



Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2016

Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux

Sous l'égide de l'ANRS et du CNS

et avec le concours de l'AFEF



Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2016

Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux
Sous l'égide de l'ANRS et du CNS
et avec le concours de l'AFEF



EDP Sciences
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 41 17 74 05
Fax : 01 49 85 03 45
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : 01 69 18 75 75
Fax : 01 69 86 06 78
www.edpsciences.org

© EDP Sciences, 2016
ISBN : 978-2-7598-2081-8

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Préface

Par une lettre adressée au directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) et au président du CNS (Conseil national du sida et des hépatites virales) le 6 juin 2016 (*Annexe 1*), madame la ministre des Affaires sociales et de la Santé confiait à ces deux institutions le soin de procéder à la mise à jour du rapport de recommandations sur les hépatites virales B ou C, réalisé en 2014. Cette demande s'inscrit dans la perspective d'un accès universel au traitement de l'hépatite C annoncé par la Ministre en mai 2016. Dans cet objectif, l'ANRS et le CNS ont eu en particulier pour mission de définir des recommandations pour que les publics les plus vulnérables ou éloignés des systèmes de santé puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique de leur hépatite C ainsi que de déterminer l'évolution du rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire.

L'ANRS et le CNS ont confié au Pr Daniel Dhumeaux la responsabilité de ce rapport. Afin de garantir le respect des principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire, la méthodologie employée en 2014 pour établir le premier rapport a été consolidée (*Annexe 2*). Celle-ci repose sur deux grands « blocs » distincts : d'un côté, six groupes de travail ont été chargés de décrire chacun l'état des lieux d'une thématique et de proposer des recommandations ; de l'autre, un comité de validation et de synthèse, sans lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique, a assuré la rédaction finale du rapport.

Nous sommes particulièrement fiers de ce rapport. Tout d'abord parce qu'il apporte des recommandations fortes étayées par l'état des connaissances. Fiers aussi car il devrait contribuer à ce que personne ne soit laissé sur le bord du chemin, alors que nous vivons une révolution thérapeutique qui peut nous permettre de mettre fin à l'endémie de l'infection par le VHC. En nous demandant d'accorder une place particulière aux populations vulnérables dans ce rapport, c'est bien la reconnaissance par les décideurs politiques que l'éradication de cette infection ne pourra se concrétiser que si on atteint les groupes les plus à risque et les plus infectés et si on agit sur les disparités sociales, économiques et régionales.

Enfin, ce rapport nous rappelle que la proposition de mettre sous traitement les patients à un stade moins avancé de leur maladie doit faire l'objet, dans le cadre du dialogue singulier, d'une discussion entre le patient et son médecin sur les avantages et les inconvénients de ce traitement.

Les progrès que nous vivons aujourd'hui ne doivent pas masquer le chemin à parcourir : pour faciliter le dépistage, réduire encore les risques d'infection, améliorer la prise en charge globale des patients, trouver un vaccin préventif contre le VHC... Ces défis sont majeurs. Notre pays a la chance de bénéficier d'un potentiel de recherche de haut niveau et celui-ci doit être maintenu pour relever ces défis et accompagner au mieux les patients, les soignants et les décideurs. Par exemple, l'évaluation de cette stratégie pourra être en partie effectuée dans le cadre de la cohorte ANRS-Hepather.

Ce rapport est issu d'un travail collectif, réalisé avec le concours de l'AFEF (Association française pour l'étude du foie). Nous tenons à saluer et à remercier le Pr Daniel Dhumeaux sans qui ce rapport n'aurait pu voir le jour. Celui-ci a été réalisé dans des délais

extraordinairement courts : 3 mois ! Sa ténacité, sa capacité à rassembler les personnes – médecins, chercheurs, représentants des patients, professionnels de la santé publique... –, ont rendu cet exploit possible. Nul doute qu'il s'assurera que les recommandations issues de ce rapport, servent de socle à une politique de santé cohérente et globale vis-à-vis de l'hépatite C en France.

Jean-François DELFRAISSY (directeur de l'ANRS)

Patrick YÉNI (président du CNS)

Avant-propos

Dès l'ouverture de la journée nationale de lutte contre les hépatites virales, le 25 mai 2016, madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, a annoncé sa décision de permettre l'accès du traitement antiviral à l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). Cette décision s'appuie sur les avancées récentes dans le traitement de cette infection, permettant d'obtenir une guérison chez plus de 95 % des patients, quasiment sans effets indésirables.

En France, selon les travaux de l'Institut de veille sanitaire (InVS), plus de 230 000 personnes étaient atteintes d'une infection chronique par le VHC en 2004. Plus récemment, le nombre de patients n'ayant pas jusqu'ici bénéficié d'un traitement a été estimé entre 150 000 et 160 000. Ce sont eux dont il convient d'assurer maintenant une prise en charge efficace, après la démonstration que l'éradication virale induite par le traitement permet de traiter et de prévenir l'ensemble des dégâts hépatiques (et extra-hépatiques) liés à l'infection, et la prévision raisonnable qu'un traitement universel, couvrant notamment les populations de patients à risque élevé de transmission, puisse conduire à terme à une maîtrise de l'infection. On conçoit, dans ce contexte, combien la décision de notre ministre était attendue.

Cette décision appelait une réflexion et des recommandations sur les adaptations nécessaires à sa mise en œuvre. Elles sont contenues dans le présent rapport.

Comme en 2014, ce rapport a été le fait d'une commande institutionnelle, cette fois portée par l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) et le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), avec le concours de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) dont la contribution a été majeure.

Comme en 2014, le rapport s'est initialement construit autour de groupes de travail qui ont été chargés de réaliser un état des lieux et de proposer des recommandations dans leurs domaines respectifs. Dans un second temps, un comité constitué de personnalités scientifiques, institutionnelles et du monde associatif et dont l'indépendance a fait l'objet d'une attention particulière, a assuré l'articulation des différentes contributions, les choix nécessaires le cas échéant et la rédaction finale du rapport.

Le rapport traite dans une première partie de l'organisation générale des soins dans le nouveau contexte d'accès universel au traitement, quels que soient les groupes de patients concernés. Il explicite notamment les places et les liens respectifs des différents intervenants dans la prise en charge des patients, et particulièrement le rôle du médecin généraliste, et propose de nouvelles orientations pour les réunions de concertation pluridisciplinaire.

De nombreuses personnes atteintes d'une infection par le VHC se trouvent dans des situations vulnérables, précaires ou éloignées des systèmes de santé, parce qu'elles sont, par exemple, usagères de drogues, détenues, migrantes ou co-infectées par le VIH. Quatre chapitres leur sont spécifiquement consacrés, assortis de recommandations fortes pour améliorer leur dépistage, favoriser leur accès dans les structures de soins et « aller vers elles ».

La dernière partie du rapport est consacrée à l'évaluation des recommandations qui seront mises en œuvre, et plus fondamentalement l'évaluation de l'impact, en termes de santé publique, de l'élargissement de l'accès au traitement. Le chapitre propose aussi

des orientations pour la recherche sur l'infection virale C en lien avec ce traitement élargi, au sein des cohortes déjà en place ou de nouvelles, en rappelant la place éminente des équipes françaises dans ce champ.

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans l'investissement sans faille des quelque 90 personnes qui l'ont produit dans un temps restreint et estival. Mes remerciements vont tout spécialement à l'Association française pour l'étude du foie et à son secrétaire général, Victor de Lédighen, pour son soutien et sa réactivité compétente, à l'ensemble des membres des groupes de travail et à leurs responsables qui ont fourni « dans les temps » des prestations d'excellence, et aux membres du Comité de validation et de synthèse pour leur disponibilité effective et leur vision critique, constructive et indépendante. Je souhaite que ce rapport soit à la mesure de la confiance qui m'a été accordée tout au long du parcours par Jean-Francois Delfraissy et Patrick Yéni. Qu'ils soient assurés de mon amitié.

La décision de l'accès universel au traitement des personnes infectées marque l'histoire de l'endémie de l'infection par le VHC en France. L'analyse des conséquences de cette décision et les recommandations qui en découlent font l'objet de ce document. Pour autant, ce rapport n'aura d'impact qu'avec le soutien de nos autorités de tutelle, le déploiement de ses recommandations dans un cadre organisé, institutionnel et pluraliste, comme au décours du précédent rapport, et une mobilisation de tous les intervenants concernés, professionnels, patients, associations de patients, fédérés par une détermination forte et sereine.

Daniel DHUMEAUX (coordinateur du rapport)

Comité de validation et de synthèse

Cécile Brouard, Santé publique France, Saint-Maurice

Pierre Czernichow, Hôpital Charles Nicolle, Rouen

Chantal Deschamps, Médiateur en santé, Montreuil

Daniel Dhumeaux, Président du Comité, Université Paris-Est, Créteil

Véronique Doré, ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), Paris

Carine Favier, CNS, Paris

Jean-Pierre Grünfeld, Hôpital Necker, Paris

Dominique Valla, Hôpital Beaujon, Clichy

Groupes thématiques de travail

1. Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

Coordinateurs :

Victor de Lédighen, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac
et Christine Silvain, Hôpital de la Milétrie, Poitiers

Groupe de travail :

Xavier Aknine, Cabinet médical, Gagny

Julie Bottéro, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Jean-Pierre Bronowicki, Centre hospitalo-universitaire, Vandœuvre-lès-Nancy

Frédéric Chaffraix, SELHVA, Hôpitaux universitaires, Strasbourg

Stéphane Chevaliez, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Thierry Fontanges, Hôpital Pierre Oudot, Bourgoin-Jallieu

Nathalie Ganne, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Marie Jauffret-Roustide, Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/EHESS/Université Paris-Descartes) et Santé publique France, Paris et Saint-Maurice

Dominique Larrey, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Marianne L'Hénaff, Arcat-TRT-5-CHV, Paris

Vincent Leroy, Centre hospitalo-universitaire, Grenoble

Patrick Marcellin, Hôpital Beaujon, Université Paris-Diderot et UMR 1149 Inserm, Clichy

Philippe Mathurin, Centre hospitalier régional universitaire, Lille

Georges-Philippe Pageaux, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Gilles Peytavin, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Isabelle Rosa, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

Françoise Roudot-Thoraval, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Lawrence Serfaty, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Moana Siméon, Centre hospitalier régional universitaire, Pointe-à-Pitre

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Sophie Vaux, Santé publique France, Saint-Maurice

Yazdan Yazdanpanah, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

2. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes usagères de drogues infectées par le virus de l'hépatite C

Coordinateur :

Jean-Michel Delile, Comité d'étude et d'information sur la drogue (CEID), Bordeaux

Groupe de travail :

Xavier Aknine, Cabinet médical, Gagny

Antoine Bachelard, Centre hospitalo-universitaire, Créteil

Georges Brousse, Centre hospitalo-universitaire, Clermont-Ferrand

Michel Doffoël, Hôpitaux universitaires, Strasbourg

Stéphanie Dominguez, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Juliette Foucher, Centre hospitalo-universitaire, Bordeaux

Marie Jauffret-Roustide, Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/EHESS/Université Paris-Descartes) et Santé publique France, Paris et Saint-Maurice

Martine Lacoste, Association régionale Clémence Isaure, Toulouse

Pascal Mélin, Fédération SOS Hépatites, Bagnolet

Sébastien Mouveroux, Association Aides, Pantin

Fabrice Olivet, Auto-support des usagers de drogues (Asud), Paris

Brigitte Reiller, Centre Planterose, Comité d'étude et d'information sur la drogue (CEID), Bordeaux

Perrine Roux, Inserm U912, Marseille

Gilles Rozsypal, Ferme Merlet, Comité d'étude et d'information sur la drogue (CEID), Saint-Martin-de-Laye

3. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes détenues infectées par le virus de l'hépatite C

Coordinateur :

François Bailly, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Groupe de travail :

Valérie Canva, Centre hospitalier régional universitaire, Lille

Juliette Foucher, Centre hospitalo-universitaire, Bordeaux

Mélanie Gaillet, Établissement public de santé national de Fresnes (EPSNF), Fresnes

Carmen Hadey, SOS Hépatites Alsace, Strasbourg

Laura Harcouet, Hôpital Cochin, Paris

Marie Jauffret-Roustide, Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/EHESS/Université Paris-Descartes) et Santé publique France, Paris et Saint-Maurice

Valérie Kanoui, Établissement public de santé national de Fresnes (EPSNF), Fresnes

Fadi Méroueh, Maison d'arrêt, Villeneuve-lès-Maguelone

Georges-Philippe Pageaux, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

André-Jean Rémy, Centre hospitalier, Perpignan

4. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes migrantes et étrangères infectées par le virus de l'hépatite C

Coordinateur :

Pascal Revault, Comité pour la santé des exilés (Comede), Le Kremlin-Bicêtre

Groupe de travail :

Hélène Delaquaize, Fédération SOS Hépatites, Bagnolet

Lucile Gacon, Association pour l'accueil des voyageurs (ASAV), Nanterre

Abdon Goudjo, Samu social, Paris

Véronique Grando, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Hélène Leroy, Réseau Louis Guilloux, Rennes

Didier Maille, Comité pour la santé des exilés (Comede), Le Kremlin-Bicêtre

Romain Mbiribindi, Association Afrique Avenir, Paris

Léonard Nzitunga, Fédération nationale des hébergements VIH et autres pathologies, Paris

Marie-Dominique Pauti, Association Médecins du Monde, Paris

Aziz Tabouri, Association Inter Service Migrant (ISM) interprétariat, Paris

Laurent Thévenin, Fédération nationale hospitalière VIH et autres pathologies, Paris

Adeline Toullier, Association Aides, Pantin

5. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine

Coordinateur :

Lionel Piroth, Centre hospitalo-universitaire et Université de Bourgogne, Dijon

Groupe de travail :

François Bailly, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Patrice Cacoub, Département de médecine interne, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris et Laboratoire Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapie, UMR 7211 (UPMC/CNRS), UMR S-959 (Inserm), Université Pierre Marie Curie, Paris 6

Patrizia Carrieri, Université Aix-Marseille, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Économiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale, Marseille

Hélène Fontaine, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Philippe Halfon, Service de maladies infectieuses et médecine interne, Hôpital Européen, Laboratoire Alphabio, Marseille

Karine Lacombe, Hôpital Saint-Antoine et UPMC, Inserm UMR-S1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris

Marianne Lhenaff, Arcat-TRT-5-CHV, Paris

Georges-Philippe Pageaux, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Gilles Pialoux, Hôpital Tenon et UPMC, Paris

Isabelle Poizot-Martin, Centre d'informations et de soins de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales, Centre hospitalo-universitaire Sainte-Marguerite, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille et Université Aix-Marseille, Inserm U912 (SESSTIM), Marseille

Éric Rosenthal, Centre Hospitalo-universitaire, Nice

Dominique Salmon, Hôpital Cochin, Paris

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

6. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Évaluation et recherche

Coordinateur :

Marc Bourlière, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Groupe de travail :

Patricia Carrieri, Université Aix-Marseille, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Économiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale, Marseille

Sylvie Deuffic-Burban, Inserm, Loos

Stanislas Pol, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Philippe Sogni, Hôpital Cochin et Université Paris-Descartes, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris

