYER Pierre
M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène

Mme MALAVAUD Sandra

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologique	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CURROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédéricque	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

Remerciements

A mes directeurs de thèse, je souhaite tout d'abord remercier très chaleureusement le **Docteur Sophie METIVIER** et le **Docteur Pierre TOULEMONDE**. Vous m'avez guidée, soutenue tout au long de ce travail de thèse. Je peux dire que j'ai eu deux directeurs de thèse fabuleux et complémentaires. Merci pour l'expertise que vous avez apportée à ce travail. Merci pour votre bienveillance et la confiance que vous m'avez accordée.

Au président de mon jury, Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ, pour le véritable honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse, merci. Merci pour votre engagement pour la formation de nous tous, internes de Médecine Générale. Merci d'avoir contribué à donner à notre spécialité la place qu'elle occupe aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur Bruno CHICOULAA, merci de faire partie de ce jury. L'honneur est grand.

Loïs, pour m'avoir guidée dans le choix de ce sujet de thèse et ta gentillesse, merci.

A Michèle et Florian, merci pour vos conseils avisés.

A Monsieur BONNIN, vous avez été un père et un soutien pour moi tout au long de ces études médicales. Merci.

Au Docteur DE LABRUSSE, merci de m'avoir confortée dans ce choix de la Médecine Générale. Votre passion et inmanquablement votre humour y ont pour leur part de responsabilité !

A vous tous mes maîtres de stage, merci. Je n'oublie pas ce que chacun d'entre vous m'a apporté et transmis au cours de ma formation d'interne. Merci pour votre bienveillance. Merci de m'avoir donné les clés pour exercer sereinement le métier dont j'ai toujours rêvé.

A vous parents aimants et présents à chaque étape, à chaque instant, merci. Au-delà de parents, je vous remercie de l'exemple que vous êtes pour moi. Maman, de droiture, honnêteté, intelligence et bonté. Papa, de résilience, tolérance, humilité et générosité. Je n'aurais pas pu rêver meilleurs parents.

A vous grands-parents,

A toi grand-papa Jean, tu as été deux grands-pères en un.

A toi grand-maman Thérèse, merci pour tout l'amour que tu me portes. Cela a été une chance de grandir à vos côtés.

A toi grand-maman Ancilla, si l'on me demandait de citer un exemple de sagesse et de bonté, c'est toi que je citerais. Ndagukunda n'umutima wanjye wose.

A toi grand-papa Michel, que l'on nous a enlevé. Tu t'es illustré par ta droiture, ton intégrité, ta dignité et ton humanité toute ta vie durant. Des qualités qui font de toi un héros pacifiste du génocide rwandais. Je te le promets grand-père, je poursuivrai ton œuvre.

A toi grand-oncle Joseph, notre Mandela, merci. Tu m'aimais comme ta petite-fille et je t'aimais comme un grand-père.

A toi Florian, mon petit frère, un esprit vif, un brin trop taquin les jours heureux mais toujours là pour me soutenir dans les moments difficiles. Je t'aime.

A toute ma famille, merci pour votre amour.

A ma marraine, tu as toujours été là pour moi depuis mon enfance. Aujourd'hui, je veux te dire merci.

A Catherine, merci pour ton soutien et les douceurs sucrées avant les partiels. Merci pour l'affection que tu me portes.

A Gisèle, mon institutrice préférée, merci pour ta bienveillance, merci pour ces repas chaleureux et de confidences partagés toutes les deux.

A Patricia, mon incroyable prof de piano, merci de m'avoir fait partager ta passion qui me fait me sentir plus accomplie.

A vous mes chers amis, merci de faire partie de ma vie. Sans vous, elle n'aurait pas autant de goût.

A toi Elodie, qui es toujours là, merci. Telle une scoute, tu es toujours prête, des excursions sportives aux vacances galvanisantes mais prête aussi pour aider ton amie dans la difficulté comme pour insérer un saut de puce à ce manuscrit (on le sait tous que l'informatique, ce n'est pas son fort !). Merci pour cette amitié unique.

A toi Dday, de longs mois durant sans nouvelles et puis un coup de fil, rien n'a changé. C'est peut-être cela l'amitié, les années passent et quand l'on se retrouve c'est comme avant, simple et heureux.

A toi Aurélie, merci pour l'amitié profonde et inspirante que nous partageons.

A toi Virginie, mon petit Bal, mon acolyte de PACES. Dès ce jour de fin d'été, nous deviendrons l'une pour l'autre à la fois une famille, un soutien, une réassurance, un moteur pour cette année si rude, de travail acharné et de résilience. Dès ce jour, notre amitié fut une évidence.

A vous mes amis de l'externat, mes licornes à paillettes, merci pour ces moments studieux, de galère mais aussi heureux et festifs à Clermont. Un merci tout particulier à toi Justine, à toi Laineux et à toi Valentine.

A mes colocs d'Albi, à mes trois sœurs. **A toi Sonia**, le petit rayon de soleil, merci pour ta douceur, ta franchise et ta cuisine généreuse ! **A toi Miora**, merci pour ta présence tout au long de cet internat. Pour tes conseils avisés et l'exemple de sagesse que tu es pour nombreux, merci. **A toi Céc**, lapinou, ma sœur, les mots sont pâles et inadéquats pour décrire le lien qui nous unit.

A mes colocs de Toulouse, Momo, Alex et Amandine, vous comptez beaucoup pour moi. Je fus vraiment heureuse de vivre avec vous. Vivre avec vous m'a changé et grandi.

A toi Marjory, qui par ta rencontre, a rendu le semestre meilleur. Merci pour cette amitié.

A toutes les autres belles rencontres de l'internat, Paul et Sophie (ce fut mon plus bel anniversaire), Carole, Alex...

A toi Marie, il y a peu de temps que je te connais mais je t'apprécie tant.

A Thomas, merci pour ces jours heureux.

To you sweet Ana Lucia, it has started in Oslo, then on the way to Santiago de Compostela and one year to the day in the Azores, it was always good times. Thank you for this precious friendship.

A ti Lucero, la estrellita de México, eres alegría, humor y espontaneidad. Gracias por esta amistad.

A vous tous que j'ai rencontrés, aimés et que je n'ai pas cités

Namwe mwese namenye, nakunze, kandi ntavuze

Table des matières

INTRODUCTION	1
1. Données épidémiologiques.....	1
1.1 L'hépatite C dans le monde.....	1
1.2 L'hépatite C en France.....	2
2. Hépatite C : agent causal, transmission et évolution.....	2
2.1 Virus de l'hépatite C.....	2
2.2 Modes de transmission.....	2
2.3 Histoire naturelle.....	3
3. En voie vers l'élimination.....	5
3.1 Avancées dans la prise en charge de l'hépatite C.....	5
3.2 Stratégies et recommandations.....	8
4. Objectifs de l'étude.....	9
MATERIEL ET METHODES	10
1. Cadre éthique.....	10
2. Type d'étude.....	10
3. Population étudiée.....	10
4. Définition des variables.....	10
5. Recueil des données.....	11
6. Analyse statistique.....	11
RESULTATS.....	12
1. Diagramme de flux.....	12
2. Analyse univariée.....	13
2.1 Profil socio-démographique.....	13
2.2 Facteurs de risque de transmission du VHC identifiés.....	14
2.3 Profil clinique et sévérité de la maladie hépatique sous-jacente.....	16
2.4 Facteurs potentiels ayant entravé la guérison antérieure ou conduit à une recontamination.....	18
3. Analyse bivariée.....	18
4. Pour aller plus loin : profil évolutif.....	20
DISCUSSION	21
1. Principaux résultats.....	21
1.1 Populations cibles.....	21
1.2 Facteurs potentiels ayant entravé la guérison antérieure ou conduit à une recontamination.....	24
2. Forces et limites.....	26
2.1 Forces.....	26
2.2 Limites.....	27
3. Pistes de réflexion et perspectives.....	27
CONCLUSION	29
FICHE RESUMEE.....	30
BIBLIOGRAPHIE	31
ANNEXES.....	43

Table des illustrations

Liste des figures

<i>Figure 1 : Prévalence estimée de l'hépatite C dans le monde fin 2015 d'après The Polaris Observatory HCV Collaborators</i>	<i>1</i>
<i>Figure 2 : Diagramme de flux</i>	<i>12</i>
<i>Figure 3 : Répartition des patients en fonction de leur mode d'adressage</i>	<i>13</i>
<i>Figure 4 : Répartition des hommes et des femmes par catégorie d'âge</i>	<i>13</i>
<i>Figure 5 : Répartition de la population de migrants par pays</i>	<i>14</i>
<i>Figure 6 : Répartition des facteurs de risque du VHC selon le sexe</i>	<i>15</i>
<i>Figure 7 : Répartition des patients sans facteur de risque en fonction de l'âge</i>	<i>16</i>
<i>Figure 8 : Répartition des patients selon leur score de fibrose d'après la classification METAVIR</i>	<i>17</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Comparaison des recommandations AFEF et HAS</i>	<i>9</i>
<i>Tableau 2 : Répartition des facteurs de risque d'acquisition du VHC par patient</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 3 : Distribution des circonstances de découverte</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 4 : Répartition des comorbidités de la population étudiée</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 5 : Répartition des potentiels facteurs d'échec dans la prise en charge du VHC</i>	<i>18</i>

Table des annexes

<i>Annexe 1 : Editorial du Pr. Jérôme Salomon, directeur général de la Santé, à l'occasion de la journée nationale des hépatites virales le 25 septembre 2019</i>	<i>43</i>
<i>Annexe 2 : Fréquence des manifestations extra-hépatiques liées au VHC d'après la publication de Cacoub</i>	<i>44</i>
<i>Annexe 3 : Score METAVIR</i>	<i>44</i>
<i>Annexe 4 : Algorithme du parcours simplifié de prise en charge de l'hépatite C</i>	<i>45</i>
<i>Annexe 5 : Recommandations du dépistage ciblé d'après la HAS</i>	<i>45</i>
<i>Annexe 6 : Déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-004 auprès de la CNIL</i>	<i>46</i>
<i>Annexe 7 : Tableau de recueil des données</i>	<i>47</i>
<i>Annexe 8 : Modélisation de l'année d'élimination de l'hépatite C par pays ou région d'après l'OMS.</i>	<i>48</i>

Liste des abréviations

- AAD** : Antiviraux à Action Directe
- AFF** : Association Française pour l'Etude du Foie
- ALD** : Affection Longue Durée
- AME** : Aide Médicale d'Etat
- ANRS** : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
- ARN** : Acide RiboNucléique
- CAARUD** : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues
- CDC** : *Center for Disease Control and prevention*
- CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- CHC** : Carcinome Hépato-Cellulaire
- CMU-c** : Couverture Maladie Universelle complémentaire
- DBS** : *Dried Blood Spot*
- ELISA** : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
- GHSS** : *Global Health Sector Strategy*
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- IC95** : Intervalle de Confiance à 95%
- IFN- α** : Interféron alpha
- IQR** : *InterQuartile Range* (écart interquartile)
- IST** : Infection Sexuellement Transmissible
- MEH** : Manifestations Extra-Hépatiques
- HSH** : Homme ayant des rapports sexuels avec un ou d'autre(s) homme(s)
- OFII** : Office Français de l'Immigration et de l'Intégration
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- OR** : *Odds Ratio*
- PA** : Personnes-Années
- PASS** : Permanence d'Accès Aux Soins de Santé
- PBH** : Ponction Biopsie Hépatique
- PCR** : *Polymerase Chain Reaction*
- Peg-IFN** : Interféron Pégylé
- POCT** : *Point-of-Care Testing*
- RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RMI** : Revenu Minimum d'Insertion (RMI) devenu RSA (Revenu de Solidarité Active)
- RVS** : Réponse Virologique Soutenue
- TAAN** : Test d'Amplification des Acides Nucléiques
- TROD** : Test Rapide D'Orientation Diagnostique
- UDIV** : Usager de Drogue par Voie Intraveineuse
- UNESCO** : Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture
- VHB** : Virus de l'Hépatite B
- VHC** : Virus de l'Hépatite C
- VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Identifié presque hier, c'est de l'élimination prochaine du virus de l'hépatite C (VHC) dont il est question aujourd'hui. En raison des progrès thérapeutiques récents, l'amélioration du dépistage constitue un enjeu de Santé Publique en vue d'une possible éradication virale. En effet, l'hépatite C répond aux critères habituellement retenus des maladies à dépister en termes de fréquence de l'affection, de gravité et d'acceptabilité des tests de dépistage (1). L'élimination est définie par une diminution de 90 % des nouvelles infections associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 %. L'Organisation Mondiale de la Santé a fixé cet objectif ambitieux pour 2030 à la surface du globe.

1. Données épidémiologiques

1.1 L'hépatite C dans le monde

71,1 millions d'individus sont porteurs du virus de l'hépatite C en 2015 selon le rapport de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2), soit une prévalence de 1,0% (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : [0,8 ; 1,1]). La prévalence est très hétérogène selon les zones géographiques (**Figure 1**). Dans les pays à revenus élevés, elle est généralement inférieure à 2% (0,5% en Europe de l'Ouest, 0,9% en Amérique du Nord) (3). Les pays où la prévalence est la plus élevée sont principalement des pays à revenus faibles ou intermédiaires, tels l'Égypte (6,3%), le Gabon (7,0%), la Mongolie (6,4%), l'Ouzbékistan (4,3%) et la Géorgie (4,2%). Du fait de prévalence ou de densité de population élevées, cinq pays concentrent près de la moitié des cas mondiaux : la Chine (9,8 millions), le Pakistan (7,2 millions), l'Inde (6,2 millions), l'Égypte (5,6 millions) et la Russie (4,7 millions) (3). Dans l'Union Européenne, 3 238 000 personnes auraient une hépatite C chronique (IC95 : [2 106 000 ; 3 795 000]) cette même année (4).

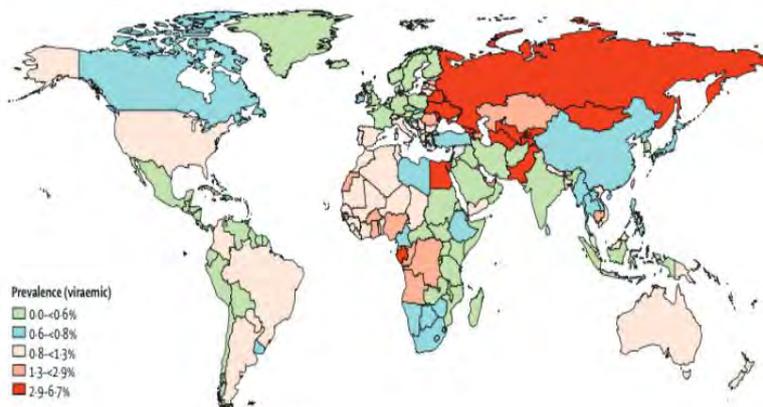


Figure 1 : Prévalence estimée de l'hépatite C dans le monde fin 2015 d'après The Polaris Observatory HCV Collaborators (3)

Seuls 20% des 71,1 millions d'individus seraient diagnostiqués, soit 14 millions (2). C'est dans les pays de l'Union Européenne (36,7%) (4) et en Amérique (36%) (2) que cette proportion est la plus élevée, alors que c'est en Afrique qu'elle est la plus faible (6%) (2).

1.2 L'hépatite C en France

Pour suivre l'évolution des actions contre l'hépatite C, le « baromètre de l'éradication de l'hépatite C » ou « Baro Test » a été créé. C'est un outil dynamique qui permet de suivre, mois après mois, l'évolution de l'élimination de l'hépatite C sur le territoire français.

La prévalence de l'ARN VHC dans la population générale adulte (18-75 ans) vivant en France métropolitaine est passée de 0,80% en 2003 à 0,30% (IC95 : [0,13-0,70]), selon l'indicateur virologique « Baro Test » de 2016 (5), stable à 0,30% en 2020 (6). Parallèlement à la diminution de la prévalence, le nombre absolu de patients ARN-VHC positifs a diminué de 2004 (232 000) à 2020 (86 826) (6). 87 254 patients ont été guéris entre janvier 2014 et décembre 2020 (6). En 2020, 86 826 patients porteurs du VHC en France ne sont pas traités, dont 60 000 individus restant à dépister (deux tiers ignorent leur statut virologique) (6). Étant donné l'accès universel aux traitements depuis 2017, le défi à relever est de traiter les 86 826 patients ARN-VHC + en France, et donc de trouver les 60 000 patients qui constituent le réservoir de l'hépatite C.

2. Hépatite C : agent causal, transmission et évolution

2.1 Virus de l'hépatite C

Une hépatite est une inflammation des cellules du foie. L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie causée par le virus de l'hépatite C (VHC).

En 1989, l'équipe de Michael Houghton isole par technique de biologie moléculaire le virus C (7). Était découvert l'agent responsable de la majorité des hépatites d'origine post-transfusionnelle, jusqu'alors appelées « hépatites non-A, non-B à transmission parentérale », rebaptisé virus de l'hépatite C (8–10).

Le VHC est un virus à ARN de la famille des Flaviviridae au même titre que les virus de la fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et encéphalite à tique (11). Il appartient au genre Hepacivirus (12). Il est l'un des cinq virus (A, B, C, D et E) responsables d'hépatites virales. Son réservoir est humain.

Le virus présente une grande variabilité génétique. Cette propriété, commune aux virus à ARN, rend difficile la mise au point d'un vaccin efficace (13). Les analyses phylogénétiques établies par séquençage du génome du VHC ont permis d'identifier 7 génotypes différents du virus, qui se subdivisent eux-mêmes en 67 sous-types (14,15). D'un génotype à l'autre, la divergence génomique est d'environ 30 à 35% et de 20 à 25% entre deux sous-types. En France, le génotype 1 du VHC (1a et 1b) prédomine (61%), suivi par le génotype 3 (19%), les génotypes 2 (9%), 4 (9%), 5 (2%) et 6 (<1%) sont plus rares (16).