Michelle Sizorn, Collectif Hépatites Virales, Fédération SOS Hépatites, Paris et Bagnolet

Abréviations

AAD : Antiviraux à action directe
ACT : Appartement de coordination thérapeutique
AERLI : Accompagnement et/ou éducation aux risques liés à l'injection
AFEF : Association française pour l'étude du foie
AME : Aide médicale de l'État
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANGH : Association nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux
ANRS : France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agence régionale de santé
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
BHD : Buprénorphine haut dosage
BTC : *Break the cycle*
CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
CCAS : Centre communal d'action sociale
CeGIDD : Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic
CES : Centre d'examen de santé
CESEDA : Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CHRS : Centre d'hébergement et de réinsertion sociale
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CHV : Collectif Hépatites Virales
CIAS : Centre intercommunal d'action sociale
CIDDIST : Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CISS : Collectif interassociatif sur la santé
CLP : Change le programme
CMP : Centre médico-psychologique
CMU-C : Couverture maladie universelle complémentaire
CNS : Conseil national du sida et des hépatites virales
Comede : Comité médical pour les exilés
CPAM : Caisse primaire de l'assurance maladie
CRA : Centre de rétention administrative
CREGG : Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie
CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
DALY : *Disease adjusted life years*
DCV : Daclatasvir

DGS : Direction générale de la santé
DOT : *Directly observed therapy*
DPC : Développement professionnel continu
DSUV : Dispositif des soins urgents et vitaux
HAS : Haute autorité de santé
HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS : Institut de veille sanitaire
IST : Infections sexuellement transmissibles
LDV : Lédipasvir
MDM : Médecins du monde
MG : Médecin généraliste
NEAT : *European AIDS Treatment Network*
OFFI : Office français de l'immigration et de l'intégration
OMS : Organisation mondiale de la santé
PASS : Permanence d'accès aux soins de santé
PES : Programme d'échange de seringues
PITC : *Provider-initiated testing and counselling*
POTC : *Point-of-care testing*
PrEP : Prophylaxie pré-exposition
PUI : Pharmacie à usage intérieur
PVVIH : Personnes vivant avec le VIH
RBV : Ribavirine
RDR : Réduction des risques
RVS : Réponse virologique soutenue
SCMR : Salle de consommation à moindre risque
SIM : Siméprévir
SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SOF : Sofosbuvir
SSR : Soins de suite et de réadaptation
TAP : *Treatment as prevention*
TROD : Test rapide d'orientation diagnostique
TSO : Traitement de substitution aux opiacés
UDI : Usager de drogues par voie injectable
UMCRA : Unité médicale du centre de rétention administrative
USMP : Unité sanitaire en milieu pénitentiaire
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
WHO : *World health organization*

SOMMAIRE

Préface	VII
Avant-propos.....	IX
Comité de validation et de synthèse	XI
Groupes thématiques de travail.....	XIII
Abréviations	XIX
1. Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C.....	1
Données épidémiologiques récentes	1
Parcours du patient avant le traitement.....	2
Parcours du patient pendant le traitement.....	4
Parcours du patient après le traitement.....	5
Dépistage	6
Cas particuliers.....	7
Conclusion	8
<i>Points-clés et Recommandations</i>	9
2. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes usagères de drogues infectées par le virus de l'hépatite C	13
Prévention	14
Dépistage	17
Traitement.....	19
Soins coordonnés	21
Prévention de la recontamination	22
Conclusion	23
<i>Points-clés et Recommandations</i>	24
3. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes détenues infectées par le virus de l'hépatite C	31
Dépistage	32
Évaluation des patients infectés par le virus de l'hépatite C.....	34
Accès aux antiviraux à action directe. Initiation et suivi du traitement.....	34
Après le traitement	35
Continuité des soins pendant et après la détention.....	35
<i>Points-clés et Recommandations</i>	36
4. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes migrantes et étrangères infectées par le virus de l'hépatite C	39
Déterminants sociaux de la santé et immigration	39
Accès aux soins et protection maladie : droits, dispositifs et obstacles aux soins.....	40
Droit au séjour pour raison médicale et protection contre l'éloignement	43
Dispositifs facilitant l'accès aux soins et à la prévention.....	44
<i>Points-clés et Recommandations</i>	47
5. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine	53
Données épidémiologiques	53
Traitement par les antiviraux à action directe.....	54

Traitement par les antiviraux à action directe anti-VHC chez les PVVIH en 2016	55
Quelles problématiques après le traitement anti-VHC chez les PVVIH ?	57
<i>Points-clés et Recommandations</i>	59
6. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Évaluation et recherche	63
Évaluations prioritaires	64
Recherche.....	66
Conclusion	68
<i>Points-clés et Recommandations</i>	68
Synthèse	71
Annexes.....	79
Annexe 1 : Lettres de mission de Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et au Pr Patrick Yéni, président du CNS	80
Annexe 2 : Note relative à la gestion des liens et conflits d'intérêts dans le cadre de l'actualisation 2016 du rapport de recommandations 2014 sur la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.....	84
Annexe 3 : Lettre de mission du Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et du Pr Patrick Yéni, président du CNS, au Pr Daniel Dhumeaux	85
Annexe 4 : Lettre du Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et du Pr Patrick Yéni, président du CNS, aux membres du comité de validation et de synthèse	86
Index.....	87

1

Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

Au mois de mai dernier, lors de la Journée nationale de lutte contre les hépatites virales, Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, rendait publique sa décision qu'un traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par les antiviraux à action directe (AAD) puisse être accessible à toutes les personnes infectées par ce virus [1]. Dans ce contexte, ce chapitre a pour objectif de proposer des recommandations pour une organisation optimale de la prise en charge thérapeutique et du suivi de ces patients. Il traite des modalités générales de l'organisation de la prise en charge. Les spécificités relatives à certaines populations de patients (usagers de drogues, détenus, migrants et étrangers, personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), seront abordées dans des chapitres distincts.

Données épidémiologiques récentes

Depuis la parution, en 2014, du rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [2], de nouvelles estimations de prévalence de l'infection par le VHC ont été publiées [3]. Par une méthode directe, différente de celle des précédentes enquêtes effectuées en population générale, une étude a estimé pour 2011 à 193 000 le nombre de personnes infectées par le VHC (avec un ARN viral positif) [3]. Depuis cette date, un traitement par les inhibiteurs de protéase de première génération a été initié chez 28 000 patients (selon la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés [CNAMTS]). Un traitement par AAD a été initié chez 11 600 personnes en 2014 et 7 000 au cours du premier semestre 2015 [4]. Ainsi, le nombre de patients qui restent encore à traiter peut être estimé à 150 000 – 160 000. Parmi eux, il était estimé en 2014 qu'environ 75 000 n'avaient pas encore été dépistés [5]. Ces données sont d'une grande importance dans le contexte de proposition du traitement universel de l'hépatite C. Elles suggèrent que la réponse à apporter en France devrait suivre de façon parallèle une double dynamique : (a) l'une est de traiter dès que possible les patients déjà connus comme infectés par le VHC et qui n'ont

pas encore fait l'objet d'un traitement efficace, cette dynamique se déclinant sur les prochains mois ou toutes prochaines années ; (b) l'autre est de rechercher par le dépistage les personnes infectées par le VHC, mais dont le statut est inconnu à ce jour, cette dynamique (et la prise en charge thérapeutique en résultant) s'étendant sur un temps beaucoup plus long.

Parcours du patient avant le traitement

La décision de pouvoir proposer un traitement à chaque personne infectée par le VHC et le renforcement du dépistage devraient conduire à un accroissement significatif du nombre de patients à prendre en charge, impliquant, à chaque étape du parcours du patient, une optimisation de l'organisation des soins.

Place du médecin généraliste

La place du médecin généraliste est essentielle. En cas de sérologie du VHC positive (présence des anticorps anti-VHC), il reviendra au médecin généraliste de prescrire la recherche de l'ARN viral, si cela n'a pas été déjà fait.

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

Si l'ARN du VHC est détectable (il sera quantifié par le laboratoire dans le même temps), le médecin généraliste informera le patient sur sa maladie et répondra à ses principales questions, s'agissant notamment des facteurs de risque de l'infection, des risques de transmission à d'autres personnes et des possibilités thérapeutiques. Il aidera le patient à informer sa famille proche ou son entourage, notamment sur le risque possible de transmission. Une formation dans ce sens doit être proposée aux médecins généralistes dans le cadre du développement professionnel continu (DPC), indépendamment du quota de formations qui lui sont proposées.

Le médecin généraliste prescrira un bilan sanguin standard (numération formule sanguine, numération des plaquettes), des tests d'exploration biologique du foie et une échographie abdominale. Pour avancer dans la prise en charge du patient, le médecin généraliste peut prescrire le génotypage du VHC et les sérologies du virus de l'hépatite B (VHB) (les trois marqueurs : AgHBs, anticorps anti-HBc et anticorps anti-HBs doivent être systématiquement réalisés) et du VIH, si elles ne sont pas déjà disponibles. S'il est formé à la prise en charge de l'hépatite C, le médecin généraliste peut aussi prescrire un test d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique (FibroTest® ou FibroMètre® ou Hépascore ou FibroScan®), afin de diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose. Si la sérologie du VHB est négative, une vaccination antivirale B doit être proposée au patient.

Place du médecin spécialisé dans la prise en charge des hépatites

Le délai de prise en charge par ce médecin spécialiste doit être le plus court possible. Il implique que puissent être organisées dans chaque structure concernée, libérale ou publique, des consultations spécifiques permettant une première rencontre en moins de quinze jours. Le rôle du médecin spécialiste sera d'apporter au patient toutes les informations sur sa prise en charge à venir.

Le personnel infirmier doit être formé à la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. Ainsi, la place du personnel d'éducation thérapeutique (infirmière, pharmacien, psychologue, patient expert) est essentielle pour répondre aux questions du patient, et est complémentaire de la prise en charge médicale.

Le médecin spécialiste et/ou le personnel d'éducation thérapeutique doivent informer le patient des facteurs de risque de contamination par le VHC, analyser avec lui son mode de vie et ses éventuelles comorbidités (activité physique insuffisante, consommation d'alcool et de tabac, excès pondéral, diabète) et l'informer sur sa maladie hépatique (son degré de progression, les facteurs susceptibles de l'aggraver).

L'offre d'un traitement aux patients infectés doit être systématique, mais la décision de ce traitement dépend du choix éclairé du patient, compte tenu de sa perception de la maladie et du traitement dont le médecin spécialiste doit exposer les avantages et les inconvénients. Ce choix peut aussi être influencé par le contexte psychologique, familial, et professionnel.

Le médecin spécialiste et l'équipe d'éducation thérapeutique doivent aussi, dès la prise en charge initiale, indiquer les possibles interactions médicamenteuses avec le traitement de l'hépatite C et les dangers de l'automédication, de la consommation de certaines plantes ou de l'utilisation de médecines dites naturelles. Ils doivent rechercher et évaluer les manifestations extra-hépatiques en lien avec le VHC. Enfin, ils doivent indiquer qu'il existe des associations de patients qui peuvent répondre à leurs questions, fournir, s'ils le souhaitent, des informations à leurs proches et les accompagner tout au long de leur parcours de soins.

Si cela n'a pas été déjà fait, le bilan doit comprendre une évaluation non invasive de la fibrose hépatique. En effet, en cas de cirrhose, le dépistage des varices œsophagiennes doit être réalisé selon les recommandations internationales [6]. En cas de fibrose sévère ou de cirrhose, un dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) doit être effectué par une échographie abdominale tous les six mois. Pour définir la fibrose sévère ou la cirrhose, les critères proposés par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) peuvent être utilisés [7].

Réunions de concertation pluridisciplinaire

Depuis 2014, l'initiation du traitement de l'hépatite C passe par la présentation du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les RCP regroupent, autour d'un coordinateur, hépato-gastroentérologues, infectiologues, internistes, virologues, pharmaciens, professionnels de santé en charge de l'éducation thérapeutique et, en fonction des centres, attachés de recherche clinique, éducateurs, assistantes sociales, médecins généralistes et tout autre intervenant en santé (médecins exerçant dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie [CSAPA],

les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic [CeGiDD] ou les unités sanitaires en milieu pénitentiaire [USMP]) qui pourrait faciliter la prise en charge du patient et son suivi¹.

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

Actuellement, 71 centres sont habilités à organiser des RCP, couvrant l'ensemble du territoire. Ces centres doivent être maintenus.

Toutefois, avec la décision de l'accès universel au traitement de l'hépatite C, la place des RCP doit évoluer. Les RCP devront dorénavant être réservées aux cas complexes. Ces cas complexes sont les patients en échec d'un précédent traitement par AAD, hémodialysés ou insuffisants rénaux, en attente de transplantation d'organe, transplantés d'organe, ayant une cirrhose décompensée, ayant une addiction en cours ou une pathologie associée nécessitant un traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C. Le médecin en charge du patient pourra également présenter en RCP tout autre dossier pour lequel une discussion pluridisciplinaire lui semble utile.

Dans les autres situations, le recours à la RCP ne sera plus nécessaire et la délivrance du traitement pourra se faire en l'absence de présentation du dossier en RCP.

Pour suivre l'évolution du nombre de patients traités, il est recommandé qu'une analyse périodique, par exemple tous les six mois, soit effectuée dans chaque région à partir du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM).

Parcours du patient pendant le traitement

L'initiation du traitement doit être faite par un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hépatite C, hospitalier ou libéral. Elle doit être associée à des programmes d'éducation thérapeutique qui seront adaptés à la généralisation des traitements par les AAD et devront particulièrement insister sur l'importance de l'observance au traitement et sur les interactions médicamenteuses. Ces programmes seront d'autant plus utiles qu'il s'agit de patients ayant une maladie hépatique sévère ou des comorbidités et de patients socialement vulnérables. Dans ce contexte, une demande d'autorisation nationale pour un programme d'éducation thérapeutique « générique », applicable dans chaque région et consacré aux patients infectés par le VHC, pourrait être présentée, à l'instar de la démarche entreprise par la Mutualité Sociale Agricole pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque il y a quelques années [8]. Une telle autorisation permettrait la mise en œuvre rapide de ces programmes dans chaque région.

Le patient doit connaître la personne à contacter durant le traitement, en cas de besoin. Une vigilance particulière doit être accordée aux produits médicamenteux achetés sur internet ou dans certaines boutiques dites « bio ». Un accompagnement par une association de patients (par téléphone ou entretiens directs) est très souvent utile.

1. Instruction n° DGOS/PF2/DGS/1C/2016/246 du 28 juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe.

En fonction des patients et du bilan initial, le suivi du traitement peut être assuré par un médecin généraliste formé au traitement des hépatites chroniques virales C ou éventuellement par une infirmière de consultation déléguée dans le suivi. L'observance au traitement serait meilleure chez les patients pris en charge par une infirmière ayant été formée au traitement de l'hépatite C comparativement à un médecin spécialiste, d'après une étude récente [9]. L'éducation thérapeutique peut associer des infirmières libérales, en lien avec les associations de patients.

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

Le pharmacien a aussi un rôle dans le suivi du patient, notamment pour la recherche d'interactions médicamenteuses. La délivrance des AAD doit être élargie aux officines de ville et non plus être limitée aux pharmacies hospitalières.

Les effets indésirables éventuels des traitements doivent être déclarés sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Parcours du patient après le traitement

Le bilan après la fin du traitement par les AAD doit comprendre une recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement. Il est également conseillé d'effectuer une recherche de l'ARN du VHC 48 semaines après l'arrêt du traitement, afin de détecter une rechute tardive [10]. La consultation associée à ce contrôle permet aussi d'évaluer les modifications du comportement du patient après sa guérison (consommation excessive d'alcool et prise de poids, notamment).

Les consultations médicales de suivi après traitement doivent être adaptées à chaque patient.

– En cas de maladie hépatique sévère (fibrose sévère ou cirrhose) ou en cas de comorbidités (consommation excessive d'alcool actuelle ou passée, surpoids ou obésité, diabète), des consultations régulières, au moins tous les six mois, sont nécessaires.

– Après l'obtention d'une réponse virologique soutenue, le suivi des patients par les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique n'est pas actuellement recommandé.

– Le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) par échographie abdominale doit être réalisé tous les six mois chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose documentées avant traitement [10].

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

Dans tous les cas, les coopérations entre hépato-gastroentérologues, addictologues, endocrinologues et diabétologues revêtent une importance majeure, notamment pour adapter le suivi du patient en fonction de ses facteurs de risque.

Dépistage

L'efficacité quasi constante et la très bonne tolérance des AAD actuellement disponibles impliquent un renforcement du dépistage afin qu'un maximum de personnes puissent bénéficier de ces traitements. À ce jour, il reste en France environ 75 000 personnes infectées par le VHC non encore dépistées [5].

Le dépistage ciblé de l'hépatite C chez les personnes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque est recommandé en France depuis de nombreuses années. Il doit être poursuivi [2]. Cependant, cette stratégie n'a pas suffi pour dépister l'ensemble des sujets infectés, notamment du fait de l'absence de facteur de risque de contamination identifié à l'interrogatoire dans 20 à 30 % des cas.

Par ailleurs, du fait de la prévalence relativement faible en population générale de l'hépatite C, telle qu'un médecin généraliste ne suive en moyenne que trois patients infectés par le VHC (sur une file active totale de 800 patients en moyenne), l'expérience de cette affection par le médecin généraliste est souvent réduite. En outre, la recherche de facteurs de risque d'infection par le VHC par le médecin généraliste peut être mise en défaut, soit par manque de temps, soit par difficulté à aborder certains facteurs de risque avec les patients. Ces difficultés peuvent également concerner les patients eux-mêmes qui peuvent méconnaître les facteurs de risque, ne pas se sentir concernés ou peuvent avoir oublié ou refoulé certaines pratiques à risque (en particulier lorsque ces pratiques sont anciennes et/ou ont été ponctuelles). Par crainte de stigmatisation ou par inquiétude quant au respect du secret médical, certains patients peuvent enfin éprouver des réticences à évoquer avec leur médecin traitant (parfois de famille), certaines pratiques à risque, notamment des pratiques d'usage de drogues ou des pratiques sexuelles à risque. Des études ont aussi mis en évidence le fait que les hépatites ne sont pas perçues comme des préoccupations fortes de santé des français et que les modes de transmission étaient mal connus [2]. Afin d'accroître la prise de conscience générale, une information par des affiches, des dépliants ou la télévision dans les salles d'attente des médecins est en outre à développer.

En complément du dépistage ciblé sur les facteurs de risque, le rapport 2014 [2, 11] recommandait que soit mis en place un dépistage systématique du VHC (associé à celui du VHB et du VIH) chez les hommes de 18 à 60 ans, au moins une fois dans leur vie, et chez les femmes, lors du premier trimestre d'une grossesse. Avec l'évolution récente des traitements et la décision prise que chaque personne infectée par le VHC puisse être traitée, le présent rapport recommande d'élargir la proposition de dépistage systématique à tous les adultes quel que soit leur sexe. Cette recommandation repose sur une analyse récente qui, en tenant compte de l'efficacité et la tolérance des traitements actuels anti-VHC et en considérant la possibilité de traiter quel que soit le stade de fibrose, a montré que le dépistage des adultes en population générale était plus efficace que le dépistage des hommes uniquement et qu'il était coût-efficace (Deuffic-Burban S. *et al.* Cost-effectiveness of screening strategy of hepatitis C in France : it is time to change recommendations. Accepté pour présentation à la prochaine réunion de l'AASLD, Boston, novembre 2016). Cela résulte notamment du fait que le ratio coût-efficacité d'une stratégie de dépistage est fortement lié au stade de la maladie au moment de l'initiation du traitement. Ainsi, le dépistage des adultes en population générale apparaît particulièrement coût-efficace si le traitement anti-VHC est débuté à un stade précoce de l'infection et il ne l'est plus si le traitement est débuté à des stades avancés de fibrose :

≥F2. Cette efficacité serait en outre supérieure en prenant en compte la réduction consécutive du risque de transmission du VHC à d'autres personnes. Ces constatations accréditent très fortement les propositions récentes de nos autorités de santé permettant un traitement universel de l'infection à VHC quel que soit le stade de fibrose.

Tenant compte de ces résultats et constats, il est recommandé que le dépistage de l'infection par le VHC soit réalisé dès 2017 chez l'ensemble des adultes n'ayant jamais été dépistés. Les effets de cette modalité nouvelle devront être évalués.

Ce dépistage universel pourrait être assuré par les médecins généralistes et les structures intervenant dans les actions de dépistage de premier recours : centres d'examen de santé, centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD), centres de planning familial, centres d'accueil de migrants, centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD...), voire services d'urgence. Ce dépistage universel devrait être préparé et accompagné par des campagnes d'information des médecins et du grand public (réseaux sociaux, presse écrite, télévision, radio), avec le concours de « Santé publique France ».

La proposition d'un dépistage associant VHC, VHB et VIH apparaît enfin comme un élément important pour le développement de la politique de dépistage en France, essentiellement pour trois raisons : (a) les infections à VHC, VHB et VIH ont des similitudes épidémiologiques ; (b) le développement des techniques va permettre de proposer l'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique combinés (tri-TROD)^{2,3,4} ; (c) le dépistage combiné permettra de faciliter l'organisation du dépistage à destination des populations à risque éloignées des structures de soins et notamment en milieu médico-social et associatif.

Cas particuliers

Départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer

La problématique de l'infection par le VHC dans les départements et régions d'outre-mer (DROM) et les collectivités d'outre-mer (COM) a fait l'objet d'un chapitre spécifique dans le rapport de recommandations de 2014 [2].

La prévalence des anticorps anti-VHC varie selon les territoires, avec de fortes disparités géographiques [2, 12].

La mise à disposition des AAD contre l'infection à VHC a pris du retard dans les DROM et les COM du fait de l'éloignement et du manque de disponibilité de ces agents dans ces territoires, mais actuellement leurs modalités d'attribution sont similaires à celles de la France métropolitaine. Il reste que la démographie médicale (incluant médecins généralistes et spécialistes) est plus faible que celle de la métropole, en particulier en Guyane et à Mayotte. Les RCP se sont organisées autour des centres hospitalo-universitaires (CHU) sur les différents territoires, mais leur impact, notamment en termes

2. À ce jour, pour réaliser le dépistage simultané du VHC, du VHB et du VIH, il est nécessaire d'utiliser trois dispositifs de TROD différents, impliquant parfois trois prélèvements. Des techniques sont en développement pour la mise à disposition de TROD combinés, avec un seul dispositif dépistant les trois virus.

3. Un avis favorable a été donné par la HAS en juin 2016 pour l'utilisation des TROD VHB.

4. Les arrêtés définissant les conditions de réalisation des TROD VHC ont été publiés au *Journal Officiel* du 5 août 2016.

d'information, doit être amélioré. La complexité de la gestion des interactions médicamenteuses, l'avancée rapide des données sur les nouvelles molécules et la nécessité de réactualiser en permanence leurs connaissances a contribué à creuser l'écart entre médecins généralistes et autres spécialistes de cette question. Certains médecins spécialistes se sont en outre sentis peu concernés par la prise en charge de l'infection à VHC. Des actions de DPC sont particulièrement nécessaires sur ces territoires, afin de favoriser le dépistage et de mobiliser l'ensemble des acteurs de santé autour de la prise en charge de l'infection à VHC.

Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

Le risque de transmission du VHC chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) est élevé. Ce risque intervient surtout, mais pas exclusivement, *via* l'usage de drogues dites « récréatives » et/ou des pratiques sexuelles traumatiques et/ou d'insertion de matériel et/ou de *fist*, et notamment lorsque les HSH sont infectés par le VIH [2]. De ce fait, le risque d'une nouvelle contamination après guérison virologique par les AAD est important. Il a été estimé à environ 8 pour cent personnes-années en Europe de l'Ouest chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC et ayant déjà eu une hépatite C [13]. En conséquence, la recherche de l'ARN du VHC doit, dans cette population, être poursuivie au minimum tous les six mois au-delà de la 48^e semaine après le traitement.

Avec le développement de la prophylaxie pré-exposition VIH (PrEP), le risque de survenue d'infections sexuellement transmissibles a augmenté et est de l'ordre de 30 % [14]. Dans cette population, le taux de réinfection à trois ans est estimé à 25 %, à Paris. Les centres de prescription de la PrEP (dont certains CeGGID) devraient donc dépister les utilisateurs de PrEP pour le VHC régulièrement (tous les 3 à 6 mois) et orienter les hépatites aiguës vers les médecins spécialistes. En cas de nouvelle infection, le traitement devrait être proposé non seulement pour des raisons individuelles, mais aussi dans une logique de santé publique afin de diminuer les contaminations d'autres personnes. Les patients concernés par les réinfections itératives doivent faire l'objet de RCP. Les acteurs de prévention agissant auprès des HSH et les acteurs de la réduction des risques (RDR) doivent définir de nouveaux schémas de RDR adaptés aux usages de « drogues récréatives » et aux risques liés à la sexualité.

Hépatites C aiguës

La prise en charge des hépatites C aiguës a été détaillée dans le texte de recommandations émises par l'AFEF en février 2016 [10]. Elle doit comporter une prise en charge globale du patient et des séances éducatives de prévention de la réinfection par le VHC.

Conclusion

L'accès universel au traitement de l'infection virale C en France est une décision importante au niveau individuel et collectif. Au niveau individuel, chaque patient peut désormais accéder librement au traitement, après information claire et appropriée par les soignants. Au niveau collectif, cette décision a pour objectif de permettre la réduction du nombre de patients susceptibles de transmettre l'infection et donc, à terme, à transformer l'infection par le VHC en une maladie sporadique traitée dès son dépistage.

Pour atteindre cet objectif, le parcours de santé doit être le plus simple possible et le même sur l'ensemble du territoire. Ce parcours doit concerner le traitement, mais doit aussi comporter un renforcement du dépistage. Les soignants, hospitaliers ou libéraux, se sont organisés depuis trois ans pour répondre à la demande de soins et devraient être en mesure d'assurer rapidement la prise en charge des patients à traiter. Le dépistage des 75 000 personnes qui ignorent leur infection va se faire de façon progressive et les patients nouvellement dépistés vont pouvoir être pris en charge « au fil de l'eau ».

Points-clés

1. Le nombre de personnes ayant une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) qui restent à traiter en France est de 150 000 à 160 000, dont 75 000 personnes non encore dépistées.
2. L'infection chronique par le VHC est une maladie systémique qui nécessite une prise en charge globale. Celle-ci implique la recherche et l'évaluation des manifestations extra-hépatiques liées à l'infection et la recherche et la prise en charge des comorbidités (consommation d'alcool, surcharge pondérale, diabète), mais aussi un suivi à long terme.
3. La place du médecin généraliste est essentielle lors du dépistage et tout au long du parcours de santé du patient.
4. L'offre d'un traitement aux patients infectés doit être systématique, mais la décision de ce traitement dépend du choix éclairé du patient, compte tenu de sa perception de la maladie et du traitement dont le médecin spécialiste doit exposer les avantages et les inconvénients. Ce choix peut aussi être influencé par le contexte psychologique, familial et professionnel.
5. La prise en charge des patients est multidisciplinaire avec l'ensemble des acteurs médicaux, paramédicaux et souvent médico-sociaux.
6. Dans le contexte d'un traitement accessible à tous les patients infectés, les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) doivent être réservées aux patients complexes ou aux médecins spécialistes souhaitant des conseils pour leurs patients. Elles ne seront plus nécessaires en dehors de ces cas.
7. L'évaluation régionale régulière de la progression des traitements est indispensable. Elle devait être assurée par le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM).
8. Pendant le traitement, la place des programmes d'éducation thérapeutique doit évoluer pour optimiser la prise en charge des patients dans les situations complexes et pour lesquels une autorisation de programme devrait être obtenue au niveau national ; l'attention portée à l'observance, aux interactions médicamenteuses et à la tolérance des traitements est essentielle. Les pharmaciens hospitaliers et d'officine ont un rôle important dans le suivi des patients traités, notamment pour l'évaluation des interactions médicamenteuses.
9. Après l'obtention d'une réponse virologique soutenue, le suivi du patient doit être assuré par le médecin généraliste et/ou le médecin spécialiste et une attention particulière sera portée aux comorbidités, au risque de carcinome hépatocellulaire et au risque de réinfection. Une recherche de l'ARN viral 48 semaines après l'arrêt du traitement permet de contrôler la guérison virologique et de rechercher une réinfection, notamment chez les patients à risque.

10. Le dépistage ciblé sur les facteurs de risque des patients doit être poursuivi, mais il ne peut à lui seul permettre de dépister l'ensemble des personnes contaminées. De nouvelles stratégies de dépistage sont nécessaires.
11. La prise en charge de l'hépatite C doit faire évoquer avec le patient les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et leur prévention (et notamment la vaccination antivirale B).

Recommandations

1. Renforcer la formation (hors quota) des médecins généralistes afin de leur permettre de participer plus efficacement aux enjeux du dépistage et de la prise en charge des patients infectés par le VHC.
2. Après confirmation du diagnostic d'hépatite chronique virale C (présence d'ARN du VHC), assurer une prise en charge par un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite C en moins de 15 jours.
3. Ne présenter en RCP que les dossiers complexes : patients en échec d'un précédent traitement par agent antiviral direct, patients hémodialysés ou insuffisants rénaux, patients en attente de transplantation d'organe, patients transplantés d'organe, patients ayant une cirrhose décompensée, présence d'une addiction en cours ou d'une pathologie associée nécessitant un traitement pouvant avoir des interactions avec le traitement de l'hépatite C.
4. Maintenir la consultation d'initiation du traitement par le médecin spécialiste de la prise en charge de l'hépatite C, mais élargir la possibilité de suivi du traitement en l'ouvrant au médecin généraliste ou à un infirmier diplômé d'État formés à la prise en charge de l'hépatite C.
5. Adapter à chaque cas les consultations médicales de suivi après traitement. En cas de maladie hépatique sévère ou de comorbidités, poursuivre le suivi au-delà du traitement.
6. Réaliser une échographie abdominale semestrielle chez tous les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose.
7. Proposer dès 2017 un dépistage de l'infection par le VHC (associé à celui du VHB et du VIH) chez tous les adultes au moins une fois dans leur vie et évaluer les effets de cette stratégie.
8. Développer le niveau de connaissances de la population générale sur l'infection par le VHC et les facteurs de risque de transmission par des campagnes d'information.
9. Améliorer la formation des professionnels de santé et notamment des médecins pour faciliter le dialogue avec les patients ayant des pratiques à risque d'infection (usage de drogues, hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes).
10. S'assurer que la prise en charge des hépatites C aiguës soit associée à une séance éducative axée sur la prévention de la réinfection, en particulier en cas d'usage de drogues, ou de risques liés à la sexualité.
11. Dans les DROM et les COM, renforcer les actions de formation médicale continue afin de favoriser le dépistage et de mobiliser l'ensemble des acteurs de santé autour de la prise en charge de l'infection à VHC.