2.2 Modes de transmission

Le virus de l'hépatite C est principalement transmis par voie sanguine. La contamination résulte de la mise en contact du sang d'une personne infectée avec un tiers, soit de manière directe (transfusion sanguine) ou indirecte (réutilisation de matériel d'injection contaminé) (17,18). La transmission est alors dite horizontale. Parmi laquelle, il existe différents modes de contracter le virus via :

- L'**usage de drogues**, par voie intraveineuse ou pernasale avec partage de matériel souillé (seringues, pailles de sniff...), reste le principal mode de contamination dans les pays développés (50-90%) (16,19,20). En conséquence, les personnes ayant consommé une drogue représentent le principal réservoir du VHC en France, population dans laquelle la prévalence s'élève à 43,3% (IC95 : [36,2 ; 50,3]), selon les résultats de l'enquête Coquelicot menée par l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) en 2011 (21).
- La **transfusion sanguine** et les **actes médico-chirurgicaux invasifs** (hémodialyse, greffe d'organe, endoscopie avec biopsie...) (22,23). Le risque d'hépatite C post-transfusionnelle est devenu négligeable en France depuis 1991. Ceci depuis l'utilisation de matériel à usage unique et grâce à la réalisation systématique sur chaque don du sang d'un Test d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN) par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) sur plasma pour rechercher l'ARN du VHC afin d'éliminer une contamination (16,24). Dans les pays en voie de développement où l'hémovigilance et les mesures d'asepsie restent insuffisantes, les soins médicaux et la transfusion sanguine demeurent des modes de transmission majeurs du virus de l'hépatite C.
- Le risque de **transmission sexuelle** du VHC est considéré comme négligeable au sein de couples hétérosexuels monopartenaires, compris entre 0 et 0,07 pour 100 PA (personnes-années) (25–27). Cependant, ce risque peut être important en cas de pratiques sexuelles traumatiques (responsables de micro-saignements), notamment chez les Hommes ayant des rapports Sexuels avec d'autres Hommes (HSH), éventuellement associées à l'usage de produits psychoactifs (chemsex). Ce risque est d'autant plus important chez les HSH porteurs du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (25,28). Dans cette population, l'incidence de l'hépatite C a significativement augmenté depuis les années 1990 (29,30) particulièrement au cours des dernières années passant de 0,43 pour 100 PA en 2012 à 1,1 en 2016 en France (31,32).
- **Autres** (utilisation de matériel non ou mal stérilisé avec effraction cutanée ou muqueuse) : piercing, tatouage artisanal (33), acupuncture, mésothérapie... .

La **transmission verticale** ou **materno-foetale** est de l'ordre de 3 à 5% (17,34). Ce risque est majoré de 3 à 4 fois en cas de co-infection par le VIH (35–38). En revanche, le risque de transmission du VHC à l'enfant par le lait maternel est nul.

Environ 20% des patients porteurs du VHC ignorent leur mode de contamination (39).

2.3 Histoire naturelle

Dans les pays industrialisés, l'infection par le VHC est responsable de 20% des hépatites aiguës, 70% des chroniques, 40% des cirrhoses décompensées et de 60% des Carcinomes Hépatocellulaires (CHC) et conduit à 30% des transplantations hépatiques (16).

2.3.1 Infection aiguë

Après une contamination, l'infection aiguë survient dans un délai moyen de 7 semaines (2 à 26 semaines). L'hépatite A aiguë est la plupart du temps asymptomatique (90% des cas) (16,40). Elle

passé donc souvent inaperçue malgré des taux de transaminases élevés, généralement à 10 ou 20 fois la normale. Lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont peu spécifiques : asthénie, perte d'appétit, fièvre, syndrome pseudo-grippal. D'autres symptômes orientent vers l'origine hépatique de l'infection : nausées, douleurs de l'hypocondre droit, ictère. L'hépatite C aiguë peut guérir spontanément dans 15 à 40% des cas (8,17). Cela signifie qu'une guérison spontanée est possible au cours des 6 mois qui suivent la contamination. Plusieurs facteurs seraient associés à une clairance spontanée : le sexe féminin, la présence de symptômes et possiblement le génotype 1 (17). Une fois au stade d'hépatite chronique, la guérison spontanée n'est plus possible.

2.3.2 Infection chronique

A la suite d'une infection aiguë, la fréquence de passage à la chronicité varie de 55 à 85% des cas (8), avec un risque d'installation progressive d'une fibrose hépatique puis d'une cirrhose chez 10 à 20% des patients dans un délai moyen de 20 à 30 ans (41). Toutefois, plusieurs facteurs favorisent une évolution cirrhogène plus courte : l'âge supérieur à 40 ans au moment de la contamination (41,42), le sexe masculin (41,42), l'insulinorésistance ou le diabète (42–44), la consommation d'alcool (41,42,45), la co-infection avec le VIH (42,46) ou avec le VHB (42,47). Le risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques est de 1 à 3 % (8,48). Cette évolution est généralement asymptomatique jusqu'au stade de cirrhose décompensée.

2.3.3 Manifestations extra-hépatiques

Diverses Manifestations Extra-Hépatiques (MEH) peuvent être observées au cours de l'infection chronique par le VHC (11,49–51). Elles peuvent amener au diagnostic de l'infection par le VHC, ou survenir simplement chez un patient connu porteur du VHC. Le lien de causalité est certain pour une partie mais reste plus flou pour d'autres. Parmi les MEH étayées par des preuves suffisantes (49) (**Annexe 2**), citons : les cryoglobulinémies mixtes (la plus fréquente des MEH, retrouvée chez 36 à 55 % des patients), le syndrome de fatigue chronique, le syndrome sec, le diabète non insulinodépendant, les lymphoproliférations B malignes et la production d'auto-anticorps (52).

2.3.4 Evolution après l'éradication virale

L'infection par le VHC est curable. La Réponse Virologique Soutenue (RVS) est définie par l'indélectabilité de l'Acide RiboNucléique du VHC (ARN VHC) 12 semaines après la fin du traitement. Les bénéfices escomptés d'une guérison sont nombreux (48,53–59). Dans la méta-analyse menée par Bang et Song (60), les patients infectés par le VHC ayant eu une guérison virologique post-traitement ont une réduction de la mortalité toute cause (Odds Ratio (OR) 0,255, IC95 [0,199 ; 0,326]), de la mortalité liée au foie (OR 0,126, IC95 : [0,094 ; 0,169]), et de 80 % de l'incidence de l'hépatocarcinome comparés aux patients infectés qui n'avaient pas eu de guérison virologique. Même si beaucoup de ces études étaient menées avec des traitements à base d'interféron, des études plus récentes menées après l'utilisation des Antiviraux à Action Directe (AAD) confirment l'ensemble de ces réductions de risque. D'après une autre méta-analyse récente, pilotée par Cacoub (61), l'obtention d'une guérison virologique a également un impact favorable sur de nombreuses manifestations extra hépatiques : diminution de la mortalité extra hépatique (OR 0,44, IC95 : [0,3 ; 0,7]), rémission des vascularites cryoglobulinémiques (OR 20,76, IC95 : [6,73 ; 64,05]) et des hémopathies malignes lymphoïdes B (OR 6,49, IC95 : [2,02 ; 20,85]), diminution de l'incidence de

l'insulino-résistance [OR 0.42, IC95 : [0,33 ; 0,53]) et du diabète de type 2 de novo (OR 0,34, IC95 : [0,21 ; 0,56]), ainsi qu'une diminution des événements cardiovasculaires majeurs, des dépressions et de la fatigue.

L'éradication du VHC chez le malade apporte un autre bénéfice majeur : la diminution de la propagation de l'hépatite C.

3. En voie vers l'élimination

3.1 Avancées dans la prise en charge de l'hépatite C

3.1.1 Outils diagnostiques

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour effectuer le dépistage :

- La méthode de référence pour effectuer le dépistage de l'hépatite C est la **sérologie virale** (recherche des anticorps anti-VHC sériques (Ac anti-VHC)) par prélèvement sanguin veineux. Elle repose sur un test immuno-enzymatique EIA ou ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) de 3^{ème} génération (62,63) détectant des anticorps en utilisant plusieurs antigènes recombinants (Core, NS3, NS4 et NS5).
- Les outils de dépistage se sont diversifiés avec le développement des **Tests Rapides d'Orientation Diagnostique** (TROD) (1,64). En alternative au test immuno-enzymatique, ils offrent l'opportunité de dépister en dehors des laboratoires ou des structures de soins. Ainsi, ils répondent à la politique « d'aller vers » des personnes difficiles d'accès et à risque non ou insuffisamment dépistées. Les TROD présentent l'avantage du dépistage combiné des trois virus (VIH, VHB, VHC) (65,66). La méthode est simple : le prélèvement est soit effectué sur sang capillaire ou prélèvement craviculaire et le résultat est obtenu au bout de 20 minutes (1). En cas de TROD positif, une sérologie de contrôle par EIA sur un prélèvement veineux doit être prescrite (62).
- Le dépistage sur **papier buvard** ou « **Dried Blood Spot** » (DBS) (5,67) est également un support attractif pour les populations exposées et éloignées du soin. Il est basé sur le dépôt d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt sur un papier buvard. Facile à réaliser, il dispose d'une valeur diagnostique complète : analyse sérologique (détection des anticorps des trois virus sus-cités) et virémie (quantification de la charge virale du VHC par Polymérase Chain Reaction (PCR) réalisable sur les spots de DBS) (67). Toutefois, le dépistage par buvard est diffusé de manière plus confidentielle que le TROD car il n'existe pas de politique nationale assurant son financement.

Lorsqu'une sérologie ou un TROD est négatif, le résultat à annoncer est l'absence de contact avec le virus de l'hépatite C sauf :

- Infection récente (< 3 mois) : dans ce cas, reconstrôler le dosage des Ac anti-VHC (ou par TROD) 3 mois plus tard. La séroconversion peut survenir jusqu'à un délai de 12 semaines après la contamination.

- Immunodépression sévère et sujets hémodialysés : l'hépatite C chronique séronégative est exceptionnelle mais peut s'observer dans ces deux situations. Dans ce cas, il est alors nécessaire de procéder à une recherche quantitative de l'ARN du VHC sur le même prélèvement.

Les anticorps anti-VHC indiquent un contact avec le virus, que l'infection soit guérie ou en cours, et persistent généralement à vie. Seule la présence de l'ARN du VHC témoigne d'une infection en cours par le VHC. Lorsqu'une sérologie virale est positive, une charge virale du VHC doit être prescrite (62,63). Le diagnostic de certitude peut aujourd'hui être établi par :

- Détection de **l'ARN du VHC par PCR quantitative** sur une prise de sang. Il affirmera la guérison après la négativation de ce test quantitatif 12 semaines après traitement (68) ;
- Le nouveau système **GeneXpert Viral Load® - Cepheid** qui mesure directement l'ARN du VHC sur une goutte de sang capillaire en environ 60 minutes (66). C'est un avantage pour les patients UDIV qui ont des réseaux veineux très abîmés.

Les anticorps anti-VHC ne sont pas protecteurs et une nouvelle contamination par le VHC est toujours possible après une première hépatite C guérie. La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection. Chez ces patients, une recherche quantitative régulière de l'ARN du VHC doit être proposée (62).

3.1.2 Diagnostic de sévérité : évaluation de la fibrose

Au cours des années 2000, la prise en charge de l'hépatite C a connu de nouvelles innovations avec le développement de méthodes alternatives à la Ponction Biopsie Hépatique (PBH) pour l'évaluation de la fibrose hépatique (17). Elles reposent sur deux concepts différents mais présentent l'avantage commun d'être non invasives et donc bien plus acceptables pour les patients que la PBH : les tests sanguins (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore®) et l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®). Le diagnostic de maladie hépatique sévère (stades de fibrose F3-F4) est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants (62,63) :

- Fibrotest® $\leq 0,58$;
- Fibromètre® $\leq 0,786$;
- FibroScan® < 10 kPa.

Ces seuils permettent d'avoir une approximation du score de fibrose METAVIR (69) (**Annexe 3**) que l'on obtiendrait si l'on réalisait une biopsie hépatique.

3.1.3 L'ère des antiviraux à action directe

• Les premiers traitements

Le traitement historique du VHC repose sur l'interféron alpha (IFN- α) (70,71) administré par voie sous cutanée à raison de trois à cinq injections par semaine (17). L'efficacité de l'IFN est limitée : le taux de Réponse Virologique Soutenue (RVS) est faible (6%) (11,17) et les effets indésirables nombreux et parfois sévères. La fin des années 1990 marque un tournant dans le traitement de l'hépatite C avec la mise en place d'une bithérapie : l'interféron et la ribavirine (1). Cette association

permet d'augmenter le taux de réponse à 30% (61). Au tout début des années 2000, la « pégylation » de l'IFN- α , consistant à y adjoindre une molécule de polyéthylène glycol, permet, en augmentant la demi-vie de l'IFN, de réduire le schéma d'administration à une seule injection sous-cutanée hebdomadaire et d'améliorer l'efficacité antivirale avec 35 à 50% de guérison (17,61). La bithérapie Peg-IFN / ribavirine est administrée pour une durée de 24 à 48 semaines selon le génotype du virus. Les traitements par IFN ne sont plus recommandés dans la prise en charge du VHC aujourd'hui. Leurs indications se limitent au traitement de l'hépatite B et Delta.

- **L'arrivée des antiviraux à action directe**

L'année 2014 marque une année charnière dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C : c'est l'année de mise sur le marché des Antiviraux à Action Directe (AAD). La meilleure compréhension des mécanismes de réplication du VHC a permis d'identifier des cibles protéiques impliquées dans des mécanismes spécifiques de la réplication du virus. Trois classes d'antiviraux sont actuellement disponibles :

- Inhibiteurs de la protéase NS3A/4A (« -prévir ») : glécaprévir, grazoprévir, voxilaprévir;
- Inhibiteurs de la protéine phosphorylée NS5A (« -asvir ») : elbasvir, lédirasvir, pibrentasvir, velpatasvir;
- Inhibiteurs de la polymérase ARN-dépendante NS5B (« -buvir ») : sofosbuvir.

L'association d'AAD de différentes classes permet d'améliorer leur efficacité et d'obtenir une action pangénomique. Ils représentent une révolution thérapeutique majeure offrant aujourd'hui une efficacité ou RVS comprise entre 95 et 100% (55) selon les combinaisons thérapeutiques. Ils présentent également l'avantage d'être très bien tolérés.

Jusqu'à l'arrivée des AAD pangénotypiques, la détermination du génotype faisait partie du bilan pré-thérapeutique systématique. En effet, la réponse aux anciens traitements dépendait du génotype du virus. Depuis l'avènement des AAD, seuls les échecs sous traitement justifient sa réalisation ou les cas justifiant une prise en charge en parcours spécialisé et s'appuyant sur des thérapies non pangénotypiques (16). Néanmoins, il est nécessaire de déterminer le stade de fibrose et d'analyser les manifestations extra-hépatiques afin d'assurer un suivi adapté pour le patient et d'éviter certaines contre-indications. Par exemple, le médicament MAVIRET® est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques décompensés.

Le détail précis des traitements pris par le patient doit être noté, l'automédication suivie et la consommation de pamplemousse ou millepertuis demandées. En effet, les antiviraux à action directe présentent de nombreuses interactions médicamenteuses. La consultation du site www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application HEP iChart permettra de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses et d'orienter vers un schéma thérapeutique plutôt qu'un autre.

L'AFEF recommande deux options thérapeutiques pangénotypiques dans le cadre du parcours simplifié (62) :

- Sofosbuvir + Velpatasvir (EPCLUSA®) : en 1 comprimé par jour pendant 12 semaines

- Glécaprévir + Pibrentasvir (MAVIRET®) : en 3 comprimés en une prise par jour au cours d'un repas pendant 8 semaines

Tous deux sont pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie, si les droits du patient à la sécurité sociale sont ouverts, même en l'absence de déclaration en Affection Longue Durée (ALD). A titre indicatif, aujourd'hui une cure de Maviret de 8 semaines coûte 24 764 euros et une cure d'Epclusa de 12 semaines 24 895 euros.

Le contrôle de l'efficacité du traitement se fera via le dosage de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si celle-ci est indétectable, le patient sera alors considéré en RVS, c'est-à-dire guéri.

3.2 Stratégies et recommandations

3.2.1 Objectif de l'OMS

Le développement des antiviraux à action directe est l'une des grandes avancées de la médecine de ces dernières décennies. Ils ont transformé la prise en charge du VHC. Ils ont rendu optimiste quant à l'élimination de l'hépatite C. L'absence de vaccin contre le VHC n'a pas empêché l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'être audacieuse. En mai 2016, la 69ème Assemblée de l'OMS approuve la première stratégie mondiale contre les hépatites virales appelant à éliminer l'hépatite C d'ici 2030 en tant que menace pour la Santé Publique. Les objectifs de l'OMS en matière d'élimination du VHC sont moins stricts que ceux de l'élimination épidémiologique. En effet, l'élimination épidémiologique est définie comme « la réduction à zéro de l'incidence de la maladie ou de l'infection dans une zone géographique définie ». L'OMS conçoit l'élimination par une diminution de 90% des cas incidents associée à une réduction de la mortalité de 65%. Bien qu'elle déplace les objectifs épidémiologiques, les objectifs d'élimination de l'OMS visent de manière ambitieuse à renforcer considérablement l'action de santé publique (10,72).