12. Pour suivre l'évolution du nombre de patients traités, obtenir qu'une analyse régulière, par exemple tous les six mois, soit effectuée pour chaque région à partir du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM).

Références

1. Journée nationale de lutte contre les hépatites virales, 25 mai 2016, ministère des Affaires sociales et de la Santé, <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/discours-de-marisol-touraine-journee-de-lutte-contre-les-hepatites-virales>
2. Dhumeaux D (sous la direction de). *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C*. Rapport de recommandations 2014. Sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris : Éditions EDK/EDP Sciences, 2014 : 548 p. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
3. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos J, Jauffret-Roustide M, Lo F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 13-14 : 224-9.
4. Assurance-Maladie. Antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C. *Points de Repère* 2016 ; 44. <http://urlz.fr/3Rw5>
5. Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0126920.
6. De Franchis R ; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 743-52.
7. AFEF. *Évaluation de la sévérité de la maladie hépatique pour initier le dépistage du carcinome hépatocellulaire au cours de l'hépatite C*. Avis d'experts. Paris : AFEF 2015. <http://urlz.fr/3Re4>
8. Crozet C, Van Bockstael V, Devos J, D'Ivernois JF. Évaluation d'un programme national en France d'éducation thérapeutique pour des patients du régime agricole atteints de maladies cardio-vasculaires. *Educ Ther Patient* 2009 ; 1 : 33-8.
9. Kattakuzhy S, Gross C, Teferi G, Jenkins V, Silk R, Akoth E, *et al.* A novel task shifting model to expand the HCV care continuum: the Ascend investigation. *J Hepatol* 2016 ; 64 : S224.
10. AFEF. *Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C*. Paris : AFEF, 2016. <http://urlz.fr/3Re7>
11. Bottéro J, Brouard C, Roudot-Thoraval F, Deuffic-Burban S, Hofliger P, Abergel A, *et al.* 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening. A combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. *Liver Int* 2016 Apr 4. doi : 10.1111/liv.13135.
12. Gelu-Simeon M, Pillas V, Deloumeaux J, Delacroix-Maillard H, Saint-Georges G, Do Amaral L, *et al.* Seroepidemiology of chronic hepatitis B and C in the French Caribbean island of Guadeloupe. *BMC Res Notes* 2014 ; 7 : 55.
13. Martin C, Ingiliz P, Rodger A. HCV reinfection incidence and outcomes among HIV infected MSM in Western Europe. *J Hepatol* 2016 ; 64 (suppl 2) : S138-PS006.
14. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, *et al.* No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1601-3.

2

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes usagères de drogues infectées par le virus de l'hépatite C

L'endémie liée au virus de l'hépatite C (VHC) est une préoccupation majeure de santé publique [1] et les usagers de drogues par voie injectable (UDI)¹ sont particulièrement concernés, notamment dans les pays développés [2]. Les dernières données épidémiologiques issues de l'enquête ANRS-Coquelicot mettent en évidence que près de 65 % des UDI seraient infectés par le VHC en France [3].

Les UDI paient un lourd tribut en termes de mortalité du fait de cette infection [4, 5] et constituent le principal réservoir de transmission du VHC en France [6, 7]. L'arrivée des antiviraux à action directe (AAD), traitements simples, efficaces et bien tolérés de l'infection à VHC, a permis d'envisager non seulement de guérir les patients de leur infection, mais aussi de maîtriser l'endémie en réduisant la transmission [8, 9].

Compte tenu de l'impact limité des actions de prévention et de réduction des risques (RDR) liés au VHC actuellement proposées chez les UDI, l'accès aux AAD combiné à ces mesures constitue une manière plus rapide et radicale de diminuer la morbidité et la mortalité dues au VHC et d'améliorer la qualité de vie, comme cela a été le cas chez les UDI infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [10, 11]. Un des éléments centraux de la prévention de l'infection liée au VHC chez les UDI est bien de traiter les sujets infectés et à risque de transmission [8, 12, 13]. La réduction du « réservoir » contaminant par des traitements efficaces permettrait d'envisager un objectif de maîtrise de l'infection virale C, selon le concept du traitement comme prévention (*treatment as prevention*) [14-17].

En effet, les études de modélisation [18-20] indiquent qu'une réduction sensible de la prévalence de l'infection virale C peut être obtenue en traitant les UDI infectés, alors que les résultats des modélisations fondées sur l'impact des actions de RDR, traitements

1. Les UDI sont des usagers de drogues ayant eu au moins une expérience d'injection dans leur vie (parfois une ou des expériences anciennes et plus ou moins « enfouies »). Les usagers anciens ont une forte prévalence d'infection à VHC. Les UDI actifs (ou actuels) sont ceux ayant pratiqué au moins une injection dans le mois en cours. Ils sont à risque élevé de transmission à d'autres personnes.

de substitution aux opiacés (TSO) et programmes d'échange de seringues (PES) restaient beaucoup plus limités [21]. Cette approche, traiter pour prévenir, est également coût-efficace [9]. L'effet maximum est obtenu par une approche combinée associant AAD et mesures de RDR (TSO et PES) [13].

Cet ambitieux objectif de santé publique implique de bien identifier les difficultés prévisibles pour assurer l'accès généralisé aux AAD chez les UDI, à différentes étapes du parcours de santé :

- Prévenir : l'accès généralisé aux AAD ne dispense pas de prévenir la contamination.
- Dépister : l'accès au dépistage et aux soins est difficile pour des personnes très éloignées des dispositifs concernés.
- Traiter :
 - faire un bilan, poser l'indication du traitement par les AAD et évaluer sa faisabilité,
 - assurer l'entrée dans les soins et l'initiation du traitement,
 - s'assurer de l'adhésion au traitement et de son observance.
- Soins coordonnés : suivi global tout au long du parcours (y compris après la guérison de l'infection).
- Prévenir la recontamination.

Des interventions adaptées sont indispensables pour engager et maintenir le traitement et les soins des usagers de drogues actifs. En effet, beaucoup d'entre eux, *a fortiori* les injecteurs, ont des comorbidités psychiatriques et présentent des vulnérabilités sociales qui compliquent l'accès aux soins, leur poursuite dans de bonnes conditions et leur bon aboutissement [22, 23], sans pour autant en altérer l'efficacité, sous réserve d'un accompagnement adapté [24]. Le traitement par les AAD doit donc être conjugué avec une amplification parallèle des actions validées de RDR [13], permettant une réelle continuité des soins (*continuum of care*). En outre, les trajectoires de soins ne sont fréquemment ni linéaires, ni continus : les interventions doivent donc cibler plusieurs étapes du *continuum* et non se limiter à une d'entre elles [25]. Dans cette perspective, la mise en place de parcours de santé aussi complexes que le dépistage et l'accès effectif aux AAD chez les UDI peut désormais s'appuyer sur le décret du 4 juillet 2016 relatif aux fonctions d'appui aux professionnels pour la coordination des parcours de santé complexes, en lien avec les Agences régionales de santé (ARS) [26].

Prévention

Vulnérabilités

Les interventions peuvent tout d'abord être centrées sur les individus et les populations vulnérables, susceptibles d'adopter des comportements à risque (par exemple, pour un usager de drogues, passer à la voie injectable) ou exposés à des situations ou contextes à risques (adversité sociale, fragilité psychosociale, incarcération...) pour des personnes n'ayant pas déjà eu des comportements à risques ou les ayant abandonnés. Le but de telles interventions est de diminuer les vulnérabilités en réduisant la stigmatisation, la discrimination, la marginalisation, les inégalités sociales, de genre et de criminalisation (UNAIDS, 2008) dans une logique de promotion de la santé.

La question des toutes premières injections est cruciale. Ces injections sont particulièrement à risques, car elles se font souvent dans le cadre d'initiation par des pairs plus âgés, souvent déjà eux-mêmes contaminés par le VHC et qui peuvent l'ignorer. Dans cette perspective, suite à l'expérience britannique *Break The Cycle* (BTC) développée par Neil Hunt et à l'enquête Priminject [27, 28] menée auprès d'UDI sur les contextes de la première injection, une recherche interventionnelle (EVAL-CLP) a été expérimentée dans sept centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) de France pour évaluer un nouvel outil de RDR : « Change le programme » (CLP). L'intervention s'adresse aux injecteurs et vise, dans le cadre d'un entretien motivationnel, à faire en sorte qu'ils soient mieux armés pour refuser ou différer les demandes d'initiation à l'injection, ou bien encore proposer des alternatives. Ce travail est en cours de publication.

Réduction du risque de contamination chez les usagers de drogues injectables

Chez les usagers de drogues qui sont passés à l'injection, comment réduire les risques d'une contamination ?

Accessibilité et diversification des matériels de réduction des risques

Chez les usagers de drogues engagés dans des pratiques à risque d'infection par le VHC, les interventions doivent permettre d'élargir et d'adapter l'accès aux TSO ou aux PES, afin de réduire le partage de matériel injectable. Une attention particulière doit être accordée aux personnes les plus éloignées des dispositifs de RDR, notamment les femmes, les sujets jeunes, les détenus, les migrants, les résidents en zones rurales, les « slameurs »²... au travers de programmes adaptés (PES mobile, PES rural, PES postal, PES en milieu carcéral, réseaux de pharmaciens...). Globalement, il importe de développer encore les actions de RDR : information sur les risques liés au partage ou à la réutilisation de matériels, remise de matériels de consommation par injection, inhalation ou « sniff », diversification de ces matériels, meilleure intégration de ces interventions à des programmes combinés, avec la possibilité d'accès aux TSO. Des données récentes de l'enquête ANRS-Coquelicot ont ainsi mis en évidence qu'en moyenne, un tiers des UDI fréquentant les CAARUD et les CSAPA dans de grandes agglomérations françaises avaient rencontré des difficultés pour se procurer des seringues au cours des six derniers mois [3].

Diverses études tendent à démontrer que le risque d'infection à VHC est supérieur chez les injecteurs de cocaïne comparés aux injecteurs d'héroïne [27]. De même, les injections massives pratiquées dans les milieux « slameurs » [29] nécessitent des interventions spécifiques telles que celles décrites dans le dispositif de soirées privées « Chemsex » développé par Aides (Urdiales *et al.*, communication à la Société française de lutte contre le Sida [SFLS], 2016), d'autant que les risques de recontamination apparaissent particulièrement élevés dans ce sous-groupe d'injecteurs, notamment en région parisienne (21,8 % par an selon les données récentes de l'*European AIDS Treatment Network* [NEAT] chez les HSH UDI guéris d'une infection virale C).

2. *Slam* : expression qui désigne l'injection de produits divers de type psychostimulant (principalement des cathinones) dans un contexte sexuel. Le terme est utilisé par les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

Traitements de substitution aux opiacés et réduction des risques

Si les TSO concourent à la réduction des risques infectieux en aidant à diminuer les pratiques d'injection, cet effet reste limité, *a fortiori* quand ces TSO sont eux-mêmes injectables par mésusage. Mais leur combinaison avec des dispositifs intégrés de RDR, permettant des pratiques d'injection plus sûres, peut avoir un effet bénéfique de réduction de la transmission du VHC, comme le montre bien l'étude d'Amsterdam de Van den Berg [27]. L'étude de cohorte Hepcort (Aknine *et al.*, article en préparation) chez 745 UDI sous TSO suivis en médecine générale en France confirme cet impact positif, avec de faibles taux de réinfection (environ 1 % par an). De plus, les TSO peuvent concourir indirectement à la RDR en favorisant l'accès aux soins et en participant d'une meilleure observance : chez les usagers de drogues « actifs », non traités par TSO, les interruptions prématurées de traitements anti-VHC sont plus fréquentes [27].

Enfin, les contaminations précoces concernent souvent des injecteurs « débutants » ; l'étude de Roy *et al.* indique que si les deux tiers de ces injecteurs avaient déjà utilisé le même produit auparavant (cocaïne ou héroïne en général), ils l'avaient fait par d'autres voies d'administration et sans en être dépendants pour la plupart d'entre eux [27]. Or, l'indication des TSO est la dépendance aux opiacés (et non le simple usage ou l'abus), ce qui pose des problèmes à la fois réglementaires et éthiques dans le cadre actuel de prescription et conduit donc à une réflexion sur les salles de consommation à moindre risque (SCMR) ou les TSO injectables à des fins de RDR.

Traitements de substitution aux opiacés injectables

Les limites des TSO déjà relevées dans le domaine de l'infection à VIH [27] sont encore plus nettes avec un virus rapidement contaminant comme le VHC [27]. Cela doit conduire à une diversification de l'offre de TSO avec des médicaments peu ou pas injectables (méthadone, buprénorphine haut dosage [BHD] en films, implants ou injections-retard, combinats avec antagonistes...) et, à l'inverse, des possibilités de substitution par voie injectable [27]. De nouvelles stratégies d'accès aux soins et de RDR s'appuyant sur des TSO par voie injectable ou sur l'héroïne médicalisée sont proposées à la suite de l'expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) de juin 2010 [27].

Sécurisation des injections

Les expériences d'accompagnement et d'éducation aux risques liés à l'injection (AERLI), comme celles du programme ANRS-AERLI, semblent très prometteuses [30, 31]. Ces interventions visent à observer les pratiques d'injection des UDI et à leur donner en face à face des informations sur des pratiques d'injection à moindres risques en fonction des constats observés. L'étude ANRS-AERLI a montré, entre autres, que l'intervention AERLI était associée à une réduction des pratiques à risque de transmission du VHC [30].

De même, une réflexion s'est développée sur les SCMR [27]. Leur efficacité en matière de réduction de l'incidence de l'infection à VHC n'a pas été mise en évidence [27], en partie du fait de la précocité des infections par le VHC. Ces dispositifs, sous forme fixe et/ou mobile [27], pourraient être expérimentés en les ciblant sur certains sites ou sur certaines populations marginalisées, à très haut risque de contamination pour le VHC, notamment les « squatteurs » d'immigration récente. Certaines initiatives pourraient également être combinées (SCMR, programmes AERLI et BTC). Un module de

formation à l'injection à moindres risques devrait ainsi être mis en place dans les SCMR. La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 autorise l'expérimentation des SCMR en France pour une durée de six ans.

Dépistage

Le dépistage universel de l'infection à VHC est absolument essentiel car, d'une part, il concourt à la réduction de l'incidence, la connaissance de la sérologie pouvant favoriser une réduction des comportements à risques [32, 33] et, d'autre part, il permet d'identifier les personnes pouvant bénéficier d'un traitement, ce qui concourt à réduire l'incidence des contaminations par la guérison liée au traitement.

De nombreux UDI ne sont toujours pas dépistés aujourd'hui : UDI récents, UDI issus de populations particulièrement vulnérables, mais aussi UDI occasionnels ou ex-UDI, souvent resocialisés, qui ne fréquentent pas ou plus le dispositif des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et pour lesquels le médecin généraliste reste le principal contact avec les soins. Par ailleurs, l'enquête ANRS-Coquelicot menée dans des CAARUD et CSAPA a montré que malgré un niveau de dépistage élevé au cours de la vie (plus de 9 UDI sur 10), un tiers des UDI méconnaissaient leur statut positif vis-à-vis de l'hépatite C [34].

Le dépistage assuré par les intervenants recevant des UDI dans le champ du soin (médecine générale, CSAPA...) ou de la RDR (CAARUD, PES ou SCMR fixes ou mobiles) doit donc être développé afin de permettre aux patients de bénéficier des AAD. Plus l'initiation de ce traitement est précoce, meilleure est son efficacité. Cela conduit à prioriser le dépistage dans les lieux de soins et de RDR (médecine générale, CSAPA, CAARUD, prison...), mais aussi dans tous les espaces d'intervention des équipes mobiles (lieux de rassemblements des UDI, squats, lieux festifs, centres d'hébergement d'urgence ou de réadaptation sociale, etc.), afin que le statut sérologique des UDI puisse être connu le plus tôt possible et que des actions adaptées de prévention et de traitement puissent ainsi être mises en œuvre précocement.

Ainsi, la promotion d'actions de dépistage et de *counselling* déjà réalisées à l'initiative du soignant dans les services (*provider-initiated testing and counselling*, PITC) [35] est donc particulièrement pertinente dans les lieux de prévention ou de soins que fréquentent les UDI (*point of care testing*, POCT) [27, 31, 36]. L'intervention AERLI a également montré sa capacité à améliorer l'accès au dépistage de l'infection à VHC [31].

Les alternatives aux tests de dépistage de l'hépatite C par prélèvements veineux se sont développées avec diverses techniques ayant fait l'objet d'expérimentations en médecine générale, CSAPA et CAARUD : microprélèvements, salivettes, buvards et, plus récemment, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) [27]. Ces nouveaux dispositifs non invasifs permettent de lever plusieurs obstacles au dépistage de l'infection virale C chez les UDI : la faible médicalisation des CSAPA et CAARUD, l'éloignement des centres de prélèvements et des plateaux techniques, mais aussi le mauvais état du réseau veineux des UDI qui les rend volontiers réticents aux propositions de prélèvement. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 précisent la

place des TROD pour le VHC dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C [37] et l'article 39 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 encadre l'utilisation des TROD et des autotests³.

L'amélioration du dépistage doit donc inclure des stratégies combinées de *counseling*, de dépistage ciblé, de dépistage sur les lieux fréquentés par les usagers de drogues, d'*outreach* (« aller au-devant ») et d'utilisation de dispositifs rapides et non invasifs (tels que les TROD) ne nécessitant pas un plateau technique important et pouvant atteindre les UDI les plus éloignés des soins [38], notamment les populations les plus marginalisées ou les injecteurs récents (les lieux festifs et les festivals étant de ce point de vue particulièrement pertinents).

Dans une recherche de couverture exhaustive du dépistage chez les UDI, de multiples intervenants peuvent apporter une contribution importante :

- le médecin généraliste qui peut toucher une autre population « cachée », celle des UDI (ou des ex-UDI « socialisés »), contaminés de longue date mais qui se sont éloignés du monde de la drogue (et des centres spécialisés), bénéficient d'une bonne intégration sociale, ne s'identifient pas ou plus comme UDI (« toxico ») et peuvent donc fréquenter un cabinet de médecine générale, sans mentionner spontanément leurs antécédents d'injection ;

- les équipes psychiatriques à orientation addictologique et/ou vers les publics précaires (en particulier les équipes mobiles psychiatrie/précarité), et des centres médico-psychologiques (CMP) ;

- les services de soins de suite et de réadaptation (SSR) (en particulier orientés en addictologie), qui prennent souvent en charge des anciens patients UDI « convertis » à l'alcool.

Dans ces structures, les bilans proposés ne prennent souvent pas en compte des antécédents d'UDI qui ne sont pas toujours rapportés, échappant ainsi aux bilans addictologiques et virologiques.

Pour amplifier la couverture du dépistage chez les UDI, diverses stratégies d'intervention ont été expérimentées. Elles sont fondées sur l'identification des ex-injecteurs en médecine générale dans des quartiers urbains identifiés comme ayant une forte prévalence d'UDI, la découverte de cas ciblés [39], l'évaluation des facteurs de risque [40, 41], le ciblage par cohortes de naissance [39] ou les entretiens motivationnels avec gestion de cas [42].

Il est également nécessaire de communiquer en direction du grand public et des UDI sur les évolutions des traitements, avec la mise en place du traitement universel. Beaucoup d'anciens UDI, et certains infectés par le VHC, refusent dépistage et/ou traitement par déni de ce passé ou par peur des anciens traitements mal tolérés et aux résultats incertains, peur nourrie de l'ignorance des avancées thérapeutiques actuelles.

Les données concernant la couverture du dépistage sont limitées, mais étant donnée la forte incidence de l'infection par le VHC chez les UDI [43] et les grands bénéfices attendus, un dépistage au moins annuel est recommandé chez eux [44] et même tous les six mois chez les injecteurs actifs.

3. Les arrêtés définissant les conditions de réalisation des TROD VHC ont été publiés au *Journal Officiel* du 5 août 2016.

Traitement

Chez les UDI contaminés, les interventions peuvent viser à protéger ou rétablir leur santé et à prévenir le risque de transmission vers leurs partenaires d'usage de drogues et également vers leur entourage : il s'agit d'interventions de « prévention positive » (WHO/OMS, 2008), mais, fondamentalement, c'est bien le traitement qui peut réduire la morbidité et la mortalité liées au VHC [10].

Accessibilité des soins

Diverses études reprises dans une revue récente [38] soulignent l'intérêt d'implanter les programmes de traitement par des AAD dans des lieux de soins ou de RDR fréquentés par les UDI : CSAPA (ambulatoires et résidentiels), CAARUD, centres de santé, établissements pénitentiaires, médecine générale... Ce choix facilite l'accès aux nouvelles thérapeutiques pour des personnes très éloignées des dispositifs institutionnels de soins. La situation nouvelle créée par la disponibilité des AAD impose d'aller au-devant des personnes encore plus éloignées des dispositifs de soins. Ces derniers doivent donc adapter leur offre à ces nouveaux patients par des actions « hors les murs », par exemple des programmes de traitement mobiles (notamment dans les territoires ruraux où les services spécialisés sont difficilement accessibles) [45] ou faisant intervenir les médecins généralistes [46].

Indication généralisée du traitement par les antiviraux à action directe

L'accès aux traitements anti-VHC a été longtemps différé, non recommandé ou même récusé, chez les UDI actifs [47] pour diverses raisons plus ou moins explicites et assumées : désintérêt ou manque d'implication des UDI, préoccupations des professionnels vis-à-vis des effets indésirables, notamment psychiatriques, de l'interféron, mais aussi une présomption de mauvaise observance [24] encore potentiellement aggravée par la précarité sociale (absence de domicile, isolement, etc.), inquiétudes quant au risque de réinfection [22]. Mais bien souvent le traitement était reporté en raison de la stigmatisation de cette population, comme cela avait pu également être observé avec l'infection à VIH [48].

En fait, les UDI sont les personnes qui peuvent le plus bénéficier des AAD car ils ont le risque de transmission du VHC aux autres personnes le plus élevé et parce qu'ils peuvent obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) de façon quasi systématique, sous réserve d'une prise en charge globale et adaptée, mise en œuvre dès l'initiation du traitement [38, 49] et *a fortiori* quand ils bénéficient également d'un TSO [50].

Le but du traitement est d'obtenir une RVS. Les études conduites avec les traitements antérieurs (interféron pégylé-ribavirine) montraient des RVS équivalentes chez les UDI (y compris les injecteurs actifs) et chez les autres patients [51-53]. Le traitement par des AAD, d'une durée courte, très bien toléré et très efficace, laisse présager un gain majeur, notamment en termes de prévention du risque de transmission du VHC [11, 13, 18, 52]. Ainsi, d'après une étude de modélisation récente, la simple prise en charge thérapeutique par des AAD des UDI fréquentant le métro de Chicago, à raison de 1 % d'entre eux par an, permettrait de réduire la prévalence de l'infection à VHC de près de 20 % en 20 ans dans cette population [54]. Une des stratégies de la prévention de la transmission de l'infection à VHC dans la population des UDI repose donc sur son traitement.

Les essais cliniques des AAD avaient exclu les UDI actifs, mais des patients sous TSO étaient parfois inclus dans des essais de phase 2 et de phase 3. Dans cette population, le taux de recontamination, après éradication virale, est inférieur à celui du taux de primo-contamination et les taux de RVS chez les patients sous TSO apparaissent équivalents à ceux trouvés chez les autres patients [55]. Par exemple, chez des patients stabilisés avec des TSO (méthadone ou buprénorphine), infectés par un VHC de génotype 1 et non cirrhotiques, le traitement par une combinaison paritaprévir/ritonavir/ombitasvir et dasabuvir (avec ou sans ribavirine) pendant 12 semaines, permet d'obtenir une RVS de 97,4 % [56]. De même, dans un essai récent, la RVS ainsi que l'observance aux traitements par grazoprévir/elbasvir étaient très élevées dans une population de patients recevant des TSO [57].

Ces études et les travaux précédents n'ont pas mis en évidence d'interaction problématique entre AAD et TSO et l'ajustement des doses de TSO ne semble pas nécessaire [56, 58-61]. Par ailleurs, selon une étude récente, l'ancienneté de l'administration du TSO (méthadone) était associée à une plus grande capacité de maintien en traitement et à des taux plus élevés de RVS [46]. Enfin, la consommation concomitante d'alcool n'altère pas l'efficacité des traitements et n'en contre-indique donc pas la prescription, même si le patient doit être encouragé et soutenu dans une démarche de réduction de ces consommations, pour des raisons addictologiques aussi bien qu'hépatologiques et de promotion de la santé.

Ces données ont conduit les autorités de la santé à changer radicalement d'orientation, passant en ce qui concerne les UDI d'un critère d'exclusion [62] à une indication privilégiée pour des motifs de santé publique [17, 25, 44, 55]. La HAS, dans un avis rendu le 8 juin 2016, recommande que « dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, dont les usagers de drogues ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC, devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux d'action directe, quel que soit leur stade de fibrose hépatique » [63].

À cet effet, et devant l'importance et la complexité de la population concernée, un projet de parcours de soins pour le VHC doit être proposé aux ARS, en définissant :

- le territoire d'action ;
- les services offerts (dépistage « hors les murs », adressage rapide vers une consultation dédiée, accompagnement, discussion plus systématique des dossiers en réunions de concertation pluridisciplinaire [RCP]) ;
- la coordination entre les différents acteurs du système de santé relevant des secteurs sanitaires, sociaux et médicosociaux.

Initiation du traitement

Différentes interventions psychosociales en direction des patients et de leur entourage peuvent faciliter l'initiation du traitement anti-VHC chez des UDI, dans le cadre d'une approche coordonnée des soins [24, 50, 64]. L'offre d'un traitement anti-VHC par l'équipe d'un service qu'il fréquente déjà pour ses problèmes de toxicomanie favorise l'entrée de l'intéressé dans ce traitement. Cette offre doit se faire dans un cadre pluridisciplinaire, venant des soignants et souvent des travailleurs sociaux, avec lesquels le patient a souvent établi un lien fort et qui sont en mesure de l'informer sur l'infection à VHC et les risques de cette infection sur sa santé [65, 66]. Dans un essai randomisé contrôlé, une intervention psycho-comportementale associant un entretien motivationnel,

une information sur l'hépatite C et les autres hépatites, un contrôle des vaccinations contre les virus A et B, une rencontre avec des cliniciens des hépatites et des services de gestion de cas au sein d'un programme TSO, a permis de multiplier par quatre les chances d'obtenir une consultation d'hépatologie dans les six mois par rapport au groupe contrôle [42]. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études contrôlées [67].

Facilitation de l'observance du traitement

A priori, l'observance des patients aux AAD devrait être meilleure que celle aux traitements antérieurs : meilleure tolérance, moins de comprimés à prendre, traitement plus simple et plus court. L'observance sera d'autant plus grande que la motivation à l'initiation aura été soutenue. Dans ce cadre, la prise supervisée des médicaments (*directly observed therapy* : DOT) peut encore améliorer l'observance [50], notamment dans les programmes TSO [68].

D'autres études indiquent que l'observance peut également être améliorée par des approches multidisciplinaires [69] impliquant notamment des infirmières [70] et utilisant des méthodes psycho-éducatives [71].

Soins coordonnés

L'expérience de l'infection à VIH nous a appris que la prise en charge des addictions et des troubles associés étaient la clé de l'implication des UDI dans le traitement des comorbidités infectieuses, en améliorant l'observance des patients à leur traitement, rejoignant ainsi l'efficacité observée chez les patients autres que les UDI [72, 73]. Au plan organisationnel, la coordination des soins addictologiques et hépatologiques est essentielle, en recherchant l'unité de lieu d'intervention (« *co-localization* »).

Les CSAPA et les CAARUD sont des espaces privilégiés de décroisement. Ces centres accueillent régulièrement les UDI pour des prestations diverses, sanitaires, sociales, de prévention ou de RDR. Ces structures à faible plateau technique, mais réellement de première ligne, peuvent ainsi concourir à améliorer la couverture du dépistage [27] et la régularité des contrôles sérologiques, mais aussi l'accès aux soins en hépatologie. Certains proposent des consultations avancées, sur place, d'hépatologie, d'autant plus utiles que les TSO, souvent également mis en œuvre, contribuent à une meilleure observance [74]. Cette unité de lieu peut réduire considérablement les délais de prise en charge avec un impact favorable sur le traitement et la prévention de la transmission. Ces éléments du dispositif de RDR sont essentiels, précisément du fait de leur approche pluridisciplinaire et coordonnée [75].

Un « guichet unique » consiste au regroupement, dans les locaux du CSAPA ou du CAARUD, de l'ensemble des composantes de la prise en charge des hépatites : prévention, dépistage, FibroScan®, consultation d'hépatologie, mise en place et suivi du traitement. Les UDI qui viennent pour un suivi de TSO, un suivi médicosocial ou pour des prestations de RDR ont ainsi accès sur place à des services en hépatologie.

– La prévention est réalisée par la diffusion d'informations et l'offre d'actions de RDR. Elle sera proposée à tous les usagers, mêmes guéris de leur infection à VHC, pour prévenir d'éventuelles recontaminations.

– Le dépistage des hépatites virales peut être réalisé au sein de la structure par l'équipe infirmière ou par des laboratoires partenaires. L'intérêt des TROD, mentionné plus haut, est évident dans ce cadre.