3.2.2 Recommandations françaises actuelles

A la suite de la mise sur le marché des antiviraux d'action directe, la stratégie thérapeutique a profondément évolué permettant à de plus en plus de patients de bénéficier de ces médicaments. En raison de coûts élevés, leur prescription a été dans un premier temps restreinte (73) aux patients présentant un stade de fibrose \geq F2 sévère ainsi qu'à ceux qui, indépendamment du degré de fibrose, présentent une hépatite C compliquée (cryoglobulinémie symptomatique, lymphome ou co-infection par le VIH) (74). Leur prescription ne pouvait être initiée que dans le cadre de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) dans les services experts de lutte contre les hépatites virales. Leur délivrance était réservée aux pharmacies hospitalières.

En 2017, l'accès au traitement devient universel (65). Tous les patients, quel que soit le stade de fibrose hépatique, peuvent bénéficier du remboursement des AAD. La tenue d'une RCP est réservée aux cas complexes (75). Cet élargissement des recommandations de traitement permet également de renégocier à la baisse les prix de ces traitements. A compter de 2018, les AAD sont disponibles en officine de ville. Jusqu'à présent réservés à certains spécialistes, le 20 mai 2019, le Ministère des Solidarités et de la Santé officialise l'ouverture du droit de prescription des AAD (spécialités EPCLUSA® et MAVIRET®) à l'ensemble des médecins. Peu de temps après, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie une recommandation de bonne pratique concernant la prise en charge simplifiée de

l'hépatite C chez l'adulte (18,62) (**Annexe 4**). Le parcours de soins se trouve ainsi simplifié pour les patients atteints de formes non compliquées de l'hépatite C et sans facteur de comorbidités (absence de maladie hépatique sévère, de coinfection par le VHB ou VIH, d'insuffisance rénale sévère, de comorbidité hépatique mal équilibrée ou d'échec antérieur d'un traitement antiviral contre le VHC) (62,76). Cette mesure rend possible la prise en charge en ambulatoire des patients. Grâce à ces traitements et à une prise en charge protocolisée par la HAS, le médecin généraliste prend activement part dans la lutte pour l'élimination de l'hépatite C.

Pour éliminer le VHC, il ne suffit pas d'avoir des traitements efficaces, il faut intensifier le dépistage de cette pathologie la plupart du temps asymptomatique. Les stratégies préconisées par l'AFEF et la HAS sont résumées dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Comparaison des recommandations AFEF (63) et HAS (62)

	Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF)	Haute Autorité de Santé (HAS)
OBJECTIF	Éliminer l'infection par le VHC en France avant 2025	Répondre à l'objectif de l'OMS en éliminant l'infection par le VHC pour 2030
PUBLIC CIBLÉ	<p>Dépistage universel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage de chaque adulte au moins 1 fois dans sa vie - Dépistage combiné du VHB, VHC et VIH 	<p>Dépistage ciblé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage de toute personne ayant un facteur de risque d'infection par le VHC

La HAS a tranché. La balance coût-efficacité n'est pas en faveur du dépistage universel dans le contexte français (insuffisamment de patients diagnostiqués par rapport au coût des sérologies) (77). C'est l'option du dépistage ciblé sur facteurs de risque (62) (**Annexe 5**) qui a été retenue.

4. Objectifs de l'étude

La stratégie actuelle du dépistage de l'hépatite C en France fondée sur un dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque (62,78) présente des limites et contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection par le VHC. L'enjeu fondamental des prochaines années étant le dépistage massif des 60 000 derniers patients estimés ignorant leur infection (6). L'arrivée des AAD efficaces et bien tolérés interroge sur la nécessité de définir de nouvelles stratégies de dépistage (68) du VHC en France (meilleur ciblage, actualisation des populations à dépister...).

Quel est le profil des patients ARN VHC + à l'horizon de 2030 ?

L'objectif principal de cette étude est d'établir le profil des patients pris en charge pour une hépatite C active entre janvier 2021 et juin 2022 au CHU, en clinique, CAARUD et CSAPA à Toulouse.

L'objectif secondaire étant d'identifier chez ces patients de facteurs potentiels ayant entravé la guérison de leur hépatite C.

MATERIEL ET METHODES

1. Cadre éthique

L'aspect éthique concernant la collecte des données est garanti au titre de la Méthode de Référence 004 et a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (**Annexe 6**). L'avis auprès d'un Comité de Protection des Personnes n'a pas été nécessaire. L'avis CESREES n'a pas été demandé suite à une information orale délivrée par le délégué à la protection des données du DUMG déclarant que ce travail ne requérait pas cet avis. Il n'a pas apporté de réponse à la demande de confirmation par écrit de cette information.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, épidémiologique descriptive, quantitative et rétrospective sur dossiers médicaux.

3. Population étudiée

Critères d'inclusion : patients porteurs d'un ARN VHC + au moment de la 1^{ère} consultation avec l'hépatologue entre le 1^{er} janvier 2021 et le 30 juin 2022 et pris en charge dans l'un des quatre centres (Centre Hospitalo-Universitaire (CHU), clinique la Croix du Sud, CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues), CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) à Toulouse.

Critères d'exclusion : patients préalablement guéris (spontanément ou suite à un traitement) à la consultation initiale ou dont le dossier médical était incomplet pour recueillir les données.

4. Définition des variables

Délai de prise en charge avant le traitement curatif : intervalle entre la contamination et l'initiation du traitement curatif.

Date présumée de contamination : pour les usagers de drogue dont la date exacte de contamination n'était pas connue mais dont la date du début des injections l'était, la première année du début des injections a été considérée comme celle de la contamination en accord avec la littérature (79).

Précarité : conformément à l'arrêté de 1992, les patients de l'étude ont été considérés comme précaires s'ils appartenaient à l'une des cinq catégories suivantes : chômeurs, bénéficiaires du revenu minimum d'insertion (RMI) ou de la Couverture maladie universelle (CMU) ou d'un contrat emploi solidarité, personnes sans domicile fixe et les jeunes 16-25 ans exclus du milieu scolaire et engagés dans un processus d'insertion professionnelle (80).

Objet de l'objectif secondaire, les facteurs potentiels ayant entravé la guérison des patients ont été déterminés à partir de ceux identifiés dans la littérature (53,65,66,80-88).

5. Recueil des données

La collecte des données était réalisée de manière rétrospective à partir d'un tableau préétabli. Les données suivantes étaient recueillies : mode d'adressage, âge, sexe, pays d'origine, précarité, date présumée de contamination, date de diagnostic, contexte de découverte, facteur de risque identifié, comorbidités facteur de risque d'hépatopathie, comorbidités psychiatriques, antécédent de traitement anti-VHC, recontamination, score de fibrose pré-thérapeutique, complications mettant en jeu le pronostic vital, facteurs potentiels ayant entravé la guérison, évolution. La période de recueil des données s'est étendue du 1^{er} janvier 2021 au 30 juin 2022. Les données collectées anonymisées ont été reportées dans le tableur Excel (**Annexe 7**).

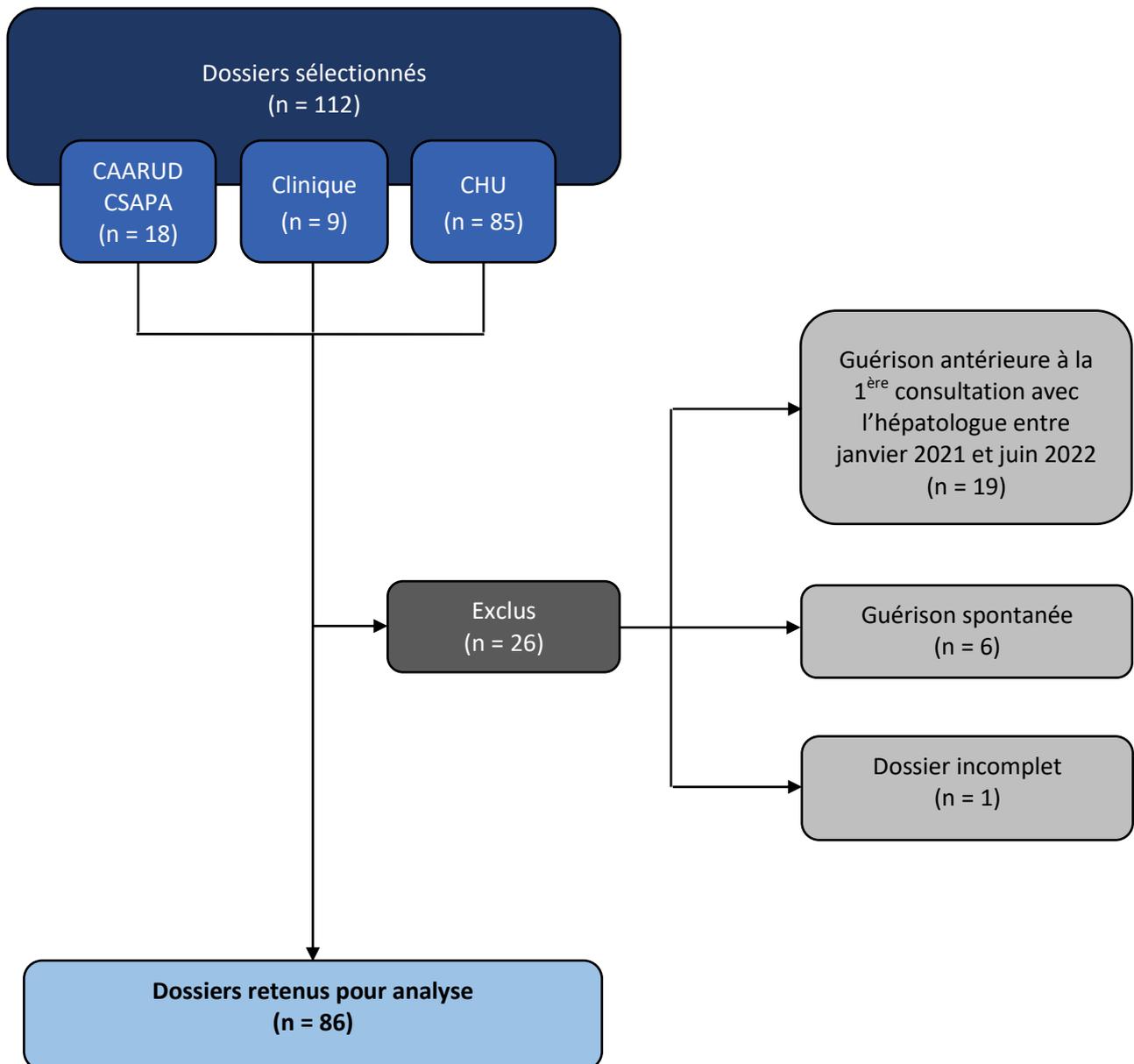
6. Analyse statistique

L'analyse statistique s'est faite à l'aide du logiciel R++. La description des variables qualitatives a été réalisée en utilisant des pourcentages. La description des variables quantitatives a été réalisée en utilisant des moyennes et leurs écart-types. Comme la distribution des variables quantitatives n'était pas toujours gaussienne, la médiane, les intervalles interquartiles et les valeurs minimales et maximales ont également été utilisées. Dans le cadre de l'analyse post hoc, l'indépendance entre deux variables qualitatives a été testée par un test du Khi^2 ou exact de Fischer (si effectifs faibles). L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative a été testée par un t-test de Student (si loi normale), Wilcoxon-Mann-Whitney ou à l'aide d'une analyse de la variance (ANOVA) (si variable multivariée). Le seuil de signification statistique était de 5% ($p=0,05$).

RESULTATS

1. Diagramme de flux

Au total, 86 dossiers répondaient aux critères d'inclusion sur les 112 patients vus en consultation pour une supposée hépatite C durant la période d'étude.



CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

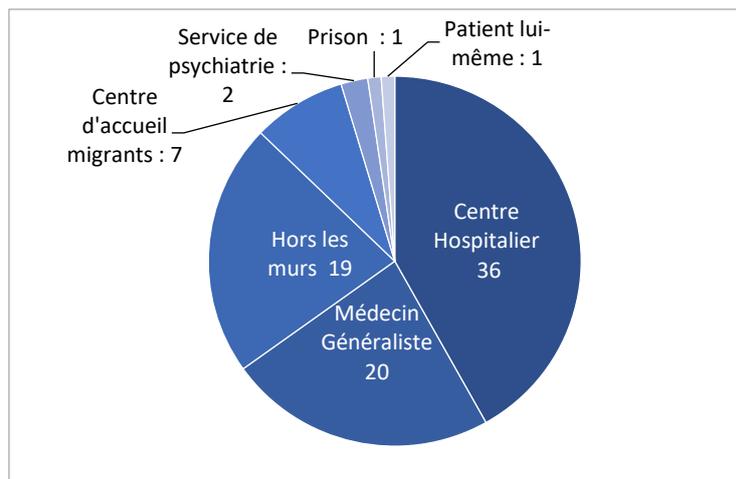
Figure 2 : Diagramme de flux

2. Analyse univariée

2.1 Profil socio-démographique

2.1.1 Mode d'adressage

36 patients (41,86%) ont été adressés à l'hépatologue par un spécialiste hospitalier, 20 (23,26%) par un médecin généraliste, 19 (22,09%) vus hors les murs (CSAPA, CAARUD), 7 (8,14%) par un centre d'accueil pour migrants (Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII), Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS)), 2 (2,33%) par un service de psychiatrie, 1 (1,16%) par un service pénitentiaire et 1 patient a lui-même été à l'initiative de la consultation (**Figure 3**).



Hors les murs : CSAPA, CAARUD

Centre d'accueil migrants : Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII), Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS)

Figure 3 : Répartition des patients en fonction de leur mode d'adressage

2.1.2 Répartition par âge et par sexe

Les âges extrêmes vont de 17 à 88 ans avec un âge moyen de 51 ans et 8 mois. L'échantillon comporte 60 hommes (69,77%). Les hommes sont majoritaires pour les tranches d'âge < 70 ans (75,00%) alors que les femmes prédominent après 70 ans (70,00%) (**Figure 4**).

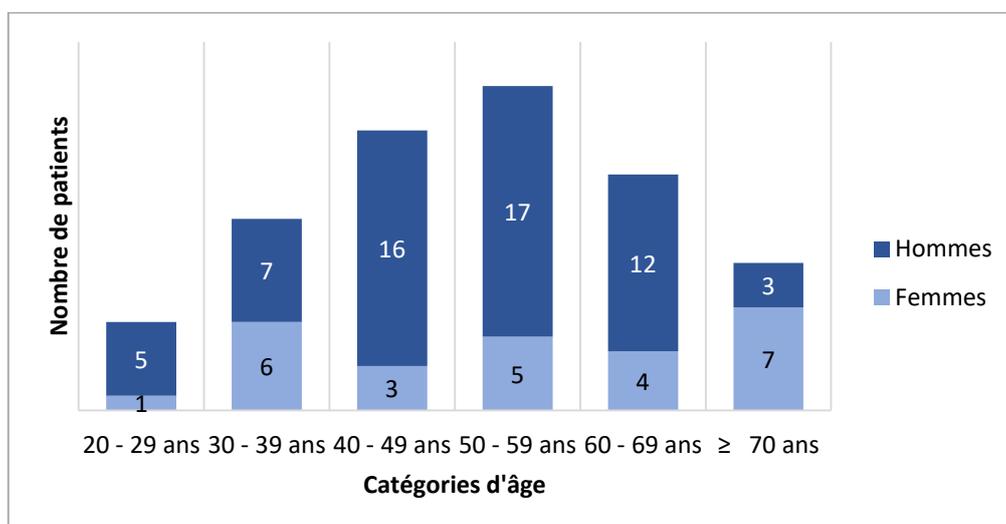


Figure 4 : Répartition des hommes et des femmes par catégorie d'âge

2.1.3 Origine géographique

65 patients (75,58%) sont des autochtones. 21 sont des migrants (24,42%) majoritairement originaires de l'Europe de l'Est et du Caucase pour 8 d'entre eux (9,30%) à égale proportion avec l'Afrique. Au nombre de 4, les géorgiens sont la nationalité la plus représentée (4,65%) (**Figure 5**).

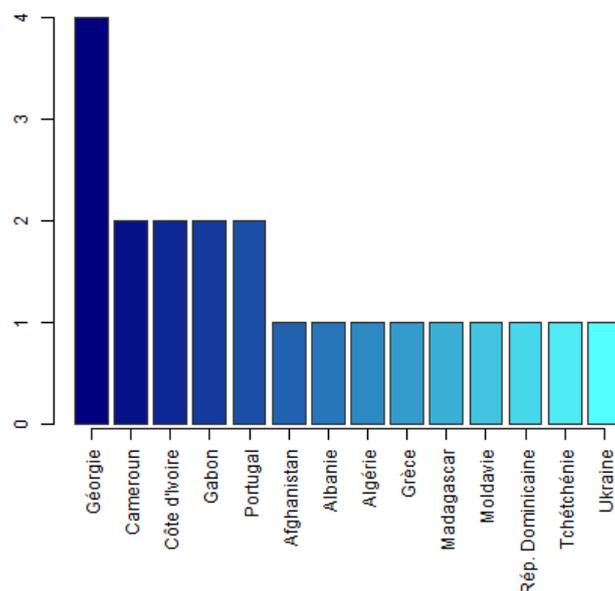


Figure 5 : Répartition de la population de migrants par pays

2.1.4 Critères de précarité

30 patients de l'échantillon (34,88%) présentent au moins un critère de précarité. Parmi les personnes migrantes, 11 (52,38%) sont précaires. 12 des patients vus hors les murs (63,16%) et 25 des usagers de drogues (50,00%) le sont.

2.2 Facteurs de risque de transmission du VHC identifiés

Un facteur de risque de transmission a pu être identifié pour 68 des patients inclus (79,07%) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Répartition des facteurs de risque d'acquisition du VHC par patient

Facteur de risque identifié	Nombre	Pourcentage
UDIV ^{*1}	46	53,49%
Usager de drogue par voie pernasale	4	4,65%
Transfusion	15	17,44%
HSH ^{*2}	5	5,81%
Incarcération	4	4,65%
Entourage VHC +	3	3,49%
Tatouage artisanal	2	2,33%
Acte chirurgical invasif	1	1,16%
Aucun	18	20,93%

1*UDIV : Usager de Drogue par Voie Intraveineuse ; *2 HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec un ou des homme(s)

Tout sexe confondu, les deux facteurs de risque les plus répandus sont la toxicomanie et la transfusion (**Figure 6**).

- 50 patients sont usagers de drogues (58,14%) dont 46 par voie intraveineuse (53,49%) :
 - Les hommes prédominent à 79,07 % ;
 - L'âge moyen est de 45,8 ans (DS=11,4) ;
 - 3 migrants sur 4 d'origine géorgienne (75,00%) sont des UDIV.
- 15 patients (17,44%) ont un antécédent transfusionnel :
 - Une répartition inverse est observée puisque les femmes sont majoritaires à 61,54% ;
 - L'âge moyen est de 60,8 ans (DS=17,0).

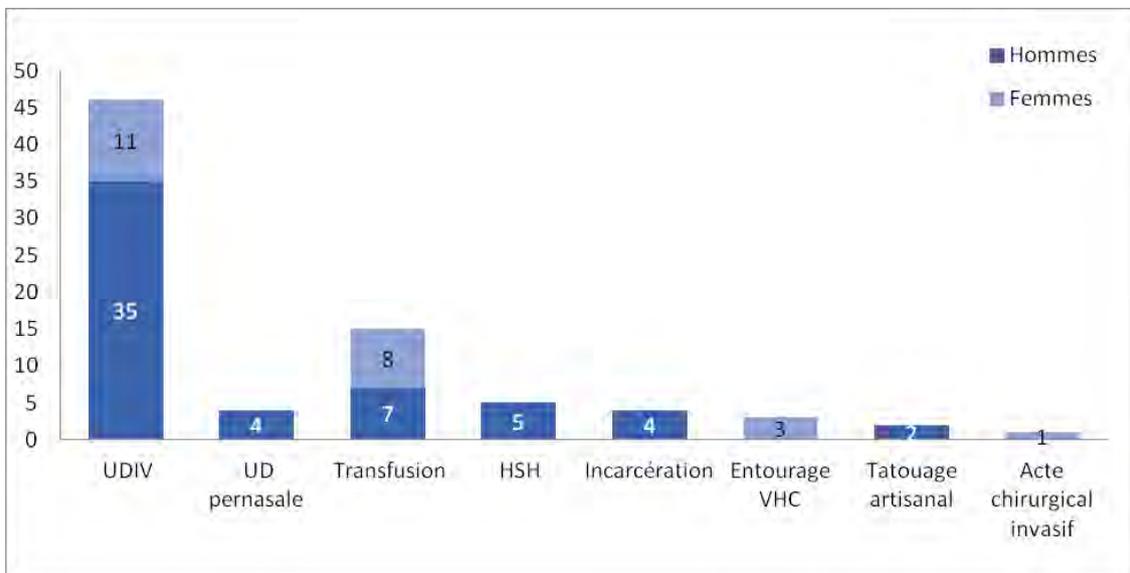


Figure 6 : Répartition des facteurs de risque du VHC selon le sexe

Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence pour 18 patients (20,93%). Leur âge moyen, au même titre que la médiane, est de 60,5 ans avec un intervalle interquartile (Q1-Q3 : [55,25 ; 71,75]) (**Figure 7**).

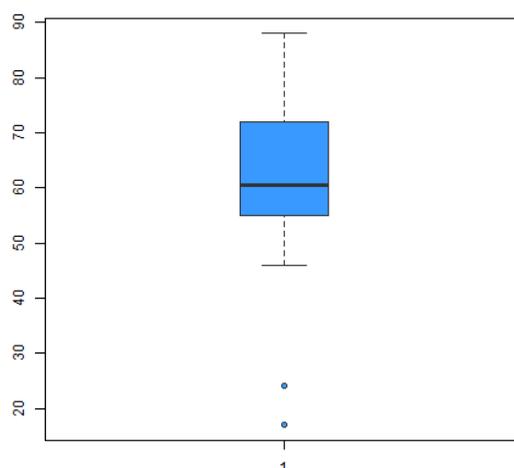


Figure 7 : Répartition des patients sans facteur de risque en fonction de l'âge

2.3 Profil clinique et sévérité de la maladie hépatique sous-jacente

2.3.1 Délai de prise en charge

Le délai entre la contamination et le traitement curatif est en moyenne de 25,9 ans (DS=15,0). Il présente une grande variabilité de 0,3 à 45,0 ans.

2.3.2 Délai entre le diagnostic et le traitement curatif

Le délai moyen entre le diagnostic et l'initiation du traitement est de 12,6 ans (DS=11,8) variant de 0 à 32,0 ans.

2.3.3 Circonstances de découverte

Le **tableau 3** regroupe les circonstances du diagnostic de l'hépatite C dans la population étudiée.

Tableau 3 : Distribution des circonstances de découverte

Circonstance du diagnostic	Effectif (n=86)	Pourcentage
Dépistage sur facteur de risque	28	32,56%
Perturbations du bilan hépatique	18	20,93%
Bilan migrant	7	8,14%
Bilan cancer extra-hépatique	4	4,65%
Suivi VIH ^{*1}	4	4,65%
Dépistage IST ^{*2}	2	2,33%
Don du sang	2	2,33%
Bilan carcinome hépatocellulaire	1	1,16%
Décompensation cirrhose	1	1,16%
Don d'organe	1	1,16%
Divers	4	4,65%
Inconnu	14	16,28%

*1 VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine ; * 2 IST : Infection Sexuellement Transmissible

Deux prévalent : le dépistage sur facteur de risque (32,56%) suivi des perturbations du bilan hépatique (20,93%).

2.3.4 Comorbidités

Tableau 4 : Répartition des comorbidités de la population étudiée

Comorbidités	Nombre	Pourcentage
Facteur de risque d'hépatopathie		
- Comorbidités dysmétaboliques ^{*1}	11	12,79%
- Comorbidités hépatiques	38	44,19%
▪ Exogénose	30	34,88%
▪ VIH ^{*2}	6	6,98%
▪ VHB ^{*3} chronique	1	1,16%
▪ hémochromatose	1	1,16%
Psychiatriques ^{*4}	12	13,95%

*1 diabète, dyslipidémie ou obésité ; *2 Virus de l'Immunodéficience Humaine ; *3 : Virus de l'Hépatite B ; *4 : comorbidités psychiatriques (hors dépression) : trouble anxieux généralisé, psychose, traitement psychotrope (sauf antidépresseur)

La consommation d'alcool est problématique pour 30 (34,88%) des patients recrutés. 7 ont une co-infection associée : 6 sont séropositifs (6,98%), 1 porteur du VHB (1,16%) (**Tableau 4**).

2.3.5 Score de fibrose

22 patients ont une cirrhose soit 25,58% (**Figure 8**).

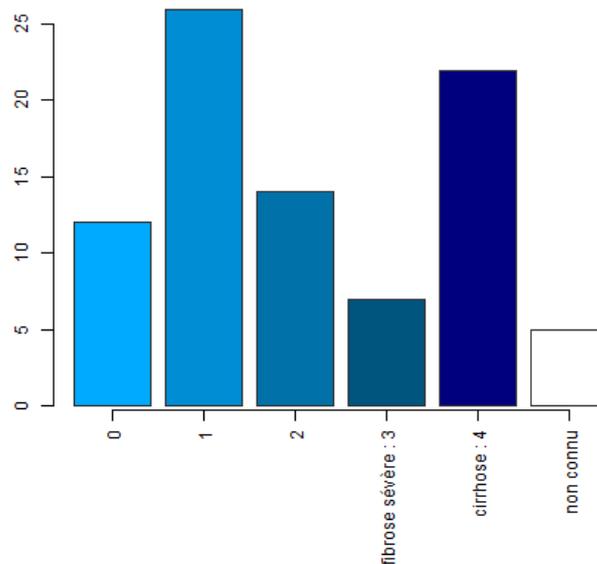


Figure 8 : Répartition des patients selon leur score de fibrose d'après la classification METAVIR

2.3.6 Complications mettant en jeu le pronostic vital

9 patients (10,47%) présentent une complication où le pronostic vital est en jeu :

- 6 carcinomes hépatocellulaires (6,98%) ;
- 3 cirrhoses décompensées (3,49%).

2.3.7 Antécédent de traitement antérieur anti-VHC et recontaminations

22 patients (25,58%) ont déjà reçu un traitement du VHC :

- 16 n'ont pas guéri ;
- 6 cas de recontamination (27,27%) :
 - 5 sont des UDIV actifs (83,33%). 5 parmi les 19 patients vus hors les murs se sont recontaminés (26,31%) ;
 - 1 patient HSH.

Il est à relever 2 cas de récurrence de recontamination : un cas de 2^{ème} réinfection, un de 3^{ème}.

2.4 Facteurs potentiels ayant entravé la guérison antérieure ou conduit à une recontamination

Tableau 5 : Répartition des potentiels facteurs d'échec dans la prise en charge du VHC

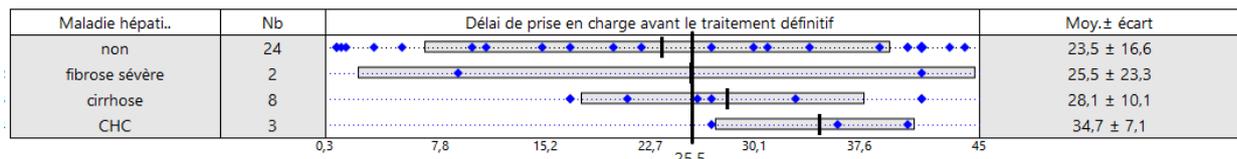
Facteurs	Nombre	Pourcentage
Perdu de vue	28	32,56%
Addiction(s) non contrôlée(s)	17	19,77%
Retard de dépistage	17	19,77%
Absence de couverture sociale	9	10,47%
Absence de suivi	6	6,98%
Traitement incomplet	6	6,98%
Refus de traitement	4	4,65%
Résistance au traitement	3	3,49%
Comportements sexuels à risque	1	1,16%

Les quatre principaux facteurs sont représentés par :

- Les perdus de vue (32,56%)
- Les addictions non contrôlées à égale proportion avec le retard de dépistage (19,77%)
- L'absence de couverture sociale (10,47%). Elle a été un frein à l'initiation du traitement pour 7 personnes migrantes, soit un tiers d'entre elles.

3. Analyse bivariée

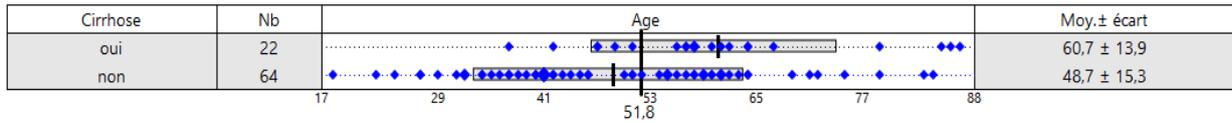
- **Etude de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente**
 - *Recherche d'un lien entre la sévérité de l'hépatopathie et le délai de prise en charge*



ANOVA : p=0,58

Bien que le délai moyen de prise en charge soit plus élevé pour les patients ayant une maladie hépatique sous-jacente, cette différence n'est statistiquement pas significative (p > 0,05).

- *Recherche d'un lien entre la cirrhose et l'âge*



Wilcoxon-Mann-Whitney : $p=2,4 \times 10^{-3}$

Les patients cirrhotiques ont un âge significativement plus élevé (âge moyen=60,7 ans) que les non cirrhotiques (âge moyen=48,7 ans) avec $p=2,4 \times 10^{-3}$.

- *Recherche d'un lien entre la cirrhose et la présence d'une autre comorbidité hépatique surajoutée au VHC*

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative au niveau des comorbidités hépatiques entre les cirrhotiques et non cirrhotiques ($p=0,14$).

- **Etude de facteurs pouvant être liés à la recontamination**

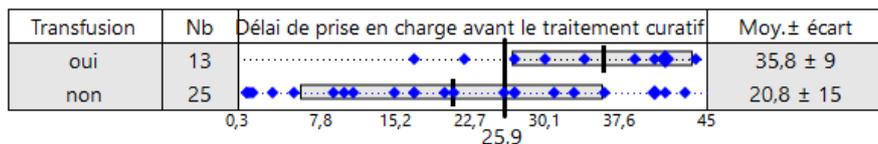
Il existe un lien statistiquement significatif entre le fait d'être usager actif de drogue par voie intraveineuse et de se recontaminer ($p=4,64 \times 10^{-4}$).

- **Etude des comorbidités psychiatriques**

Un lien statistiquement significatif est retrouvé entre être usager de drogues et présenter une comorbidité psychiatrique (hors dépression) ($p=0,03$).

- **Etude du facteur de risque transfusion**

- *Recherche d'un lien entre la transfusion et le délai de prise en charge*



t-test de Student : $p=4,9 \times 10^{-4}$

Le délai de prise en charge avant le traitement curatif est significativement plus élevé pour les patients transfusés que pour le reste de la population de l'étude.

- *Etude de l'influence du sexe sur le risque de transfusion*

On ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre le sexe et la transfusion. En revanche, le sexe féminin apparaît être un facteur de risque de transfusion avec $OR=3,36$ ($IC95 : [1,06 ; 10,59]$).

- **Comparaison de la population prise en charge hors les murs à la population hospitalière**

Au niveau de la précarité, les populations hors les murs et hospitalière présentent une différence statistiquement significative ($p=0,008$).

4. Pour aller plus loin : profil évolutif

Les patients inclus dans cette étude ont été pris en charge par l'hépatologue dans l'un des quatre centres entre le 1^{er} janvier 2021 et le 30 juin 2022. Il m'a paru intéressant de faire un point sur la situation des patients à la fin de la période d'inclusion.

Parmi les 86 patients pris en charge pour une hépatite C :

- 63 ont guéri (73,26%) ;
- 1 traité a été perdu de vue (1,16%) ;
- 1 échec de traitement (1,16%) ;
- 1 rechute précoce (1,16%) ;
- 9 n'ont pas été traités (10,47%) pour les raisons suivantes :
 - refus de traitement (2) ;
 - perdus de vue (3) ;
 - addictions non contrôlées (2) ;
 - absence de couverture sociale (2) ;
- 1 cas de décès de carcinome hépatocellulaire (1,16%) ;
- 10 patients pour lesquels l'information n'était pas disponible (11,63%).

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Dans notre étude, les hommes sont plus nombreux (69,77%). Une variabilité est néanmoins observée selon les tranches d'âge. Ils sont majoritaires pour les tranches d'âge < 70 ans (75,00%) alors que les femmes les détrônent après 70 ans (70,00%). Cette même répartition est également retrouvée dans l'étude de Cabarrou (18) et Labohep 2016 (89). Cette prédominance est non seulement âge-dépendante mais aussi facteur de risque-dépendante. Ainsi, les hommes usagers de drogues sont plus nombreux (79,07%) alors que les femmes transfusées sont plus nombreuses (61,54%), résultats en accord avec la littérature (90). L'âge moyen des patients atteints d'hépatite C post-transfusionnelle est plus élevé (60,8 ans) que celui des patients usagers de drogues (45,8ans).

L'étude menée confirme que l'hépatite C est une pathologie à plusieurs visages. De ce travail, quatre types de profils émergent :

1.1 Populations cibles

1.1.1 Deux populations dites précaires

Le fardeau du VHC est présent de manière disproportionnée dans les populations marginalisées et notamment chez les usagers de drogues et les migrants. Les priorités des patients en situation de précarité ne sont pas d'ordre médical, il s'agit avant tout de satisfaire des besoins élémentaires tels que manger, s'habiller, se protéger du froid ou dormir en sécurité. Les politiques de dépistage systématique font défaut et on ne sait pas quelles sont les méthodes les plus rentables pour recruter ces populations difficiles à atteindre dans les programmes de dépistage, de soins et de traitement (53).

- Les usagers de drogues

Le mode contamination présumé majoritaire est la toxicomanie, expérimentée par 58,14% des patients de l'étude pour la majorité par voie intraveineuse (53,49%) mais la transmission par voie pernasale existe (4,65%). Ceci confirme les données de l'enquête Coquelicot menée par l'ANRS en 2011 (21) où les usagers de drogues représentent le principal réservoir du VHC en France avec une prévalence s'élevant à 43.3% (IC95 : [36,2 ; 50,3]. Les hommes prédominent (79,07%). Leur âge moyen est de 45,8 ans.

La prévalence des maladies hépatiques liées au VHC dans ce groupe est en augmentation mais le recours au traitement chez les UDIV reste faible. Parmi les UDIV, il existe un certains nombre d'obstacles aux soins qui devraient être pris en compte : l'impact de la consommation de drogues sur l'adhérence au traitement (19), l'impact de la santé mentale sur l'adhérence (19), la proportion importante des recontaminations. Dans notre étude, les toxicomanes actifs représentent la première population touchée par les recontaminations (83,33%). Ce même constat est fait par Rossi (55), Sarrazin (91) et Grady (92). La méta-analyse d'Aspinall et al. (93) estime à 6,44 PA (personnes-années) (IC95 : [2,49 ; 16,69]) le taux de réinfection chez les UDIV actifs. Une recherche régulière de l'ARN du VHC, ainsi que l'éducation sur le risque de réinfection, devraient être poursuivis chez les UDIV après un traitement efficace contre le VHC afin de minimiser le risque de réinfection.