– La réalisation d'un FibroScan® au sein de la structure d'addictologie permet une véritable prise de conscience de la maladie hépatique par l'UDI. Sa réalisation par un membre de la structure sera suivie d'une interprétation médicale. Son côté à la fois technique et non invasif participe à sa bonne acceptation.

– La consultation d'hépatologie au sein des structures d'addictologie est particulièrement importante pour les UDI. Le lieu leur est familier, et la consultation peut se faire en présence du référent en addictologie du centre. La flexibilité des horaires et les reports de visites « ratées » permettent de s'adapter au mieux à la vie des UDI. Ils viennent et reviennent plus facilement. Le partage d'informations sur l'usager entre professionnels habilite également le travail de toute l'équipe.

– La mise en place d'un traitement des hépatites virales chroniques est facilitée par toutes les étapes précédentes. L'éducation thérapeutique et l'accompagnement du patient favorisent un suivi régulier et une meilleure observance. L'efficacité du traitement est optimisée par les possibilités de prise en charge globale médico-psycho-sociale dans le même lieu.

– Une surveillance annuelle devra être réalisée après la guérison de l'infection à VHC. Cette surveillance devra être semestrielle en cas de cirrhose et comporter une échographie en vue du dépistage de carcinome hépatocellulaire.

Au total, il est fondamental de promouvoir des lieux et des parcours, clairement identifiés et coordonnés, permettant de proposer des réponses globales, pluridisciplinaires (voire transdisciplinaires quand les ressources existent), aussi bien addictologiques (TSO et RDR) que virologiques (dépistage, traitement, suivi), sociales et psychologiques. Ces lieux doivent être aisément accessibles par les UDI. Les CSAPA et CAARUD offrent donc d'excellentes possibilités en coordination avec les services hospitaliers. L'expérience conduite en Île-de-France montre également l'intérêt d'identifier une personne ressource par centre, qui motivera l'équipe pour repérer les pratiques à risque, inciter au dépistage et orienter vers les soins dans une stratégie de « *test and treat* ».

Prévention de la recontamination

La RDR apparaît ainsi comme un ensemble d'interventions coordonnées (« *combination intervention* ») [76, 77], particulièrement pertinent pour prévenir les recontaminations.

À la différence d'une rechute, qui est la reprise de l'infection virale qui n'a pas été guérie par le traitement, la recontamination est une nouvelle infection par le VHC, liée à la poursuite ou à la reprise des pratiques à risques, alors que l'infection précédente a été complètement éliminée par le traitement. La prévention de la recontamination repose pour l'essentiel sur les mêmes interventions que celles mentionnées plus haut, incluant des mesures combinées de RDR et de soins.

La recontamination est un enjeu majeur car elle risque de réduire l'avantage préventif du traitement généralisé au niveau populationnel. Cette recontamination peut aussi avoir un impact négatif sur les patients aussi bien au plan psychologique que vis-à-vis de leur

accès aux traitements et aux éventuels retraitements, en amplifiant les réticences de certains professionnels. Cependant, un travail récent colligeant les données issues de sept études [78], dont celle de la cohorte d'Amsterdam [79], semble être plutôt rassurant, mettant en évidence des taux de réinfection relativement faibles chez les UDI traités, entre 0,8 et 4,7 % personnes-années. De même, dans la cohorte de Saint-Dizier (Mélin *et al.*, article en préparation), sur 138 UDI traités et guéris entre 1997 et 2007, seulement 2,6 % s'étaient recontaminés dans les 15 ans (entre 1 et 7 ans après la guérison). Le risque de recontamination ne devrait donc ni faire différer et ni encore moins faire récuser des indications de traitements chez des UID, même actifs. Ces taux de recontamination relativement faibles, trouvés également dans quelques cohortes françaises, peuvent en partie être liés à la nature des études, portant sur les anciens traitements (association interféron pégylé et ribavirine) qui, pour être conduits à leur terme, requerraient une population volontaire, sélectionnée, bien suivie et bénéficiant d'un haut niveau d'intervention [79]. Le risque de recontamination s'agissant de personnes plus éloignées des soins, dépistées sans réelle demande ou pathologie cliniquement identifiée, potentiellement plus instables et marginales et avec des pratiques d'injection actives, pourrait être plus élevé. Cette éventualité impose donc d'intensifier les interventions d'éducation, de prévention et de RDR, avec notamment un module spécifique de prévention de la recontamination. Une attention supplémentaire doit aussi être apportée à des populations à très haut niveau de risque de contamination comme les personnes à la fois UDI et HSH suivies par Chemsex et NEAT (cf. *supra*) pour lesquelles les associations comme Aides proposent des stratégies intensives de prévention et des dépistages reconduits tous les trois mois.

Comme le rappelle Andrew Ball [76, 80], l'usage de drogues est associé à des risques et dommages sur la santé à la fois multiples et changeants, ce qui requiert des réponses sans cesse plus diversifiées et de plus en plus complexes. En tant qu'approche coordonnée, la RDR comprend un ensemble d'interventions adaptées à un espace et à des personnes ayant des besoins d'intervention particuliers : un « *package* » RDR peut combiner des AAD, TSO, AERLI, CLP, PES, des SCMR fixes et mobiles, un soutien psychosocial et des interventions par des pairs, aussi bien que du *lobbying* pour renforcer des politiques de santé. L'impact des services de RDR est augmenté quand ces services combinent des interventions de prévention et de soins. De même, une augmentation de l'effet des traitements VIH et VHC est observée quand ces traitements sont associés à un meilleur accès à des services de soins des addictions et à des services sociaux [50, 81, 82]. Dans ce cadre, l'implication des pairs, des associations de patients ou d'UDI est un atout essentiel, à l'image de la plateforme « Hépatites » mise en place en France par Auto-support des usagers de drogues (Asud, <http://www.asud.org/hepatite-c/>).

Là encore, loin de s'opposer, RDR et soins se confortent mutuellement : la RDR favorise l'accès aux soins et les soins renforcent l'efficacité de la RDR [83]. L'effet maximum est donc bien obtenu par une approche combinée associant AAD et RDR [13] dans une continuité et une globalité de prévention et de soins [25].

Conclusion

Les nouveaux traitements par AAD de l'infection à VHC permettent de traiter efficacement les patients et d'envisager de maîtriser cette infection virale en appliquant le traitement à tous les UDI. Ces objectifs de santé publique imposent d'aller au-devant

de personnes souvent éloignées des dispositifs de soins ou même de RDR et pouvant présenter de fortes vulnérabilités psychosociales. Cela impose une adaptation de ces programmes visant à faciliter le plus possible l'accès au dépistage et aux soins, ainsi qu'à soutenir l'observance et à prévenir la recontamination. Les présentes recommandations, s'appuyant sur des données démontrant que le traitement des UDI est facilement réalisable et efficace, contribueront à le généraliser dans notre pays. Cette avancée considérable sera particulièrement utile aux patients mais aussi à la santé publique, en allégeant le très lourd fardeau que l'infection par le VHC représente pour elle.

Points-clés

1. Dans les pays développés, comme la France, les usagers de drogues par voie injectable (UDI) sont les premiers concernés par les nouvelles contaminations et constituent le principal réservoir de l'infection à VHC.
2. La généralisation du traitement par les antiviraux à action directe des UDI atteints d'une infection chronique par le VHC va permettre de guérir ces patients, mais aussi de maîtriser l'infection par le VHC.
3. Certaines difficultés limitent l'accès des UDI au dépistage, leur engagement dans le traitement, leur observance et les risques de recontamination. Pour l'essentiel, ces difficultés sont de nature psychosociale, liées aux addictions elles-mêmes, aux fréquentes comorbidités psychiatriques et à la précarité sociale qui leur est associée. Il s'y ajoute parfois des interrogations, voire des réticences, des professionnels.
4. Les méthodes qui permettent d'aller au-devant des UDI (« *outreach* ») sur leurs lieux de vie (équipes mobiles de RDR notamment), la mobilisation des médecins généralistes et les techniques non invasives de dépistage (comme les TROD) permettent d'améliorer la couverture du dépistage et l'accès aux soins de ces populations éloignées des dispositifs.
5. Le bilan préthérapeutique des UDI nécessite une concertation pluridisciplinaire permettant de proposer un réel parcours de soins, incluant de manière individualisée des compétences hépatologiques, addictologiques, psychologiques, sociales et de RDR étroitement coordonnées.
6. Dans ces conditions, l'observance du traitement et les taux de réponse virologique soutenue sont similaires chez les UDI (même chez les UDI « actifs ») et chez les autres patients non UDI.
7. Le risque de recontamination chez les UDI, particulièrement chez les injecteurs actifs, nécessite d'amplifier les actions de RDR, utiles plus que jamais, et de poursuivre la prise en charge globale des patients, y compris après la guérison de l'infection à VHC.
8. L'entrée dans le processus de soins, avec un accès effectif au traitement, à la guérison virologique et à la prévention de la recontamination, peut se faire de manière diversifiée en fonction des ressources disponibles, en recherchant une unité de lieu pour l'ensemble des interventions. Les CSAPA et les CAARUD disposent de moyens adaptés et constituent une solution particulièrement pertinente dans ce sens. Dans tous les cas, la construction d'un parcours de santé optimisé et coordonné est indispensable.

Recommandations

1. Faire bénéficier les UDI d'un dépistage régulier de l'infection par le VHC ; ce dépistage doit être fait tous les 12 mois, notamment en médecine générale. Cette périodicité doit être rapprochée (tous les six mois) chez les injecteurs actifs.
2. Recommander le traitement de tous les UDI ayant une infection chronique par le VHC pour réduire le réservoir viral et donc la transmission de l'infection.
3. Ne pas considérer la poursuite des pratiques d'injection et/ou le traitement par TSO comme une contre-indication au traitement de l'hépatite C.
4. Faire que le bilan préthérapeutique soit pluridisciplinaire et comporte une évaluation addictologique, psychologique et sociale, permettant de proposer un suivi global et coordonné.
5. Mettre en place le traitement sur une base individuelle et au sein d'une équipe pluridisciplinaire proposant une démarche de prise en charge globale : hépatologique, addictologique (réduction de la consommation excessive d'alcool, TSO, RDR), psychologique (comorbidités psychiatriques) et sociale. Faire que les professionnels du soin s'organisent en offrant l'ensemble des prestations dans un même lieu ou en structurant un parcours de soins identifié, coordonné et soutenu par les agences régionales de santé. Informer les UDI de l'importance de l'observance du traitement anti-VHC. Renforcer le suivi chez les UDI ayant des problèmes sociaux importants, une comorbidité psychiatrique ou des pratiques d'injection actuelles.
6. Après l'obtention d'une réponse virologique soutenue, prolonger le suivi des patients dans le cadre d'un *continuum* de soins ; informer les patients du risque de recontamination et les faire bénéficier d'un suivi pour la RDR, d'une recherche au moins annuelle de l'ARN du VHC et d'un suivi hépatologique en cas de fibrose sévère ou de cirrhose, en raison du risque de carcinome hépatocellulaire.

Références

1. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013 : findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016 Jul 6. pii: S0140-6736(16)30579-7. doi : 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
2. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011 ; 378 : 571-83.
3. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, *et al.* Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016 Feb 19. pii: S0398-7620(15)00473-3. doi : 10.1016/j.respe.2015.10.003.
4. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, *et al.* Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011 ; 18 : 32-41.
5. Yu A, Spinelli JJ, Cook DA, Buxton JA, Krajden M. Mortality among British Columbians testing for hepatitis C antibody. *BMC Public Health* 2013 ; 13 : 291.

6. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 13-14 : 224-9.
7. Czernichow P. Hépatites B et C : mieux savoir pour mieux agir. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 13-14 : 222-3.
8. Martin N, Vickerman P, Foster G, Hutchinson S, Goldberg D, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 1137-44.
9. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, *et al.* Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012 ; 55 : 49-57.
10. Ball AL. Universal access to HIV/AIDS treatment for injecting drug users: keeping the promise. *Int J Drug Policy* 2007 ; 18 : 241-5.
11. Martin NK, Vickerman P, Dore G, Hickman M. The HCV epidemics in key populations (including PWID, prisoners, and MSM): the use of DAAs as treatment for prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2015 ; 10 : 374-80.
12. Matser A, Urbanus A, Geskus R, Kretzschmar M, Xiridou M, Buster M, *et al.* The effect of hepatitis C treatment and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on the disease burden of hepatitis C among injecting drug users in Amsterdam. *Addiction* 2012 ; 107 : 614-23.
13. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 (suppl 2) : S39-45.
14. Bruggmann P, Grebely J. Prevention, treatment and care of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015 ; 26 (suppl 1) : S22-6.
15. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res* 2014 ; 104 : 62-72.
16. Grebely J, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Elimination of hepatitis C virus infection among people who inject drugs through treatment as prevention: feasibility and future requirements. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 : 1014-20.
17. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Hepatitis C among drug users in Europe: epidemiology, treatment and prevention*. Luxembourg : EMCDDA, 2016, n° 23 : 104 p.
18. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, *et al.* Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013 ; 58 : 1598-609.
19. Martin NK, Vickerman P, Hickman M. Mathematical modelling of hepatitis C treatment for injecting drug users. *J Theor Biol* 2011 ; 274 : 58-66.
20. Vickerman P, Martin N, Hickman M. Can Hepatitis C virus treatment be used as a prevention strategy? Additional model projections for Australia and elsewhere. *Drug Alcohol Depend* 2011 ; 113 : 83-5.
21. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012 ; 107 : 1984-95.
22. Soriano V, Gallego L. Viral hepatitis: treating hepatitis C in injection drug users. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 10 : 568-9.
23. Lazarus JV, Sperle I, Maticic M, Wiessing L. A systematic review of hepatitis C virus treatment uptake among people who inject drugs in the European Region. *BMC Infect Dis* 2014 ; 14 : 1-12.

24. 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* 2013 ; 57 (suppl 2) : S111-7.
25. Robaey 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* 2013 ; 57 (suppl 2) : S129-37.
26. Décret n° 2016-919 du 4 juillet 2016 relatif aux fonctions d'appui aux professionnels pour la coordination des parcours de santé complexes. *Journal officiel de la République Française* 2016 (juillet) ; n° 0156.
27. Dhumeaux D (sous la direction de). *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C*. Cf. Chapitre 4 : Réduction des risques et prévention des hépatites B et C chez les usagers de drogues. *Rapport de recommandations 2014*. Sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEf. Paris : Éditions EDK/EDP Sciences, 2014 : 67-93. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
28. Guichard A, Guignard R, Michels D, Beck F, Arwidson P, Lert F, *et al.* Changing patterns of first injection across key periods of the French Harm Reduction Policy: PrimInject, a cross sectional analysis. *Drug Alcohol Depend* 2013 ; 133 : 254-61.
29. Foureur N, Fournier S, Jauffret-Roustide M, Labrouve V, Pascal X, Quatremère G, *et al.* *SLAM. Première enquête qualitative en France*. Pantin : Aides, 2013.
30. Roux P, Le Gall JM, Debrus M, Protopopescu C, Ndiaye K, Demoulin B, *et al.* Innovative community-based educational face-to-face intervention to reduce HIV, hepatitis C virus and other blood-borne infectious risks in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI intervention study. *Addiction* 2016 ; 111 : 94-106.
31. Roux P, Rojas Castro D, Ndiaye K, Debrus M, Protopopescu C, Le Gall JM, *et al.* Increased uptake of HCV testing through a community-based educational intervention in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157062.
32. Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, *et al.* Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the networks II study. *Int J Drug Policy* 2014 ; 25 : 179-82.
33. Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, Jutras-Aswad D, Daniel M, Roy E. Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58 : 755-61.
34. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *et al.* A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 113-24.
35. OMS-ONUSIDA. *Guide du conseil et du dépistage du VIH à l'initiative du soignant dans les établissements de santé*. Genève : OMS, 2007.
36. Morano JP, Zelenev A, Lombard A, Marcus R, Gibson BA, Altice FL. Strategies for hepatitis C testing and linkage to care for vulnerable populations: point-of-care and standard HCV testing in a mobile medical clinic. *J Community Health* 2014 ; 39 : 922-34.
37. Haute Autorité de Santé. *Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C*. Saint Denis : HAS, 2014.
38. Meyer JP, Moghimi Y, Marcus R, Lim JK, Litwin AH, Altice FL. Evidence-based interventions to enhance assessment, treatment, and adherence in the chronic hepatitis C care continuum. *Int J Drug Policy* 2015 ; 26 : 922-35.
39. Cullen BL, Hutchinson SJ, Cameron SO, Anderson E, Ahmed S, Spence E, *et al.* Identifying former injecting drug users infected with hepatitis C: an evaluation of a general practice-based case-finding intervention. *J Public Health* 2012 ; 34 : 14-23.