Le GeneXpert Viral Load® - Cepheid est un nouveau système permettant de mesurer directement l'ARN du VHC en environ 60 min par un prélèvement d'une goutte de sang capillaire avec un seuil de dépistage bas à 10 UI (66). Cet outil a révolutionné la prise en charge des UDIV dans les centres de précarité. Les patients UDIV ont souvent des réseaux veineux très abîmés rendant la prise de sang difficilement réalisable. Toutefois, l'accès au GeneXpert reste limité aux professionnels exerçant dans la filière hospitalo-universitaire ou en centres de réduction des risques. En effet, le dispositif est onéreux. Il faut compter 27 840 euros pour un système permettant de réaliser deux analyses simultanées.

Les personnes qui s'injectent des drogues sont fortement stigmatisées (53,88,94–97). Elles craignent d'être jugées, discriminées par leur entourage mais aussi par le corps médical. En conséquence, elles ne reconnaissent pas leur statut d'UDIV ou d'anciens UDIV (88).

D'autre part, cette population est marquée par la précarité. 12 soit 63,16% des patients vus en CSAPA et CAARUD sont précaires. L'étude a exploré des dossiers médicaux, parfois peu fournis. Ceci est lié aux conditions inhérentes de recueil des données dans les centres de précarité. Ainsi, ce chiffre a pu être sous-évalué dans le cadre de notre étude. La précarité semble liée à leur mode de vie. En effet, l'addiction à la drogue ou à l'alcool peut conduire rapidement à des phénomènes de précarisation (90).

Enfin, les usagers de drogues sont confrontés à de multiples difficultés au quotidien de sorte qu'ils ne perçoivent pas l'hépatite C comme une priorité. Ainsi, des initiatives ont été prises pour optimiser leur prise en charge. Tout d'abord, il est pertinent d'« aller vers » (98,99) ces personnes à risque de contamination par le VHC plutôt que d'attendre leur venue dans le système de santé. Les usagers débutants ne sont pas dans une démarche de soins alors qu'ils sont déjà contaminés. De plus, certains usagers ne se reconnaissent pas dans la population marginalisée et précaire présente dans les CSAPA et CAARUD. Il est donc nécessaire de mener des actions de réduction des risques et de dépistage dans différents lieux : les squats, les centres d'accueil, les milieux festifs et les zones rurales (100).

Une stratégie d'élimination ne peut être couronnée de succès que si elle se concentre sur les UDIV en tant que groupe à risque clé.

- [Les personnes migrantes](#)

L'Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture (UNESCO) définit le migrant comme toute personne qui vit de façon temporaire ou permanente dans un pays dans lequel il n'est pas né (101). C'est une population hétérogène, dont l'origine, le vécu, le parcours migratoire, l'âge, la langue et les conditions de vie à l'arrivée sont très variés. Les populations migrantes présentent de nombreux problèmes de santé qui peuvent être préexistants ou qui ont été acquis depuis leur arrivée. Les migrants représentent 24,42% des porteurs du VHC de notre étude, majoritairement originaires de l'Europe de l'Est et du Caucase à égale proportion avec l'Afrique (9,30%). Cette proportion est inférieure aux 52,50% soit 30 400 migrants figurant parmi les nouvelles infections par le VHC au sein de l'Union Européenne en 2015 (102).

Dans les pays de l'Est et du Caucase, le principal facteur de risque retrouvé est l'usage de drogues par voie intraveineuse, constat également fait dans les études de Boudeau-Charruau (90) et Graber

(103). Au nombre de 4, les géorgiens sont la nationalité la plus représentée. Parmi eux, 3 sur 4 sont UDIV (75,00%).

Un renoncement aux soins est fréquemment observé chez les migrants (104). On peut imaginer que plusieurs spécificités de cette population puissent contribuer à cela : expérience de l'exil et de la violence, barrière linguistique (36) et culturelle, discriminations, inhospitalité et xénophobie, précarité sociale. Ces populations ont d'autres priorités que la santé telles que trouver un logement ou de quoi se nourrir. 52,38% des migrants recrutés présentent au moins un critère de précarité (80). De plus, les migrants se heurtent à de nombreux obstacles pour accéder aux soins : restrictions légales et administratives pour l'accès à la couverture maladie, méconnaissance plus marquée du système de santé (36,105,106). L'absence de couverture maladie a été un obstacle au traitement pour un tiers des migrants recrutés dans le cadre de cette étude.

Tout d'abord, il faut développer des actions de dépistage d' « aller-vers » à la rencontre des migrants dans différents lieux tels que les centres d'accueil de demandeurs d'asile, les foyers de travailleurs migrants, les camps de Roms. Ensuite, il est primordial de mettre en place des actions de soins coordonnées entre les acteurs sur le terrain et les structures impliquées. Le dépistage doit être promu dans une approche globale de prévention et de prise en charge en santé. Enfin, cette prise en charge globale peut être facilitée par la médiation sanitaire et l'interprétariat linguistique, qui constituent des outils d'amélioration de l'accès aux droits, à la prévention et aux soins des personnes éloignées des systèmes de soins, en prenant en compte leurs spécificités.

1.1.2 Deux populations dépistées tardivement

En 2020, 60 000 patients estimés ignoreraient leur infection (6), dit réservoir de l'hépatite C en France. Les deux populations ci-après sont la pierre angulaire de ce réservoir.

- *Antécédent transfusionnel*

17,44% des patients ont un antécédent de transfusion. Boudeau-Charruau (90) retrouve une proportion similaire. La répartition est inverse à celle observée pour l'usage de drogues : les femmes sont plus nombreuses à présenter une hépatite C post-transfusionnelle (61,54%). L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre la transfusion et le sexe. En revanche, le sexe féminin constitue un facteur de risque de transfusion (OR=3,36). L'âge moyen des patients atteints d'hépatite C post-transfusionnelle est plus élevé (60,8 ans) que celui des patients usagers de drogues (45,8 ans). En effet, la transfusion de produits sanguins a été la première cause reconnue et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990 (107,108). A partir de 1991, la mise en place d'une politique de réduction des risques efficace a permis de faire quasiment disparaître les nouveaux cas d'hépatites C post-transfusionnelles dans les pays développés. Ce risque résiduel de transmission du VHC est estimé en France à la fin de 1999 à 1 pour 515 000 dons (IC95 : [1/200 000 ; 1/1 600 000]) par Pillonel et Laperche (109), correspondant à la survenue d'environ cinq hépatites post-transfusionnelles par an. Le délai de prise en charge avant le traitement curatif est significativement plus élevé pour les patients transfusés que pour le reste de la population de l'étude. Aujourd'hui, l'enjeu est de dépister et traiter ces patients porteurs d'une hépatite C chronique ancienne et méconnaissant la plupart du temps leur statut.

- Absence de facteur de risque identifié

Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence pour 20,93% des patients de l'échantillon, taux superposable à celui de 20,00% observé dans l'étude de Roudot-Thoraval (39). Leur âge moyen est de 60,5 ans avec un intervalle interquartile (Q1-Q3 : [55,25 ; 71,75]). Ainsi, notre analyse révèle que 50,00% des patients dont le mode de contamination est inconnu sont nés entre 1950 et 1967. Ces résultats corroborent les recommandations américaines du Center Disease Control and prevention (CDC) de dépister systématiquement toutes les personnes nées entre 1945 et 1965 (1,59,102,110). Ces résultats suggèrent l'intérêt du dépistage d'une cohorte de naissance en complément du dépistage ciblé recommandé en France par la HAS.

1.2 Facteurs potentiels ayant entravé la guérison antérieure ou conduit à une recontamination

Avant de discuter des facteurs impliqués dans la persistance du fardeau lié au VHC, il paraît incontournable de rappeler le rôle crucial de la prévention.

1.2.1 Retard de dépistage

19,77 % des patients ont été dépistés tardivement. Papatheodoridis (50), Pol (65), Sogni (66), Lazarus (81), Blanco (82), Popping (88) l'affirment : le retard de diagnostic constitue un frein à l'élimination du VHC. Blanco (82) propose de rechercher activement les patients atteints de l'hépatite C en soins primaires. Sogni (66) insiste sur l'intérêt d'un dépistage organisé dans les CSAPA et CAARUD dans une stratégie de micro-élimination au sein des usagers de drogues. Pol (65) souligne l'intérêt de renforcer le dépistage de proximité des populations éloignées des systèmes de soins via les TROD combinés (VIH, VHC et VHB) (66,111) et le développement des « Point-of-Care Testing » (POCT). Ces tests sur les lieux de soins et aux résultats immédiats permettent un diagnostic sérologique mais surtout la détection d'une virémie dans un délai court (< 60min) et par là même le développement d'une politique de « test and treat ».

1.2.2 Addictions non contrôlées

19,77% des patients ont une consommation de substance problématique (alcool ou autre(s) substance(s) psychoactive(s) illicite(s)). L'inadmissibilité au traitement causée par la consommation d'alcool et l'usage actif ou récent de drogues injectables reste un obstacle à l'initiation du traitement du VHC. Ces conditions sociocomportementales, associées aux comorbidités (telles que le VIH, le diabète et les maladies psychiatriques) ont été signalées comme les raisons les plus courantes pour lesquelles les cliniciens ne traitent pas les patients éligibles dans les études de Buggisch (83) et Ford (84).

Les troubles psychiatriques aigus majeurs et non contrôlés constituent des contre-indications à l'initiation du traitement du VHC. La prévalence des comorbidités psychiatriques est élevée chez les patients ayant une addiction à une substance psychoactive (112). En effet, notre analyse a retrouvé un lien statistiquement significatif entre être usager de drogues et présenter une comorbidité psychiatrique (hors dépression). Nous avons choisi de ne pas comptabiliser la dépression étant donné qu'elle peut se révéler être l'une des manifestations cliniques du VHC. Ce choix peut expliquer que nous ayons eu une proportion plus faible de patients présentant des comorbidités psychiatriques (13,95%) comparativement à l'étude de Ford (28,00%) (84).

Les programmes de sensibilisation et de dépistage, les programmes d'échanges d'aiguilles et de seringues, les traitements substitutifs aux opiacés sont tout autant de stratégies (20,88,95,102,113,114). Elles préviennent la transmission et assurent un meilleur contrôle des consommations. La coordination des soins addictologiques et hépatologiques est une piste à explorer. Créer une structure permettant des interventions intégrées pour prendre en charge l'hépatite C, les addictions et la santé mentale au sein d'une même unité est une piste intéressante. Cela permettrait de simplifier le parcours de soins et de favoriser le suivi des patients en limitant les perdus de vue.

Une stratégie de réduction de risques efficace permet de minimiser le risque de réinfection.

1.2.3 Absence de couverture sociale

Les populations migrantes notamment rencontrent des difficultés d'accès aux soins. Pour un tiers des migrants de notre étude, l'absence de couverture sociale a été un frein à l'accès au traitement. Cette problématique est évoquée par Tordrup (85), Ortsäter (86) et Brunner (87). L'acquisition de la protection sociale vis-à-vis de la maladie est complexe pour les étrangers du fait de trois facteurs :

- la méconnaissance de leurs droits et des procédures (105,106) ;
- l'existence d'un double système (Aide Médicale d'Etat (AME) pour les personnes étrangères en situation irrégulière et Assurance maladie pour les autres) ;
- une organisation interne des caisses inadaptée aux problématiques d'accès aux droits des personnes précaires.

Ce système est également complexe pour les professionnels de santé pour lesquels les différences entre dispositifs de protection maladie selon le statut administratif (Assurance maladie assortie ou non de la CMU-c (Couverture Maladie Universelle complémentaire) ou de l'AME) et le Dispositif des Soins Urgents et Vitaux (DSUV) peuvent être mal connues (99).

1.2.4 Perdus de vue

32,56% des patients ont été perdus de vue. Pour expliquer ce phénomène, plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

- La précarité est souvent responsable d'une négligence par rapport à son propre corps et à la maladie.
- Certains patients n'ayant toujours pas leurs droits ouverts n'honorent pas leurs rendez-vous ;
- Certains patients étrangers en situation irrégulière ont pu être reconduits à la frontière ;
- Certains patients ont peut-être quitté Toulouse.

Ce phénomène montre à quel point il peut-être difficile de mettre en place une prise en charge thérapeutique chez des patients en situation de précarité.

1.2.5 Refus de traitement

On rencontre des patients qui refusent de se traiter (4,65%). Ces patients ont parfois été traumatisés par les effets indésirables nombreux, possiblement sévères d'un traitement par interféron et de plus, souvent inefficace. Ainsi, les patients doivent être éduqués dans la

connaissance et la compréhension des conséquences hépatiques et extra-hépatiques de cette maladie systémique, informés de l'innocuité et de la très grande efficacité des AAD (65).

1.2.6 Traitement incomplet

6,98% des patients de l'étude avaient un antécédent de cure par AAD non menée à terme. Comme nous l'avons évoqué, la santé est bien souvent considérée comme secondaire pour les patients en situation de précarité. De fait, la compliance au traitement peut être périlleuse.

1.2.7 Résistance au traitement

Dans notre échantillon de 86 patients, 3 cas de résistance au traitement EPCLUSA® ont été dénombrés. Ce risque existe, notamment pour les patients infectés par le génotype 3 du VHC. La prévalence de substitutions associées à la résistance NS5A déterminée à l'aide d'une technique de séquençage de population est estimée à 13% aux Etats-Unis, 14% en Europe et 7% en Asie (115).

1.2.8 Comportements sexuels à risque

Bien que la transmission sexuelle du VHC soit anecdotique (25–27), ce risque est bien réel en cas de pratiques sexuelles traumatiques (92). Dans la population analysée, un patient ayant pour seul facteur de risque des rapports sexuels avec d'autres hommes est à sa 3^{ème} recontamination. Un élément mérite d'être précisé : il est co-infecté par le VIH. Si l'infection virale C ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection au VIH, à l'inverse, l'infection au VIH a un effet néfaste sur l'infection au VHC. Une augmentation de la réplication du VHC et donc de la charge virale C est habituelle, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission sexuelle du VHC (39).

Ainsi, la France par la voie de son directeur général de la Santé s'est engagée à éliminer le VHC dès 2025 (98). Les principales limites restent donc l'insuffisance du dépistage, les difficultés d'accès aux soins, les perdus de vue ainsi que les risques de primo-infection ou de réinfection auxquels exposent les addictions non contrôlées de certains sous-groupes à risque (66).

2. Forces et limites

2.1 Forces

2.1.1 Validité externe

La problématique abordée est ancrée dans l'actualité. Elle concerne aussi bien l'échelon international, national que régional. Il n'existait pas de travail à ce sujet au niveau local. Les profils sociodémographiques examinés dans le cadre de cette étude représentent les facteurs associés à une population urbaine unique et polyfactorielle, ce qui peut rendre les résultats potentiellement moins généralisables à d'autres régions de France mais reproductibles dans d'autres zones urbaines. La validité externe est augmentée par le caractère multicentrique.

2.1.2 Validité interne

L'objectif de cette étude s'inscrit dans le cadre d'un plan d'élimination mondiale de l'hépatite C. Les variables du recueil de données sont objectives et ont été définies a priori en s'appuyant sur les données de la littérature.

2.2 Limites

2.2.1 Validité externe

Cette étude concernant par essence un tissu et un contexte local urbain spécifique, elle n'est pas forcément transposable à des contextes différents tels que d'autres régions plus rurales ou à l'échelle d'un pays du Sud.

2.2.2 Validité interne

Biais de classement : la classification des facteurs potentiels ayant entravé la guérison ou conduit à une recontamination des patients comporte une part de subjectivité du chercheur. La validité interne de l'étude est ainsi diminuée. De fait, l'étude de ces facteurs a été définie comme objectif secondaire.

Biais de confusion : La population de migrants d'origine géorgienne est la nationalité surreprésentée. Les trois quarts d'entre eux ont un passé de toxicomanie par voie intraveineuse. Sont-ils porteurs du VHC parce qu'ils proviennent d'une zone de forte endémicité ou bien parce qu'ils ont été utilisateurs de drogues ?

Manque de puissance : l'effectif de la population n'est pas élevé. De plus, le taux d'exploitabilité des données était fluctuant selon la variable étudiée. L'analyse bivariée n'a pas mis évidence de lien statistiquement significatif entre la sévérité de la maladie hépatique et le délai prise en charge, peut-être par manque de puissance lié aux nombreuses données manquantes concernant la date présumée de contamination.

3. Pistes de réflexion et perspectives

L'étude a mis en évidence un cas de deuxième et troisième recontaminations. Quel coût économique pour la société ? L'éthique nous autorise-t-elle à refuser l'accès au traitement à un patient ? Le médecin a pour devoir de respecter « toutes les personnes [...] sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions, [...] de les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité » (116). Il n'a pas le droit de refuser l'accès à un traitement à un patient, quel qu'il soit. Par peur de la stigmatisation, de la discrimination, les utilisateurs de drogues, les populations carcérales, les migrants, les HSH expriment une réticence aux soins (53,94–96). Un collectif interassociatif^{*1} a mis en place un observatoire des obstacles dans l'accès aux soins de certaines populations marginalisées infectées par le VHC ou le VHB afin de lutter contre les discriminations (99). Aucune population, aucun patient ne devrait se sentir discriminé par le corps médical.

^{*1} AIDES, CHV, CISS, COMEDE, Fédération Addiction, MDM, SOS hépatites, TRT-5

Par ailleurs, l'OMS a défini un plan d'élimination et non pas d'éradication. La vaccination est la seule solution qui permettrait de passer d'une politique d'élimination à une politique d'éradication (20). Néanmoins, avec la baisse récente et future du prix des AAD, le retour sur investissement d'un vaccin risque d'être faible.

En ouvrant le droit de prescription des AAD à l'ensemble des médecins, le Professeur Jérôme Salomon, directeur général de la Santé, a décidé de rapprocher les soins au plus près du patient. Les recommandations de la HAS de mai 2019 (62) mettent directement à contribution les médecins généralistes dans la prise en charge thérapeutique du VHC. Par son statut d'interlocuteur de premier recours, le médecin généraliste permet une facilitation de l'accès aux soins avec la possibilité d'un suivi rapproché de l'observance notamment chez les personnes précaires. Le médecin généraliste est aussi un acteur de première ligne pour les questions de dépistage. L'enjeu fondamental des prochaines années étant un dépistage massif des derniers 60 000 patients estimés ignorant leur infection (6), on comprend que la force de la médecine générale repose sur le nombre important de médecins maillant l'ensemble du territoire ainsi que sur leur vaste patientèle. Ce grand nombre de médecins représente un nombre important de potentiels prescripteurs de dépistages puis de prescripteurs de traitements. Les médecins généralistes ont un rôle central à jouer pour parvenir à l'objectif d'élimination.

La France est bien positionnée pour atteindre l'objectif avant l'heure, à l'horizon 2025, d'après la modélisation de l'OMS (117) (**Annexe 8**). À la fin de l'année 2018, seuls 12 pays étaient susceptibles d'atteindre l'objectif d'élimination : Australie, Égypte, France, Géorgie, Islande, Italie, Japon, Mongolie, Pays-Bas, Espagne, Suisse et Grande-Bretagne (72,118).

In fine, l'élimination de l'hépatite C n'est pas seulement un enjeu économique, un problème majeur de Santé Publique, c'est une question de Droits de l'Homme car vivre avec le VHC a un impact considérable sur la qualité de vie (53) des patients, des familles et des communautés.

CONCLUSION

Actuellement, 86 826 patients estimés sont porteurs du VHC en France. 60 000 n'ont pas connaissance de leur infection. 99 941 médecins généralistes maillent le territoire français au 1^{er} janvier 2022 (119). Ainsi, au cours de son exercice, chaque médecin généraliste devrait dépister en moyenne 1 à 2 patient(s) porteur(s) d'une hépatite C selon la taille de sa patientèle. Les résultats de cette étude nous suggèrent de penser à dépister plus systématiquement quatre types de profil : antécédent d'usage de drogues ou transfusionnel, population migrante et les personnes sans facteur de risque nées entre 1950 et 1967.

In fine, ce travail n'a en aucun cas la prétention de redéfinir ou remplacer les recommandations actuelles concernant le dépistage de l'hépatite C qui sont fondées sur des facteurs de risque connus. D'une part, cette étude décrit sur quels facteurs risque être plus attentif du fait de leur fréquence et de l'exposition au risque de réinfection que constitue l'usage actif de drogues. D'autre part, elle propose une population cible supplémentaire pour le dépistage : les baby-boomers sans facteur de risque identifié.

Historiquement non impliqués dans la prise en charge thérapeutique du VHC, les recommandations de mai 2019 mettent directement à contribution les médecins généralistes dans le traitement de l'hépatite C dans le cadre du parcours simplifié. Ils ont désormais à leur charge non seulement de dépister mais aussi de traiter les patients porteurs. Ainsi, de ces nouvelles recommandations, de part leur place d'acteurs de première ligne et d'interlocuteurs privilégiés pour le suivi des patients, les médecins généralistes apparaissent indispensables pour arriver à l'objectif d'élimination de l'hépatite C dans notre pays.

L'élimination de l'infection par le VHC en France est possible avant 2025. Tous les acteurs impliqués dans la prise en charge de cette infection doivent s'associer. La France possède entre ses mains les cartes pour être le premier pays européen à pouvoir annoncer l'élimination virale sur son territoire. Ce défi unique dans l'histoire récente de la médecine est à la portée de notre pays grâce à tous : autorités sanitaires, personnels soignants et associations de patients, fédérés par une détermination forte et sereine.

Vu

Toulouse le 25/08/2022

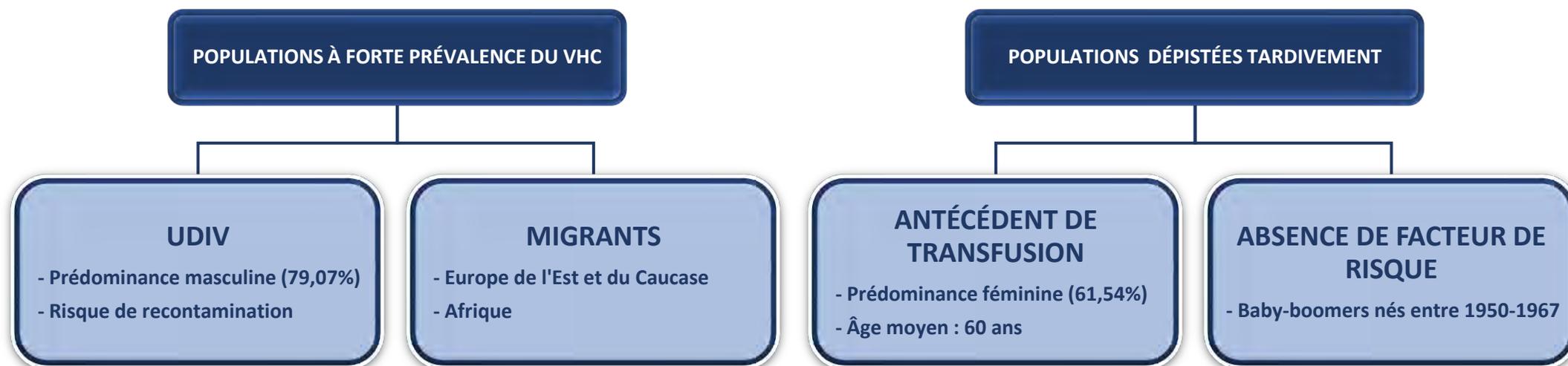

Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile BAUZY



FICHE RÉSUMÉE

Les profils de patients à dépister



BIBLIOGRAPHIE

1. Buffet C. Les hépatites C et B : bientôt la fin de l'hépatologie virale ? Bull Académie Natl Médecine. 1 mai 2020;204(5):470-1.
2. Organization WH. World Health Organization: Global hepatitis report 2017 [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
3. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. mars 2017;2(3):161-76.
4. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg AS, et al. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2017;2(5):325-36.
5. Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, et al. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. BMC Infect Dis. 28 oct 2019;19(1):896.
6. SOS Hépatites. VHC : baromètre 2021 [Internet]. Seronet. 2022 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://seronet.info/breve/vhc-barometre-2021-92185>
7. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. janv 2009;29 Suppl 1:82-8.
8. Cahour A. Une nouvelle étape dans l'histoire du virus de l'hépatite C : l'obtention du clone infectieux. Virologie [Internet]. 13 déc 1997 [cité 22 juin 2022];1(6).
9. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. Br Med Bull. avr 1990;46(2):423-41.
10. Organization WH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization; 2016.
11. Cacoub P, Halfon P. La saga du virus de l'hépatite C, 1989–2019 : de la découverte d'un nouvel agent pathogène vers l'éradication d'une maladie virale chronique à multiples facettes. Rev Médecine Interne. 1 sept 2019;40(9):567-9.
12. Scaramozzino N, Crance JM, Drouet C, Germe R, Drouet E, Jouan A, et al. Les protéases virales dans la famille des Flaviviridae. Virologie. 2002;6(6):445-54.
13. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 21 avr 1989;244(4902):359-62.
14. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatol Baltim Md. janv 2014;59(1):318-27.
15. Guntipalli, Pakala, Ahmed. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. Acta Gastro-Enterol Belg [Internet]. 2021 [cité 13 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.ageb.be/ageb-journal/previous-issues/ageb-volume/ageb-type/ageb-article/>

16. Dupré C. Hépatite C, l'évolution de la prise en charge vue par les médecins généralistes picards. 17 oct 2019;60.
17. Brouard C. Cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine. 2019 [cité 11 juin 2022]; Disponible sur: <http://www.theses.fr/2019SACLS473/document>
18. Cabarrou L. Quel impact peut avoir le médecin généraliste dans l'éradication de l'hépatite C en France ? nov 2020;
19. Robaeys G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2013;57 Suppl 2:S129-137.
20. Lombardi A, Mondelli MU, ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mars 2019;39(3):416-26.
21. Léon L, Pillonel J, Jauffret-Roustide M, Barin F, Strat YL. Estimating prevalence from dried blood spots without using biological cut-offs: application of a novel approach to hepatitis C virus in drug users in France (ANRS-Coquelicot survey). *Epidemiol Infect* [Internet]. ed 2019 [cité 7 juill 2022];147.
22. Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol.* août 2001;35(2):284-9.
23. Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2005;26(9):752-60.
24. Selvarajah S, Busch MP. Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. *Antivir Ther.* 2012;17(7 Pt B):1423-9.
25. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatol Baltim Md.* oct 2010;52(4):1497-505.
26. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* mai 2004;99(5):855-9.
27. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatol Baltim Md.* mars 2013;57(3):881-9.
28. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect.* nov 2012;88(7):558-64.
29. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2012;55(10):1408-16.

30. Van de Laar TJW, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis.* 15 juill 2007;196(2):230-8.
31. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Aupérin I, et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PloS One.* 2011;6(12):e29322.
32. Pradat P, Huleux T, Raffi F, Delobel P, Valantin MA, Poizot-Martin I, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS Lond Engl.* 15 mai 2018;32(8):1077-82.
33. Behrendt P, Brüning J, Todt D, Steinmann E. Influence of Tattoo Ink on Hepatitis C Virus Infectiousness. *Open Forum Infect Dis.* mars 2019;6(3):ofz047.
34. Pott H, Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise JF, Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2018;224:125-30.
35. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol.* févr 1998;27(1):108-17.
36. Baron V, Tantot R. Facteurs influençant le dépistage du VIH, du VHB et du VHC au CeGIDD, chez les patients migrants primo-arrivants d'Afrique de l'Ouest et Centrale orientés depuis la PASS du CHU à Bordeaux: analyse et propositions en vue d'améliorer la prise en charge dans cette population. 2021 [cité 25 juin 2022]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03243401>
37. Batallan A, Faucher P, Poncelet C, Demaria F, Bénifla JL, Madelenat P. La transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite C: actualités sur l'intérêt de la césarienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 nov 2003;31(11):964-8.
38. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002;36(5B):s106-13.
39. Roudot-Thoraval F. Épidémiologie de l'hépatite C. *médecine/sciences.* 1 mars 2002;18(3):315-24.
40. Fabris P, Fleming VM, Giordani MT, Barnes E. Acute hepatitis C: clinical aspects, diagnosis, and outcome of acute HCV infection. *Curr Pharm Des.* 2008;14(17):1661-5.
41. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet Lond Engl.* 22 mars 1997;349(9055):825-32.
42. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int.* oct 2012;6(4):684-95.
43. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T, LIDO Study Group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* déc 2003;39(6):1049-55.
44. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* sept 2014;60(3):823-31.

45. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* Baltim Md. sept 1998;28(3):805-9.
46. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2001;33(4):562-9.
47. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, Ganne-Carrié N, Moussalli J, El Younsi M, et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat.* janv 2000;7(1):15-22.
48. Dash S, Aydin Y, Widmer KE, Nayak L. Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment. *J Hepatocell Carcinoma.* 2020;7:45-76.
49. Cacoub P. Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. Paris POSTU. 2008;
50. Younossi Z, Papatheodoridis G, Cacoub P, Negro F, Wedemeyer H, Henry L, et al. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: A multi-faceted chronic disease. *J Viral Hepat.* nov 2018;25 Suppl 3:6-14.
51. 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.* juin 2016;150(7):1599-608.
52. Sène D, Saadoun D, Limal N, Piette JC, Cacoub P. [Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations]. *Rev Med Interne.* juin 2007;28(6):388-93.
53. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat.* mars 2018;25 Suppl 1:6-17.
54. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 26 déc 2012;308(24):2584-93.
55. 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.* nov 2018;69(5):1007-14.
56. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 6 avr 2019;393(10179):1453-64.
57. Barreiro P. Unveiling extrahepatic consequences of chronic hepatitis C--the REVEAL-HCV study. *AIDS Rev.* déc 2012;14(4):290-1.
58. Younossi ZM, Tanaka A, Eguchi Y, Henry L, Beckerman R, Mizokami M. Treatment of hepatitis C virus leads to economic gains related to reduction in cases of hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis in Japan. *J Viral Hepat.* août 2018;25(8):945-51.

59. Mak LY, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 23 mai 2018;38:262-79.
60. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 4 avr 2017;17(1):46.
61. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. nov 2018;67(11):2025-34.
62. Haute Autorité de Santé. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte
63. Association Française pour l'Etude du Foie. Recommandations AFEF [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>
64. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 juill 2022]. 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
65. Pol S. Virus de l'hépatite C : une élimination programmable. *Presse Médicale*. 1 janv 2019;48(1, Part 1):1-3.
66. Sogni P. Les nouveaux enjeux de l'hépatite C : la dépister pour l'éradiquer. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2020;204(5):472-6.
67. Tuailon É, Pisoni A, Bolloré K. Utilisation des prélèvements de sang séché sur papier buvard pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des maladies infectieuses. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2018;2018(503):42-9.
68. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 1 août 2018;69(2):461-511.
69. SOS Hépatites. Score METAVIR [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://soshepatites.org/plateforme/lexique/metavir/>
70. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 30 nov 1989;321(22):1506-10.
71. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 30 nov 1989;321(22):1501-6.
72. Dore GJ, Martinello M, Alavi M, Grebely J. Global elimination of hepatitis C virus by 2030: why not? *Nat Med*. févr 2020;26(2):157-60.

73. Bressy J. Créer les conditions d'un accès universel aux nouveaux traitements contre le virus de l'hépatite C [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2016 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/communiqués-de-presse/creer-conditions-dun-acces-universel-aux-nouveaux-traitements-contre-virus-de-lhepatite-c/>
74. Haute Autorité de Santé. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Saint-Denis, France [Internet]. 2014 [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf
75. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD). Elargissement du périmètre de remboursement [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_college_hepatite_c.pdf
76. Ministère des Solidarités et de la Santé. Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique [Internet]. 2019 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c-chronique>
77. Haute Autorité de Santé. Hépatite C : le dépistage universel n'est pas pertinent en contexte français [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3122306/fr/hepatite-c-le-depistage-universel-n-est-pas-pertinent-en-contexte-francais
78. L'ANAES RP. Dépistage de l'hépatite C. 1998;
79. Christensen PB, Krarup HB, Niesters HG, Norder H, Georgsen J. Prevalence and incidence of bloodborne viral infections among Danish prisoners. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(11):1043-9.
80. Moulin JJ, Dauphinot V, Dupré C, Sass C, Labbe E, Gerbaud L, et al. Inégalités de santé et comportements: comparaison d'une population de 704 128 personnes en situation de précarité à une population de 516 607 personnes non précaires, France, 1995-2002. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2005;43:1-3.
81. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M, EASL International Liver Foundation. Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol.* oct 2017;67(4):665-6.
82. Seoane Blanco L, Soto Sánchez J, Sierra Dorado G, Parapar Álvarez L, Crespo Sánchez M, Sánchez Domínguez L, et al. Active search for hepatitis C patients in primary care. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* déc 2021;113(12):820-4.
83. Buggisch P, Heiken H, Mauss S, Weber B, Jung MC, Görne H, et al. Barriers to initiation of hepatitis C virus therapy in Germany: A retrospective, case-controlled study. *PloS One.* 2021;16(5):e0250833.
84. Ford MM, Johnson N, Desai P, Rude E, Laraque F. From Care to Cure: Demonstrating a Model of Clinical Patient Navigation for Hepatitis C Care and Treatment in High-Need Patients. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2017;64(5):685-91.
85. Tordrup D, Hutin Y, Stenberg K, Lauer JA, Hutton DW, Toy M, et al. Additional resource needs for viral hepatitis elimination through universal health coverage: projections in 67 low-income and middle-income countries, 2016-30. *Lancet Glob Health.* sept 2019;7(9):e1180-8.