40. Drainoni ML, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL, *et al.* Effectiveness of a risk screener in identifying hepatitis C virus in a primary care setting. *Am J Public Health* 2012 ; 102 : e115-21.
41. Litwin AH, Smith BD, Drainoni ML, McKee D, Gifford AL, Koppelman E, *et al.* Primary care-based interventions are associated with increases in hepatitis C virus testing for patients at risk. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44 : 497-503.
42. Masson CL, Delucchi KL, McKnight C, Hettema J, Khalili M, Min A, *et al.* A randomized trial of a hepatitis care coordination model in methadone maintenance treatment. *Am J Public Health* 2013 ; 103 : e81-8.
43. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, *et al.* Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One* 2014 ; 9 : e103345.
44. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, *et al.* Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015 ; 26 : 1028-38.
45. Westergaard RP, Stockman LJ, Hyland HA, Guilfoyle SM, Fangman JJ, Vergeront JM. Provider workforce assessment in a rural hepatitis C epidemic: implications for scale-up of antiviral therapy. *J Prim Care Community Health* 2015 ; 6 : 215-7.
46. Seidenberg A, Rosemann T, Senn O. Patients receiving opioid maintenance treatment in primary care: successful chronic hepatitis C care in a real world setting. *BMC Infect Dis* 2013 ; 13 : 9.
47. Hepworth J, Bain T, van Driel M. Hepatitis C, mental health and equity of access to antiviral therapy: a systematic narrative review. *Int J Equity Health* 2013 ; 12 : 92.
48. Meyer JP, Althoff AL, Altice FL. Optimizing care for HIV-infected people who use drugs: evidence-based approaches to overcoming healthcare disparities. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 : 1309-17.
49. Arain A, Robaey G. Eligibility of persons who inject drugs for treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 12722-33.
50. Bruce RD, Eiserman J, Acosta A, Gote C, Lim JK, Altice FL. Developing a modified directly observed therapy intervention for hepatitis C treatment in a methadone maintenance program: implications for program replication. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012 ; 38 : 206-12.
51. 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* 2013 ; 57 (suppl 2) : S80-9.
52. Martin NK, Foster GR, Vilar J, Ryder S, E Cramp M, Gordon F, *et al.* HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact. *J Viral Hepat* 2015 ; 22 : 399-408.
53. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 806-16.
54. Echevarria D, Gutfraind A, Boodram B, Major M, Del Valle S, Cotler SJ, *et al.* Mathematical modeling of hepatitis C prevalence reduction with antiviral treatment scale-up in persons who inject drugs in metropolitan Chicago. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0135901.
55. Grebely J, Haire B, Taylor LE, Macneill P, Litwin AH, Swan T, *et al.* Excluding people who use drugs or alcohol from access to hepatitis C treatments: is this fair, given the available data? *J Hepatol* 2015 ; 63 : 779-82.
56. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, *et al.* Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 364-9.

57. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, *et al.* Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016 Aug 9. doi : 10.7326/M16-0816.
58. Van Heeswijk R, Verboven P, Vandevoorde A, Vinck P, Snoeys J, Boogaerts G, *et al.* Pharmacokinetic interaction between telaprevir and methadone. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57 : 2304-9.
59. EASL. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 199-236.
60. Garimella T, Wang R, Luo WL, Wastall P, Kandoussi H, DeMicco M, *et al.* Assessment of drug-drug interactions between daclatasvir and methadone or buprenorphine-naloxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ; 59 : 5503-10.
61. Luo X, Trevejo J, van Heeswijk RPG, Smith F, Garg V. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of buprenorphine in volunteers on stable buprenorphine/naloxone maintenance therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 3641-7.
62. NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997 ; 26 (suppl 1) : S2-10.
63. Haute Autorité de santé. *Antiviraux d'action directe*. In : Commission de la transparence, ed. Saint-Denis : HAS, 2016.
64. Wade AJ, Veronese V, Hellard ME, Doyle JS. A systematic review of community based hepatitis C treatment. *BMC Infect Dis* 2016 ; 16 : 202.
65. Zeremski M, Zibbell JE, Martinez AD, Kritz S, Smith BD, Talal AH. Hepatitis C virus control among persons who inject drugs requires overcoming barriers to care. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 7846-51.
66. Zeremski M, Dimova RB, Zavala R, Kritz S, Lin M, Smith BD, *et al.* Hepatitis C virus-related knowledge and willingness to receive treatment among patients on methadone maintenance. *J Addict Med* 2014 ; 8 : 249-57.
67. Evon DM, Simpson K, Kixmiller S, Galanko J, Dougherty K, Golin C, *et al.* A randomized controlled trial of an integrated care intervention to increase eligibility for chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1777-86.
68. Litwin AH, Berg KM, Li X, Hidalgo J, Arnsten JH. Rationale and design of a randomized controlled trial of directly observed hepatitis C treatment delivered in methadone clinics. *BMC Infect Dis* 2011 ; 11 : 1-9.
69. Ho CJ, Preston C, Fredericks K, Doorley SL, Kramer RJ, Kwan L, *et al.* A unique model for treating chronic hepatitis C in patients with psychiatric disorders, substance abuse, and/or housing instability. *J Addict Med* 2013 ; 7 : 320-4.
70. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, *et al.* Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon- α 2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 781-5.
71. Reimer J, Schmidt CS, Schulte B, Gansefort D, Gözl J, Gerken G, *et al.* Psychoeducation improves hepatitis C virus treatment during opioid substitution therapy : a controlled, prospective multicenter trial. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 : S97-104.
72. Malta M, Strathdee SA, Magnanini MMF, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction* 2008 ; 103 : 1242-57.
73. Roux P, Carrieri MP, Cohen J, Ravaux I, Poizot-Martin I, Dellamonica P, *et al.* Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1433-40.
74. Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules ? *Addiction* 2004 ; 99 : 1167-75.
75. Fédération-Addiction. *Agir en réduction des risques en CSAPA et en CAARUD*. Paris, 2015.

76. Ball AL. Broadening the scope and impact of harm reduction for HIV prevention, treatment and care among injecting drug users. In : Rhodes T, Hedrich D, eds. *Harm reduction : evidence, impacts and challenges*, vol. 10. Lisbon : EMCDDA, 2010 : 89-94.
77. Rhodes T, Hedrich D. *Harm reduction : evidence, impacts and challenges*. Lisbon : EMCDDA, 2010.
78. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 : S105-10.
79. Grady BPX, Vanhomerig JW, Schinkel J, Weegink CJ, Bruisten SM, Lindenburg CEA, et al. Low incidence of reinfection with the hepatitis C virus following treatment in active drug users in Amsterdam. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 24 : 1302-7.
80. Ball AL. HIV, injecting drug use and harm reduction: a public health response. *Addiction* 2007 ; 102 : 684-90.
81. Grebely J, Alavi M, Micallef M, Dunlop AJ, Balcomb AC, Phung N, et al. Treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs attending opioid substitution treatment and community health clinics: the ETHOS Study. *Addiction* 2016 ; 111 : 311-9.
82. Birkhead GS, Klein SJ, Candelas AR, O'Connell DA, Rothman JR, Feldman IS, et al. Integrating multiple programme and policy approaches to hepatitis C prevention and care for injection drug users: a comprehensive approach. *Int J Drug Policy* 2007 ; 18 : 417-425.
83. Delile JM. Réduction des risques et des dommages (RdRD) et approche intégrative. In : *Audition publique : la réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives*. Paris : FFA, 2016.

3

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes détenues infectées par le virus de l'hépatite C

Deux constats justifient ce chapitre dédié à la prise en charge des infections liées au virus de l'hépatite C (VHC) en milieu carcéral : (a) la prévalence élevée de l'infection virale C chez les personnes détenues, qui conduit à considérer que la population des personnes détenues constitue un « réservoir » pour cette infection, (b) les spécificités de prise en charge liées à la détention, qui peuvent complexifier l'accès au traitement des sujets infectés.

De son côté, la Haute autorité de santé (HAS), dans un avis du 8 juin 2016, a recommandé que « dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus dont les usagers de drogues, ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC, devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux à action directe (AAD), quel que soit leur stade de fibrose hépatique ». Les détenus font clairement partie de ces personnes.

L'enquête PREVACAR, conduite par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la Direction générale de la santé (DGS) en 2010, a permis d'estimer à 4,8 % la séroprévalence du VHC chez les personnes adultes détenues en France, soit cinq fois plus que la population générale [1]. La prévalence de l'infection à VHC chez les personnes détenues varie en fonction de l'âge, allant de 0 % pour la classe d'âge 18-21 ans à 11,6 % pour celle des 41-50 ans. Elle varie aussi en fonction du genre (11,8 % chez les femmes *versus* 4,5 % chez les hommes) et en fonction de l'origine géographique (5,0 % chez les personnes nées en France, 12,3 % chez les personnes nées dans un pays d'Europe de l'Est et 12,4 % chez les personnes nées en Asie) [2]. L'enquête PREVACAR a par ailleurs montré que chez la moitié des détenus contaminés par le VHC, la recherche de l'ARN viral était positive. La prévalence de l'infection chronique par le VHC est donc en moyenne de 2,5 % en milieu carcéral [2].

On ne dispose pas, en France, de données sur l'incidence de l'infection à VHC en détention. Les données de la littérature internationale indiquent une incidence variant de 1,2 pour 100 personnes-années dans une prison catalane à 3,3 pour

100 personnes-années en Écosse et 14,8 pour 100 personnes-années en Australie [3-5]. Une étude monocentrique française récente, portant sur 333 détenus, a trouvé des chiffres plus faibles de 3 pour 1 000 personnes-années [6].

Plusieurs études réalisées en France ont documenté l'exposition au risque de transmission de l'infection virale C par le biais de pratiques d'injection de drogues et de partage du matériel d'injection en détention. L'enquête ANRS-Coquelicot a porté au niveau national sur des usagers de drogues fréquentant les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Dans cette enquête, 12 % des usagers de drogues déclaraient s'être injecté une drogue lors d'une de leurs incarcérations (61 % de ces usagers indiquaient avoir été incarcérés au moins une fois au cours de leur vie) et, parmi eux, 30 % déclaraient avoir partagé leur matériel d'injection à cette occasion [7]. Ces données ont été confirmées dans des études locales mettant en évidence des pratiques de réutilisation et de partage de matériel d'injection [8]. L'enquête PREVACAR a montré que 18 % des personnels pénitentiaires déclaraient avoir trouvé des seringues en détention au cours des 12 derniers mois [9]. Ces données sont confirmées par l'enquête PRIDE dans laquelle un tiers des soignants indiquait avoir traité des abcès chez des détenus, sans doute liés à des pratiques d'injection [10].

L'ensemble de ces données montre la nécessité de mettre en œuvre des mesures de réduction des risques en détention, afin de respecter le principe d'équivalence de l'accès aux soins entre le milieu libre et le milieu carcéral, principe promu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [10].

L'accès aux soins des détenus repose sur les unités sanitaires en milieu pénitentiaire (USMP) présentes dans chaque établissement. Les missions des USMP sont d'assurer aux personnes détenues une qualité et une continuité des soins équivalentes à celles offertes à la population générale. Ces missions incluent la prévention et le dépistage, l'accès aux consultations spécialisées et la dispensation des médicaments et des traitements de substitution. Dans certains établissements, le dépistage du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH), des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles (IST) est assuré par une antenne d'un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD).

Les pratiques et l'organisation des soins sont très hétérogènes selon les établissements pénitentiaires. Les évolutions récentes des traitements de l'infection à VHC, marquées par une grande efficacité, une très bonne tolérance, des durées courtes d'administration et une surveillance simple devraient faciliter l'accès au traitement des personnes détenues. Cela nécessite cependant que les stratégies proposées parviennent à dépister les personnes infectées et à conduire à un traitement et en assurer le suivi. La prise en charge thérapeutique, pour être efficace, devra aussi tenir compte de la durée souvent courte des peines, inférieure à 10 mois pour 80 % des détenus, mais aussi de l'absence de couverture sociale chez une partie d'entre eux, susceptible de compromettre la poursuite des traitements après la sortie.

Dépistage

En milieu carcéral, un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB), du VHC et du VIH est systématiquement proposé à l'occasion de la visite médicale d'entrée. Il doit être renouvelé au cours de l'incarcération [11].

Les dépistages sont effectués dans la majorité des cas par les USMP ou par les CeGIDD lorsqu'il existe une antenne *intra-muros*. Dans l'étude PREVACAR, 95 % des USMP de consultation ambulatoire déclaraient proposer systématiquement le dépistage des trois virus à l'entrée en détention et la moitié déclarait renouveler la proposition de dépistage en cas de refus à l'arrivée. Le renouvellement de l'offre n'est pas différent selon la présence ou non d'une antenne du CeGIDD dans l'établissement. Les pratiques de dépistage et le rendu des résultats varient beaucoup selon les établissements pénitentiaires. En effet, même si le dépistage est très largement proposé, sa réalisation n'est pas toujours possible dans le même temps et un certain nombre de prélèvements semble ne jamais être réalisé. Par ailleurs, lorsque le prélèvement est réalisé, le rendu du résultat, qu'il soit positif ou négatif, n'est pas toujours effectué, le plus souvent en raison des difficultés à revoir le détenu à la consultation dans un délai rapide. Ce faible taux de rendu est confirmé par les résultats de l'enquête UCSASCAN qui montre que seuls 12,6 % des détenus dépistés et ayant bénéficié d'un FibroScan[®] ont été vus à la consultation de rendu des résultats [12]. Cela est d'autant plus dommageable que le rendu des tests de dépistage est un moment particulièrement adapté pour évoquer la réduction des risques et apporter un message d'éducation à la santé. Dans l'enquête PREVACAR, plus de 75 % des USMP déclarent proposer des actions d'éducation pour la santé et de prévention, mais seulement un tiers d'entre elles en avaient réalisé dans les six mois précédant l'enquête.