86. Ortsäter G. Burden of hepatitis C in Europe—the case of France and Romania. Eur Liver Patients Assoc. 2015;
87. Brunner N, Bruggmann P. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination. J Prev Med Pub Health. juill 2021;54(4):251-8.
88. Popping S. Report from the International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM), 17–18 November 2017, Amsterdam, the Netherlands: gaps and challenges in the WHO 2030 hepatitis C elimination framework. J Virus Erad. 1 juill 2018;4(3):193-5.
89. Pioche C, Léon L, Vaux S. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête LaboHep. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire - BEH. 2018;
90. Boudeau-Charruau B, Agard C. L'hépatite C à la permanence d'accès aux soins de santé du CHU de Nantes: du dépistage à la prise en charge des patients en situation de précarité [Internet]. Nantes, France; 2005 [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=b7e45922-afad-415c-a43c-fae6bb4ce957>
91. Sarrazin C, Boesecke C, Golsabahi-Broclawski S, Moog G, Negro F, Silaidos C, et al. Hepatitis C virus: Current steps toward elimination in Germany and barriers to reaching the 2030 goal. Health Sci Rep. 4 juin 2021;4(2):e290.
92. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. août 2013;57 Suppl 2:S105-110.
93. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. août 2013;57 Suppl 2:S80-89.
94. Pedrana A, Howell J, Scott N, Schroeder S, Kuschel C, Lazarus JV, et al. Global hepatitis C elimination: an investment framework. Lancet Gastroenterol Hepatol. oct 2020;5(10):927-39.
95. Dusheiko G. Hepatitis C in the EU: setting the terms for elimination. Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2017;2(5):314-5.
96. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. Access to HCV treatments: hurdles not barriers. Lancet Gastroenterol Hepatol. 1 janv 2017;2(1):1.
97. Maticic M, Pirnat Z, Leicht A, Zimmermann R, Windelinck T, Jauffret-Roustide M, et al. The civil society monitoring of hepatitis C response related to the WHO 2030 elimination goals in 35 European countries. Harm Reduct J. 19 nov 2020;17:89.
98. Salomon PJ. La France mobilisée dans la lutte contre les hépatites virales. Bull Épidémiologique Hebd. sept 2019;2.
99. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016 [Internet]. 2016 oct [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-charge-vhc-recommandations-2016/>
100. Mathieu C. Elimination de l'hépatite C en France: mythe ou réalité ? 2021 [cité 6 juin 2022]; Disponible sur: <https://n2t.net/ark:/47881/m6v69jb2>

101. UNESCO. Migrants, réfugiés ou déplacés ? [Internet]. UNESCO. 2021 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.unesco.org/news/migrants-refugies-ou-deplaces>
102. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;4(2):135-84.
103. Graber AL. État des lieux de la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les patients migrants en situation de précarité au centre hospitalier de Chambéry. 2014 [cité 20 août 2022]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01075728/document>
104. Delile JM, Lang JP, Remy AJ, Rosa I. Livre Blanc sur l'accès aux soins des populations vulnérables pour l'hépatite C [Internet]. Paris: Fédération Addiction; 2018. 84 p. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/parution-du-livre-blanc-de-lhepatite-c/>
105. Comité pour la santé des exilés. Rapport COMEDE 2017 [Internet]. 2017 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <http://www.comede.org/wp-content/uploads/2017/08/Rapport-Comede-2017-0-Activité-2016-au-22-août.pdf>
106. Berchet C, Jusot F. État de santé et recours aux soins des immigrés en France : une revue de la littérature [Internet]. Post-Print. HAL; 2012 [cité 20 août 2022]. (Post-Print). Report No.: hal-01593735. Disponible sur: <https://ideas.repec.org/p/hal/journal/hal-01593735.html>
107. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of Antibody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic Non-A, Non-B Hepatitis. *N Engl J Med*. 30 nov 1989;321(22):1494-500.
108. Kleinman S, Busch M, Holland P, Nelson KE, Donahue JG, Stambolis V. Post-Transfusion Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 26 nov 1992;327(22):1601-2.
109. Pillonel J, Laperche S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. *Surveill Marqueurs Une Infect Par VIH HTLV Virus Hépat B C Chez Donneurs Sang En Fr 1991 À 2000*. 2001;(46):207-9.
110. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 17 août 2012;61(RR-4):1-32.
111. Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver Int*. 2020;40(S1):67-71.
112. Schaefer M, Sarkar R, Diez-Quevedo C. Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 2013;57 Suppl 2:S111-117.
113. Grebely J, Dore GJ, Morin S, Rockstroh JK, Klein MB. Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 - What will it take to get there? *J Int AIDS Soc*. 28 juill 2017;20(1):22146.
114. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*. déc 2017;5(12):e1208-20.

115. Serfaty L. Les nouvelles stratégies antivirales dans l'hépatite C en 2017. *Rev Francoph Lab.* 1 avr 2017;2017(491):25-30.
116. Hippocrate. Le serment d'Hippocrate [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/devoirs-droits/serment-dhippocrate>
117. European Association for the Study of Liver. HCV Elimination Off-Track WHO Targets/Countries Estimates - Global timing of hepatitis C virus elimination: estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets [Internet]. 2019 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://natap.org/2019/EASL/EASL_24.htm
118. Kåberg M, Weiland O. Hepatitis C elimination - Macro-elimination. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* févr 2020;40 Suppl 1:61-6.
119. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Démographie des professionnels de santé [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
120. AFEF. Mise au point des recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. 2019 [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/diaporama-mise-au-point-des-recommandations-afef-pour-lelimination-de-linfection-par-le-virus-de-lhepatite-c-en-france/>
121. VIDAL Recos. Recommandations Hépatite C [Internet]. VIDAL. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hepatite-c-1746.html>
122. Eliminons l'hépatite C. Éliminer le VHC [Internet]. Éliminons l'hépatite C. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.eliminonslhepatitec.fr/eliminer-le-vhc/>
123. Ethgen O, Sanchez Gonzalez Y, Jeanblanc G, Duguet A, Misurski D, Juday T. Public health impact of comprehensive hepatitis C screening and treatment in the French baby-boomer population. *J Med Econ.* févr 2017;20(2):162-70.
124. Pedrana A, Munari S, Stoové M, Doyle J, Hellard M. The phases of hepatitis C elimination: achieving WHO elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* janv 2021;6(1):6-8.
125. Krekulová L, Honzák R. Obstacles and problems in global elimination of viral hepatitis C. *Cas Lek Cesk.* 2020;159(6):213-6.
126. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mai 2022;7(5):396-415.
127. Santé Publique France. Surveillance de l'activité de dépistage et de diagnostic de l'hépatite C [Internet]. 2019 [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/surveillance-de-l-activite-de-depistage-et-de-diagnostic-de-l-hepatite-c>
128. Santé Publique France. Hépatites B et C : données épidémiologiques 2019 [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/hepatites-b-et-c-donnees-epidemiologiques-2019>

129. Santé Publique France. Données sur la prise en charge de l'hépatite chronique C à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/donnees-sur-la-prise-en-charge-de-l-hepatite-chronique-c>
130. Organization WH. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
131. Organization WH. Hepatitis C [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
132. Hépatites LS. 14 000 victoires ET 100 000 inquiétudes [Internet]. SOS Hépatites. 2019 [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://soshepatites.org/14-000-victoires-et-100-000-inquietudes/>
133. Hépatites LS. Hépatite C : Encore 108 000 porteurs chroniques à guérir [Internet]. SOS Hépatites. 2019 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://soshepatites.org/hepatite-c-encore-108-000-porteurs-chroniques-a-guerir/>
134. FMC-HGE. Prise en charge de la co-infection VIH-VHC [Internet]. FMC-HGE. 2007 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/prise-en-charge-de-la-co-infection-vih-vhc/>
135. Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemla K, Valantin M, Serre P, et al. Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. Bull Epidémiologique Hebd - BEH. 2013;35-36:445-50.
136. Wolffram I, Petroff D, Bätz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. J Hepatol. juin 2015;62(6):1256-64.
137. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH 2016-2021: vers l'élimination du SIDA [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 16 juill 2022]. Report No.: WHO/HIV/2016.05. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250576>
138. Lazarus JV, Roel E, Elsharkawy AM. Hepatitis C Virus Epidemiology and the Impact of Interferon-Free Hepatitis C Virus Therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2 mars 2020;10(3):a036913.
139. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. sept 2011;52(1):4-10.
140. Negro F. Expanded benefits of curing the extrahepatic manifestations of HCV infection. Gut. 1 nov 2018;67(11):1917-9.
141. Tchadine D. Elimination des hépatites virales B et C dans les populations d'Afrique subsaharienne: barrières, opportunités et enjeux. 2021 [cité 16 mai 2022]; Disponible sur: <http://www.theses.fr/2021AIXM0326/document>
142. Hamames M. Stratégie de prise en charge de l'hépatite C : rôle du pharmacien d'officine. 14 nov 2019;102.

143. Müllhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Razavi H, et al. Modeling the Health and Economic Burden of Hepatitis C Virus in Switzerland. *PLoS One*. 2015;10(6):e0125214.
144. El Khoury AC, Wallace C, Klimack WK, Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases: Europe, Asia Pacific, and the Americas. *J Med Econ*. 2012;15(5):887-96.
145. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol*. oct 2018;69(4):785-92.
146. Organization WH. WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection – with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-WHO-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-C-infection>
147. European Association for the Study of Liver. EASL ILC 2018 Press Release: CDA Foundation Reports that Only six European countries currently on track to eliminate hepatitis C by 2030 – CDA Foundation [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://cdafound.org/fr/only-six-european-countries-currently-on-track-to-eliminate-hepatitis-c-by-2030/>
148. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. World Health Organization; 2018 [cité 5 juill 2022]. 84 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273174>
149. Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *N Engl J Med*. 23 mai 2019;380(21):2041-50.
150. Strasser SI. Managing hepatitis C in general practice. *Aust Prescr*. avr 2017;40(2):64-9.
151. Organization WH. Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240019003>
152. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. sept 2008;135(3):821-9.
153. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatol Baltim Md*. sept 2015;62(3):737-50.
154. Peck R, Wingrove C, Ninburg M. Civil society's critical role in the elimination of viral hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;4(2):90-1.
155. OMS. Progress report on access to hepatitis C treatment [Internet]. 2018 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/progress-report-on-access-to-hepatitis-c-treatment>
156. Brierley R. Elimination of viral hepatitis by 2030: ambitious, but achievable. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;4(2):88-9.
157. Razavi H, Gonzalez YS, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int*. 1 mars 2020;40(3):522-9.

158. Blindenbacher R, Maeschli B, Bruggmann P. The Swiss Hepatitis Strategy as a model for facing future health policy challenges. *Health Policy Amst Neth.* juill 2019;123(7):681-7.
159. Averhoff F, Lazarus JV, Sergeenko D, Colombo M, Gamkrelidze A, Tsertsvadze T, et al. Excellence in viral hepatitis elimination – Lessons from Georgia. *J Hepatol.* 1 oct 2019;71(4):645-7.
160. Australian Department of Health. Fifth National Hepatitis C Strategy. :36.
161. Girardin F, Goossens N, Vernaz N, Negro F. [Rethinking the reimbursement policy of direct acting antivirals against chronic hepatitis C]. *Rev Med Suisse.* 2 sept 2015;11(484):1610-2, 1614-6.
162. Yim HJ. Elimination of hepatitis C: What would be the practical approach? *Clin Mol Hepatol.* janv 2021;27(1):97-9.
163. Scott N, Ólafsson S, Gottfreðsson M, Tyrfingsson T, Rúnarsdóttir V, Hansdóttir I, et al. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland: A goal attainable by 2020. *J Hepatol.* mai 2018;68(5):932-9.
164. Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thursz M, Hallett TB. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet Lond Engl.* 30 mars 2019;393(10178):1319-29.
165. Piroth L. Actualités sur l'hépatite C aiguë. *Lettre de l'Infectiologue.* 2017;
166. Umutesi G, Shumbusho F, Kateera F. Rwanda launches a 5-year national hepatitis C elimination plan: A landmark in sub-Saharan Africa. *J Hepatol.* 1 juin 2019;70(6):1043-5.

ANNEXES

Annexe 1 : Editorial du Pr. Jérôme Salomon, directeur général de la Santé, à l'occasion de la journée nationale des hépatites virales le 25 septembre 2019 (98)



Bulletin épidémiologique hebdomadaire



N° 24-25 | 24 septembre 2019

Journée nationale de lutte contre les hépatites virales, 2019 // National Day Against Viral Hepatitis, 2019

Coordination scientifique // Scientific coordination
Cécile Brouard, Santé publique France, Saint-Maurice, France
Et pour le Comité de rédaction du BEH : Isabelle Villena, Centre national de référence de la toxoplasmose, CHU de Reims, France,
Raphaël Andler & Héléne Therre, Santé publique France, Saint-Maurice, France

EDITORIAL // Editorial

LA FRANCE MOBILISÉE DANS LA LUTTE CONTRE LES HÉPATITES VIRALES // FRANCE IS ACTING IN THE FIGHT AGAINST VIRAL HEPATITIS

Pr. Jérôme Salomon
Directeur général de la santé, Ministère des Solidarités et de la Santé, Paris

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini un cadre mondial d'élimination des hépatites virales B et C au cours de l'assemblée mondiale de la santé 2014, dans lequel la France s'est fortement engagée.

Cette ambition peut devenir une réalité, car nous avons les outils de prévention, de dépistage et depuis 2014, la possibilité de guérir de l'hépatite C grâce aux antiviraux à action directe (AAD).

Notre politique de lutte a trouvé sa place naturelle dans le Plan « priorité prévention » lancé lors du comité interministériel pour la Santé (CIS)⁽¹⁾ du 26 mars 2018 au cours duquel le gouvernement a présenté les 25 mesures phares de la politique nationale de promotion de la santé et d'éducation en santé, destinées à accompagner les Françaises et les Français et à leur permettre de rester en bonne santé tout au long de leur vie, partout sur le territoire national et dans tous les milieux.

Une de ces mesures a pour objectif d'intensifier les actions de prévention et de dépistage, à destination des publics les plus exposés, pour contribuer à l'élimination du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025.

L'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025 repose sur trois actions principales :

- le renforcement de la prévention par des actions innovantes « d'aller-vers » pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé⁽²⁾ ;
- le renforcement du dépistage de proximité par l'utilisation du test rapide d'orientation diagnostique (TROD), dans une approche utilement combinée du VIH, du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'hépatite B (VHB) ;
- le renforcement de l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C, par l'ouverture à de nouveaux prescripteurs : la prescription de deux médicaments AAD pour le traitement de l'hépatite C chronique est depuis le 20 mai 2019 ouverte à l'ensemble des médecins, notamment aux médecins généralistes, dans le cadre d'un parcours simplifié.

Avec 59 000 personnes qui ont initié un traitement par AAD fin 2017 (voir article de C. Dessauce et coll. dans ce numéro du BEH), l'accès universel au traitement de l'hépatite C a permis d'atteindre la moitié de notre objectif de 120 000 personnes traitées et guéries à l'horizon 2022⁽³⁾.

Ce numéro du BEH, diffusé à l'occasion de la journée nationale « hépatites virales » du 25 septembre 2019, fait un point sur la situation épidémiologique des hépatites B et C, sur le dépistage et sur l'utilisation des antiviraux d'action directe (AAD). Les données présentées dans les articles de ce numéro permettent de disposer d'indicateurs permettant de mieux mesurer l'impact de nos politiques publiques.

Bien que l'activité de dépistage des hépatites virales B et C et du VIH, soit importante en France, trop de personnes demeurent non testées et porteuses d'infections virales non diagnostiquées.

Nous devons encore progresser, il nous faut renforcer nos actions de dépistage, lever tous les freins au dépistage, et parallèlement, favoriser le dépistage répété parmi les populations les plus exposées. Les données de prévalence des hépatites B et C en population générale en 2016 (environ 135 000 individus pour chacune de ces hépatites) (voir article de L. Saboni et coll. dans ce numéro du BEH) montrent que des efforts demeurent nécessaires pour atteindre les objectifs d'élimination des hépatites B et C.

Des actions sont en effet indispensables pour consolider les acquis et accélérer la prise en charge de l'hépatite C et atteindre une couverture vaccinale de 95% pour lutter contre l'hépatite virale B. Ces objectifs s'inscrivent également dans le cadre plus général des objectifs de développement durable de l'OMS pour 2030.

Cette volonté d'engager un ensemble d'actions se traduit aussi par le renforcement des moyens financiers alloués aux 35 Services expert de lutte contre les hépatites virales pour leur permettre de mener des actions au plus près des personnes.

La prévention et le dépistage sont également essentiels dans la lutte contre les hépatites virales. Nous allons renforcer les incitations aux dépistages des hépatites virales, notamment par l'organisation d'une semaine régionale du dépistage chaque année et par la possibilité d'ici fin 2019 d'utiliser les TROD VHB.

⁽¹⁾ Comité interministériel pour la santé. Priorité prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie, 2018-2022. 2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publicque_psnp.pdf

⁽²⁾ Personnes usagères de drogues par voies intraveineuse et nasale et personnes nées dans un pays à prévalence élevée d'hépatite C

⁽³⁾ Plan national de gestion du risque et d'efficacité du système de soins (PNGDRESS) 2018-2019. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/pngdress_2018_2019.pdf

Annexe 2 : Fréquence des manifestations extra-hépatiques liées au VHC d'après la publication de Cacoub (49)

Manifestations extra-hépatiques	Fréquence
Cryoglobulinémies mixtes	35-55%
Neuropathies périphériques	9-45%
Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives	4-6%
Asthénie	35-67%
Arthro-myalgies	23-35%
Syndrome sec	9-67%
Vascularite systémique de type périartérite noueuse	1-2%
Lymphoproliférations malignes	0-39%
Prurit	15-20%
Thrombopénies auto-immunes	10%
Porphyries cutanées tardives	1-5%
Diabète sucré	14-33%
Production d'auto-anticorps	
- Antinucléaires	17-41%
- Anti-cardiolipine	3-44%
- Anti- muscle lisse	9-40%
- Anti-thyroglobuline	8-13%
- Anti -LKM1	3-6%

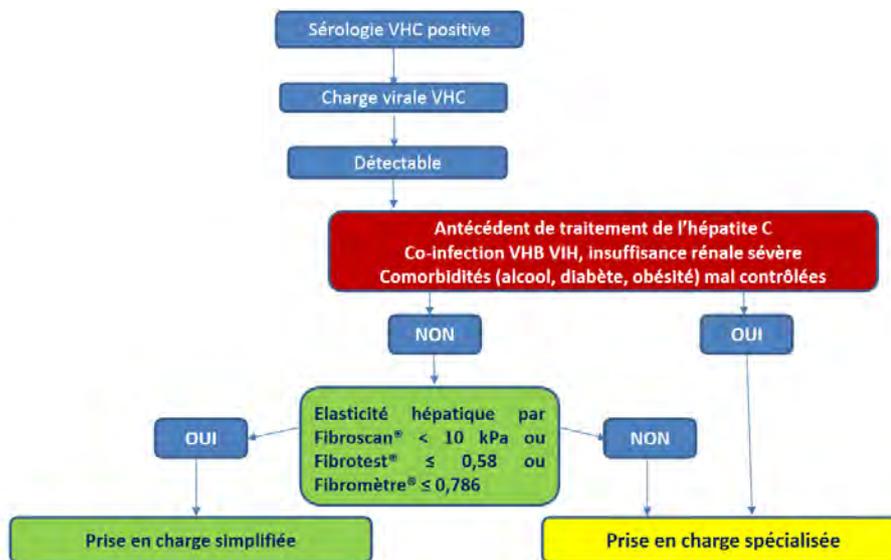
Annexe 3 : Score METAVIR (69)

L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément.

	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

Annexe 4 : Algorithme du parcours simplifié de prise en charge de l'hépatite C (120)

Parcours simplifié ou spécialisé



Annexe 5 : Recommandations du dépistage ciblé d'après la HAS (62)

Personnes à risque d'infection par le virus de l'hépatite C devant être dépistées

- **Personnes ayant eu avant 1992 :**
 - o une transfusion. La transfusion n'étant pas toujours connue. Il convient de dépister le VHC chez les sujets ayant pu être transfusés, du fait de l'importance des traitements médicaux ou chirurgicaux effectués
 - o intervention chirurgicale lourde
 - o séjour en réanimation
 - o hémorragie digestive
 - o des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, exsanguino-transfusion)
 - o une greffe de tissu, cellules ou organe
- **Patients hémodialysés**
- **Personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou pernasale** (partage du matériel de préparation et d'injection, partage de paille).
- **Enfants nés de mère séropositive pour le VHC**
- **Partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C**
- **Hommes ayant eu des rapports sexuels avec des hommes (HSH)**
- **Membre de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C** (partage d'objets pouvant être souillés par du sang tels qu'un rasoir ou une brosse à dents)
- **Personnes incarcérées ou l'ayant été** (partage d'objets coupants, pratiques addictives)
- **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 séjourné plusieurs années ou ayant reçu des soins** (médicaux ou dentaires) **dans les pays à forte prévalence du VHC**
- **Patients ayant un taux d'alanine-aminotransférase (ALAT) supérieur à la normale, sans cause connue**
- **Patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB**
- **Professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang**

Annexe 6 : Déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-004 auprès de la CNIL

 DUMG Département Médecine Générale	<p>Université PAUL SABATIER – TOULOUSE III Facultés de Médecine de Toulouse DEPARTEMENT UNIVERSITAIRE DE MEDECINE GENERALE (DUMG) Faculté de médecine de Toulouse – Rangueil 133 route de Narbonne 31062 TOULOUSE Cedex</p>
--	--

Pr Pierre BOYER
Directeur NTIC – Numérique
DPO-78344
DUMG Toulouse

pierre.boyer@dumg-toulouse.fr
ppo@dumg-toulouse.fr

Je soussigné Pr Pierre Boyer, DPO du département universitaire de médecine générale de Toulouse, certifie que :

M. BELIERES Anite

- a satisfait aux obligations de déclaration des travaux de recherche ou thèse concernant le Règlement Général de Protection des Données
- a été inscrite dans le TABLEAU D'ENREGISTREMENT RECHERCHE ET THESES - Déclaration conformité CNIL/MR004 du DUMG de TOULOUSE (133 route de Narbonne 31 062 Toulouse CEDEX) à la date du 28/08/2022 sous le numéro : 2022BA80

Fait à Toulouse, le 01/09/2022


Pr BOYER

Annexe 7 : Tableau de recueil des données

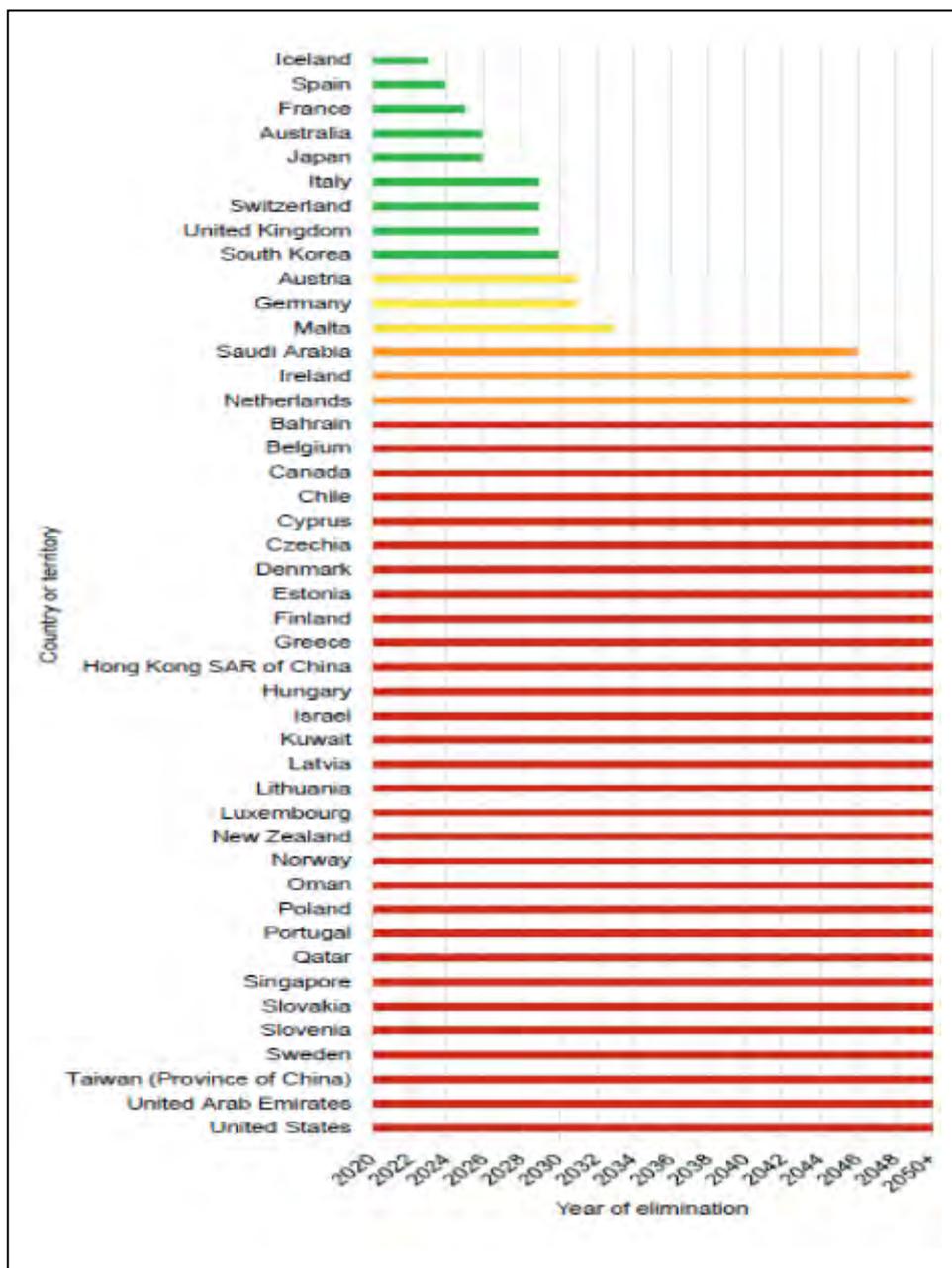
Mode d'adressage	Age	Sexe	Pays d'origine	Migrants	Precairité	Date de diagnostic	Date présumée de contamination	Délai de prise en charge avant le traitement curatif (années)	Délai entre le diagnostic initial et le traitement curatif (années)
1	hors les murs	34	H		non	oui			17
2	hors les murs	37	H		non	oui			
3	CH	62	H		non	non	2021		0,1
4	CH	86	F		non	non	2016	1979	4,5
5	hors les murs	59	H		non	non			
6	CH	58	H		non	non	2009		12
7	CH	55	H	République Dominicaine	oui	non	1990		31
8	hors les murs	32	F		non	oui	2021		
9	CH	85	F		non	non	1995	1980	41
10	hors les murs	44	H		non	oui	1999	1999	26
11	hors les murs	35	F		non	oui	2018		3
12	hors les murs	41	H		non	non			
13	hors les murs	42	H		non	non		1994	27
14	hors les murs	38	F		non	oui	2012	2012	9
15	hors les murs	51	F		non	non			
16	hors les murs	41	H		non	non		2006	15
17	hors les murs	49	H		non	oui	2021	2021	
18	hors les murs	39	F	Gabon	oui	oui	2017		4
19	hors les murs	42	F		non	oui			
20	hors les murs	31	H		non	oui	2010	2010	11

Comorbidités dysmétaboliques	Comorbidités hépatiques	Dépression	Comorbidités psychiatriques (hors dépression)	Facteur de risque identifié	Score de fibrose pré-thérapeutique	Complication mettant en jeu le pronostic vital	Traitement antérieur	
1	non	OH	non	non	UDIV	0	non	non
2	non	non	non	non	UDIV	2	non	non
3	non	OH	non	non	non	4	CHC	non
4	oui	non	non	non	transfusion	4	non	non
5	non	VIH	non	non	HSH, UDIV	NA	non	non
6	non	non	non	non	non	1	non	non
7	non	non	non	non	transfusion	3	non	AAD
8	non	OH	non	oui	UDIV	NA	non	AAD
9	oui	non	oui	non	transfusion	NA	non	non
10	non	OH	oui	oui	UDIV	2	non	non
11	non	non	non	non	UDIV	0	non	AAD
12	non	OH	non	oui	UDIV	0	non	non
13	non	non	non	oui	UDIV, incarcération	2	non	non
14	non	non	non	non	UDIV	3	non	non
15	non	non	non	oui	UDIV, entourage VHC+	NA	non	IFN
16	non	OH	non	non	UDIV	2	non	non
17	non	OH	oui	non	UDIV	4	non	AAD
18	non	non	non	non	entourage VHC+	0	non	non
19	non	OH	non	non	UDIV	2	non	non
20	non	OH	non	non	UDIV	1	non	non
21	non	OH	non	non	UDIV	4	cirrhose décompensée	AAD

Parmi ceux qui ont été traités, quel a été le mode d'évolution ?	Recontamination	Facteurs potentiels ayant entravé la guérison de l'hépatite C	Retard de prise en charge
1	non	retard de dépistage	oui
2	non		non
3	non	retard de dépistage	oui
4	non	retard de dépistage	oui
5	non		
6	non	refus de traitement	non
7	échec de traitement	traitement incomplet	oui
8	guérison	traitement incomplet, perdu de vue, addictions non contrôlées	
9	non	absence de suivi	
10	non	addictions non contrôlées	oui
11	échec de traitement	traitement incomplet, perdu de vue	oui
12	non		
13	non	perdu de vue, addictions non contrôlées	oui
14	non	addictions non contrôlées	oui
15	échec de traitement	perdu de vue	
16	non	perdu de vue, addictions non contrôlées	oui
17	guérison	addictions non contrôlées, perdu de vue	oui
18	non		non
19	non		non
20	non	absence de couverture sociale, addictions non contrôlées	oui
21	guérison	addictions non contrôlées	oui

Maladie hépatique sévère	Contexte de découverte	TTT ok ?	Evolution
1	dépistage sur facteur de risque	ok	guéri
2	dépistage sur facteur de risque	ok	guéri
3	CHC	ok	guéri
4	cirrhose	ok	guéri
5	dépistage sur facteur de risque	ok	
6	non	ok	guéri
7	fibrose sévère	ok	guéri
8	dépistage sur facteur de risque	ok	non traité (perdu de vue)
9		ok	guéri
10	dépistage sur facteur de risque	UDIV actif	non traité (addictions non contrôlées)
11	dépistage sur facteur de risque	ok	guéri
12	dépistage sur facteur de risque	ok	guéri
13	dépistage sur facteur de risque	ok	non traité (perdu de vue)
14	fibrose sévère	UDIV actif	guéri
15	dépistage sur facteur de risque	ok	guéri
16	non	ok	non traité (perdu de vue)
17	cirrhose	UDIV actif	non traité (addictions non contrôlées)
18	non	ok	guéri
19	dépistage sur facteur de risque	ok	guéri
20	dépistage sur facteur de risque	UDIV actif, pas de droits	guéri
21	cirrhose	ok	guéri

Annexe 8 : Modélisation de l'année d'élimination de l'hépatite C par pays ou région d'après l'OMS
(117)



Hépatite C : Qui sont les patients traités quatre ans après l'accès au traitement universel ?

Résumé

Introduction : L'OMS a fixé l'objectif d'élimination mondiale de l'hépatite C pour 2030. L'élimination est définie par une diminution de 90 % des nouvelles infections associée à une réduction de la mortalité liée au virus de l'hépatite C de 65 %. L'arrivée des antiviraux à action directe très efficaces et bien tolérés interroge sur la nécessité de définir de nouvelles stratégies de dépistage du VHC en France. L'enjeu pour atteindre l'objectif repose aujourd'hui sur le dépistage massif des 60 000 derniers patients estimés ignorant leur infection.

Objectif : Etablir le profil des patients traités pour une hépatite C en 2021-2022 soit quatre ans après l'accès au traitement universel.

Matériel et méthodes : Etude multicentrique, épidémiologique descriptive, quantitative et rétrospective sur dossiers médicaux. Critères d'inclusion : patient porteur d'une hépatite C active entre le 1^{er} janvier 2021 et le 30 juin 2022 et pris en charge dans l'un des quatre centres de l'étude de Toulouse. Critères d'exclusion : hépatite C préalablement guérie à la période de l'étude, hépatite C prise en charge en dehors des quatre centres.

Résultats : 86 dossiers ont été analysés. Les hommes prédominaient (69,77%). Une variabilité était néanmoins observée selon les tranches d'âge. Ils étaient majoritaires pour les tranches d'âge < 70 ans (75,00%) alors que les femmes les déterraient après 70 ans (70,00%). 24,4% des patients étaient des migrants principalement originaires de l'Europe de l'Est et du Caucase et d'Afrique. Les deux facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés étaient la toxicomanie (58,14%) et la transfusion (17,44%). 61,54% des hépatites C post-transfusionnelles concernaient des femmes. L'âge moyen des patients atteints d'hépatite C post-transfusionnelle était plus élevé (60,8 ans) que celui des patients usagers de drogues (45,8 ans). Aucun facteur de risque n'a été retrouvé pour 20,93% des patients. Parmi ces derniers, la moitié avaient entre 55 et 72 ans (Q1-Q3 : [55,25 ; 71,75]). 27,27% des patients se sont recontaminés. 83,33% des recontaminations ont été constatées chez des utilisateurs actifs de drogues par voie intraveineuse.

Conclusion : Cette étude montre qu'il faut en particulier recentrer les efforts de dépistage sur quatre types de profils : antécédent d'usage de drogues ou de transfusion, migrants et une nouvelle population cible pour le dépistage : les baby-boomers nés entre 1950 et 1967.

Mots-clés : Hépatite C, hépatite chronique, élimination, dépistage

Hepatitis C: Who are the patients treated four years after universal access to treatment?

Abstract

Introduction: The WHO has set the goal of global elimination of hepatitis C by 2030. Elimination is defined as a 90% reduction in new infections combined with a 65% reduction in hepatitis C virus-related mortality. The arrival of highly effective and well-tolerated direct-acting antivirals raises the question of the need to define new HCV screening strategies in France. The challenge of achieving the objective today lies in the massive screening of the last 60,000 patients estimated to be unaware of their infection.

Objective: To profile patients treated for hepatitis C in 2021-2022, four years after universal access to treatment.

Methods: Multicentre, descriptive, quantitative and retrospective epidemiological study on medical records. Inclusion criteria: patients with active hepatitis C between January 1, 2021 and June 30, 2022 and treated in one of the four study centres in Toulouse. Exclusion criteria: hepatitis C previously cured at the time of the study, hepatitis C treated outside the four centres.

Results: 86 cases were analysed. Men predominated (69.77%). A variability was nevertheless observed according to age groups. They were in the majority for the age groups < 70 years (75.00%), whereas women overtook them after 70 years (70.00%). 24.4% of the patients were migrants, mainly from Eastern Europe and the Caucasus and Africa. The two most frequently found risk factors were drug addiction (58.14%) and transfusion (17.44%). 61.54% of post-transfusion hepatitis C cases were in women. The average age of patients with post-transfusion hepatitis C was higher (60.8 years) than that of drug-using patients (45.8 years). No risk factors were found for 20.93% of the patients. Of these, half were between 55 and 72 years old (Q1-Q3: 55.25; 71.75). 27.27% of the patients recontaminated themselves. 83.33% of the recontaminations were found in active intravenous drug users.

Conclusion: This study shows that there is a particular need to refocus screening efforts on four types of profiles: history of drug use or transfusion, migrants and a new target population for screening: baby boomers born between 1950 and 1967.

Keywords: Hepatitis C, chronic hepatitis, elimination, screening

Directeurs de thèse : Dr Sophie METIVIER, Dr Pierre TOULEMONDE

Discipline administrative : Médecine spécialité Médecine Générale

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France