L'intérêt de l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)¹ pour le dépistage des personnes détenues et l'articulation de ce dépistage avec les USMP n'a pas encore été véritablement évalué, mais certaines expériences locales plaident pour leur mise à disposition au sein des USMP [13]. L'utilisation des TROD permet de concrétiser l'offre de dépistage dès son acceptation par le détenu et, en cas de dépistage positif, d'initier rapidement le bilan préthérapeutique. Son résultat immédiat corrige en partie le problème des examens sérologiques non rendus, en particulier aux détenus transférés rapidement. Par ailleurs, les TROD pouvant être réalisés par un membre non médical formé de l'USMP, cela représente un avantage dans un contexte où les moyens médicaux sont insuffisants, notamment lors des visites d'entrée. Si l'utilisation des TROD n'est pas indispensable dans les structures qui mettent en œuvre le dépistage sans difficultés, cet outil devrait avoir un grand intérêt dans les établissements confrontés à des obstacles dans la réalisation des prélèvements ou le rendu des résultats. Un des freins actuel à l'utilisation des TROD est lié au fait que trois dispositifs sont nécessaires pour le VIH, le VHC et le VHB², nécessitant parfois trois prélèvements. Le développement de tests combinés, avec un seul dispositif dépistant les trois virus (« tri-TROD »), est en cours d'évaluation. Il devrait pallier ces défauts et renforcer l'intérêt pratique des TROD.

Les propositions de dépistage doivent être renouvelées chez les personnes incarcérées pour de longues peines, en particulier si des pratiques à risque sont identifiées.

1. Les arrêtés définissant les conditions de réalisation des TROD VHC ont été publiés au *Journal Officiel* du 5 août 2016.

2. Un avis favorable a été donné par la Haute autorité de santé (HAS) en juin 2016 pour l'utilisation des TROD VHB.

Évaluation des patients infectés par le virus de l'hépatite C

L'objectif de cette évaluation est de confirmer l'infection, d'en apprécier la sévérité et de réaliser un bilan préthérapeutique. L'évaluation comportera dans un premier temps un bilan virologique et la réalisation des marqueurs non invasifs de fibrose. En cas de cirrhose, une échographie abdominale et une endoscopie œsogastrique seront nécessaires.

À l'issue de ce bilan, l'avis d'un hépatologue, d'un infectiologue ou d'un interniste sera nécessaire pour poser l'indication du traitement, le prescrire et en proposer la surveillance adaptée. La réalisation rapide et complète du bilan nécessite une implication et une formation des équipes des USMP et le soutien du médecin spécialiste de la prise en charge des infections à VHC référent de l'équipe. Le délai nécessaire à la réalisation du bilan conditionne fortement la prise en charge. En effet, 50 % des détenus sont incarcérés pour des peines de moins de six mois et plus le temps qui s'écoule entre le dépistage et la réalisation des explorations complémentaires est long, plus le nombre de détenus accédant à un traitement sera faible. Si l'accès aux marqueurs sanguins de fibrose est en principe possible pour tous les établissements, l'accès au FibroScan® (dont l'intérêt est un résultat obtenu en temps réel) est beaucoup moins répandu. Différentes stratégies peuvent être proposées en fonction de l'expérience des équipes et des moyens disponibles : accès aux TROD, facilité de réalisation des prélèvements veineux, accès à un FibroScan® ou à des marqueurs sanguins de fibrose. La stratégie peut être : (a) soit un dépistage par TROD et, le jour même, un prélèvement sanguin pour confirmation sérologique, un bilan virologique et la réalisation de marqueurs sanguins de fibrose (ou d'un FibroScan®), un rendu des résultats, un accès au traitement après présentation du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les cas qui en relèvent (cf. *infra*) et une prescription par le spécialiste du traitement des infections à VHC ; (b) soit un dépistage par prélèvement sanguin et, lors du rendu des résultats, la réalisation du bilan virologique et biologique préthérapeutique et d'un FibroScan®, permettant la décision thérapeutique, la présentation en RCP et la prescription par le spécialiste (cf. *infra*).

Accès aux antiviraux à action directe. Initiation et suivi du traitement

Tout patient infecté par le VHC en détention peut désormais avoir accès à un traitement antiviral, quelle que soit la sévérité de son atteinte hépatique. Cet accès au traitement nécessite jusqu'à présent la présentation du dossier du patient en RCP, mais la situation devrait évoluer, en limitant la présentation en RCP aux cas complexes (cf. chapitre « Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C »), et la prescription par un médecin hépato-gastroentérologue, infectiologue ou interniste. L'ouverture des droits sociaux, systématique à l'entrée en incarcération, est par ailleurs nécessaire pour la délivrance du traitement par la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'hôpital de rattachement. Ces contraintes peuvent, dans certains cas, être à l'origine d'un retard d'accès au traitement. En l'absence de lien formalisé avec un médecin spécialiste, la soumission de la fiche de RCP peut être difficile pour un médecin d'USMP. Les formalités d'ouverture des droits sociaux peuvent aussi retarder l'initiation du traitement et parfois le remettre en cause si un changement de situation du détenu intervient.

L'observance et l'absence d'interruption du traitement sont des enjeux majeurs pour ces patients dont le devenir à court terme est rarement prévisible. Les changements d'établissement ou les libérations non prévus et non anticipés exposent à des arrêts de traitements et à des échecs. Peu d'examen complémentaires sont nécessaires et la surveillance de la charge virale n'est plus indispensable au cours du traitement [14]. Les traitements courts et bien tolérés facilitent le suivi en détention. La délivrance des AAD est réalisée dans les établissements pénitentiaires selon des modalités variant selon les structures.

Les obstacles et aléas évoqués plus haut rendent nécessaire l'évaluation de la prise en charge thérapeutique des personnes détenues. Cette évaluation pourrait reposer sur un dispositif de surveillance d'une part, du nombre de personnes détenues chez lesquelles une infection par le VHC est découverte et, d'autre part, du nombre de personnes détenues chez lesquelles un traitement par AAD est mis en œuvre. Ce dispositif permettra de suivre l'efficacité de la stratégie de prise en charge. Il devrait être accompagné d'une estimation périodique de la prévalence de l'infection à VHC en milieu pénitentiaire, permettant de s'assurer de la réduction effective du réservoir infectieux.

Après le traitement

Les traitements antiviraux actuels, lorsqu'ils sont conduits à leur terme, permettent d'obtenir une guérison virologique chez plus de 90 % des patients. Chez les patients ayant une maladie hépatique sévère ou chez ceux souffrant de comorbidités (excès pondéral, diabète, prise excessive d'alcool), il est indispensable de poursuivre une surveillance hépatique. Chez les patients ayant, avant le traitement, une fibrose sévère ou une cirrhose (F3 et F4), un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire (CHC) doit être effectué. Cette stratégie est la seule qui permette de dépister des CHC accessibles à un traitement curatif [15]. Ce dépistage nécessite la réalisation d'examen échographiques qui ne sont pas toujours possibles au sein des établissements pénitentiaires et nécessitent donc des soins hors de l'établissement. La répétition de ces examens tous les six mois peut représenter une contrainte importante et est soumise à des aléas conduisant à un dépistage insuffisant chez les patients incarcérés.

Les patients guéris de leur infection peuvent être réinfectés à l'occasion de pratiques à risque en prison. Même si l'incidence de ces réinfections au cours de la détention n'est pas connue en France, les moyens pour les prévenir et les dépister doivent être mis en œuvre.

Continuité des soins pendant et après la détention

La trajectoire administrative des détenus est parfois chaotique et non prévisible par l'équipe médicale. Chaque consultation nécessite la coordination de plusieurs intervenants dans l'établissement, ce qui expose à des annulations ou des reports assez fréquents. Enfin, malgré l'obligation réglementaire de réaliser une consultation de sortie, les transferts ou les libérations peuvent intervenir à l'insu de l'équipe médicale et parfois sans être anticipés. Ces aléas peuvent rendre difficiles la prise en charge et l'initiation du traitement et conduire à des arrêts prématurés et à des échecs du traitement. La libération expose aussi à des interruptions de traitement et à des ruptures de suivi, en particulier lorsque les détenus changent de région et que la sortie n'a pas pu être anticipée et préparée. Lorsque les AAD sont initiés et que les changements de situation sont

anticipés, la PUI peut délivrer des traitements pour une durée de une à quatre semaines, selon les cas, qui seront remis au patient au moment de sa libération et pour quelques jours s'il est transféré dans un autre établissement.

Points-clés

1. Une proposition de dépistage systématique de l'infection à VHC à tous les entrants en détention est recommandée, mais ce dépistage n'est pas toujours réalisé après avoir été accepté, le plus souvent en raison de contraintes organisationnelles.
2. L'utilisation des TROD pour le dépistage en prison et l'articulation de ce dépistage avec les USMP ont fait l'objet d'expériences favorables qui plaident pour leur diffusion dans toutes les USMP.
3. Une implication et une formation des équipes des USMP en lien avec un médecin spécialiste du traitement de l'infection à VHC sont nécessaires pour prendre en charge rapidement les patients dépistés en détention.
4. La trajectoire des personnes détenues est parfois chaotique et non prévisible par l'équipe médicale et les principaux obstacles à la prise en charge relèvent de problématiques pénales et sociales qui peuvent retarder l'initiation du traitement et exposer à des arrêts prématurés et à des échecs.
5. Les traitements de l'infection virale C par les AAD sont courts et bien tolérés ; leur suivi est simple et nécessite peu d'examen complémentaires. Ce progrès fait tomber de nombreux obstacles à l'initiation et au suivi des traitements antiviraux chez les personnes détenues.
6. Les patients guéris de leur infection peuvent être réinfectés à l'occasion de pratiques à risque dont on sait qu'elles existent en prison ; les moyens de prévenir et de dépister ces réinfections doivent être mis en œuvre.
7. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose est indispensable. Il n'est toutefois pas assuré dans tous les établissements pénitentiaires et peut nécessiter de l'organiser hors de l'établissement. La répétition de ce dépistage tous les six mois peut représenter une contrainte importante et est soumis à des aléas qui exposent à un dépistage insuffisant chez les patients incarcérés.

Recommandations

1. Proposer et réaliser un dépistage de l'infection à VHC (associé à celui des infections par le VHB et le VIH) à toutes les personnes détenues lors de la consultation médicale d'entrée, se donner les moyens d'informer dans un délai rapide chaque détenu de son statut sérologique, renouveler la proposition de dépistage chez les personnes incarcérées de façon prolongée et s'assurer du rendu des résultats.
2. Permettre un accès aux TROD à toutes les USMP qui en expriment le besoin et former le personnel à leur réalisation.
3. Utiliser le temps du dépistage pour promouvoir l'éducation à la santé et à la réduction des risques par des méthodes pragmatiques et donner accès, au sein de tous les établissements, aux outils de réduction des risques (seringues, traitement de substitution aux opiacés, traitement rapide de l'infection à VHC).

4. Initier précocement les démarches nécessaires à l'ouverture des droits sociaux, en particulier pour les détenus sans prise en charge sociale à la libération.
5. Identifier dans chaque USMP un médecin spécialiste du traitement de l'infection à VHC, présent ou non au sein des USMP. Ce médecin spécialiste aura pour mission :
 - d'accompagner les médecins des USMP dans la réalisation du bilan complémentaire et son interprétation,
 - de former ces médecins à la prise en charge des hépatites C et au suivi des traitements par AAD,
 - de faciliter la présentation des fiches de RCP pour les patients qui en relèvent (les présentations se limiteront aux cas complexes ; cf. chapitre « Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C »),
 - de prescrire le traitement par les AAD et contribuer à sa mise en œuvre soit lors de consultations au sein de l'établissement pénitentiaire, soit par un soutien (téléphonique ou visioconférence) aux équipes des USMP.
6. Faire autoriser et mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique concernant les patients infectés par le VHC accessibles aux personnes en détention pour favoriser leur compréhension et leur adhésion au traitement.
7. Garantir les moyens d'assurer un dépistage échographique semestriel du carcinome hépatocellulaire chez tous les patients détenus dont l'atteinte hépatique le justifie.
8. Promouvoir de façon pragmatique les programmes de réduction des risques au sein des établissements pénitentiaires (groupes de pairs, interventions associatives...) et déployer l'ensemble des outils de réduction des risques qui sont disponibles à l'extérieur (accès aux seringues, traitement de substitution aux opiacés, traitement rapide de l'infection au VHC), dans tous les établissements.
9. Identifier les professionnels et les associations vers lesquels pourront être orientés les patients transférés ou libérés durant leur traitement ou nécessitant un suivi après guérison.
10. Pour les détenus libérés alors qu'ils sont encore sous traitement, préparer un dossier de suivi comportant une fiche de synthèse, la fiche d'une éventuelle RCP et un exemplaire de la prescription ; prévoir également la remise par la pharmacie à usage intérieur d'une ou quatre semaines de traitement, qui sera délivrée au détenu au moment de sa sortie.
11. Mettre en place une surveillance sanitaire régulière du nombre de patients détenus ayant été traités par les AAD pour une infection à VHC. Coupler cette disposition à une évaluation régulièrement actualisée de la prévalence de l'infection par le VHC en milieu pénitentiaire.

Références

1. Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valentin MA, 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 Epidemiol Hebd* 2013 ; 35-36 : 445-50.

2. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, Chemlal K, Valantin M, Serre P, *et al.* Prevacar group. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy. *Euro Surveill* 2013 ; 18 (28). doi :pii :20524.
3. Marco A, Gallego C, Caylà JA. Incidence of hepatitis C infection among prisoners by routine laboratory values during a 20-year period. *PLoS One* 2014 ; 9 : e90560.
4. Champion JK, Taylor A, Hutchinson S, Cameron S, McMenamin J, Mitchell A, *et al.* Incidence of hepatitis C virus infection and associated risk factors among Scottish prison inmates: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159 : 514-9.
5. Luciani F, Bretaña NA, Teutsch S, Amin J, Topp L, Dore GJ, *et al.* A prospective study of hepatitis C incidence in Australian prisoners. *Addiction* 2014 ; 109 : 1695-706.
6. Rémy AJ. Incidence of the hepatitis C in prison in France: results of a study by POCT. *J Liver* 2016 ; 5 (suppl) : 33.
7. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, *et al.* A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 2009 ; 9 : 113.
8. Sannier O, Verfaillie F, Lavielle D. Risk reduction and drug use in detention: study about the detainees of Liancourt Penitentiary. *Presse Med* 2012 ; 41 : e375-85.
9. Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M, Semaille C, Barbier C, Michon C, *et al.* Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. Enquête Prévacar, 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 10-11 : 131-34.
10. Michel L, Lions C, Van Malderen S, Schiltz J, Vanderplasschen W, Holm K, *et al.* Insufficient access to harm reduction measures in prisons in 5 countries (PRIDE Europe): a shared European public health concern. *BMC Public Health* 2015 ; 15 : 1093.
11. Guide méthodologique. *Prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice.* Paris : Ministère de la Justice, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2012.
12. Vergniol J, Capdepon M, El Aouadi S, Le-Port G, Gatineau-Sailliant G, Hédouin V, *et al.* *Prévalence des hépatites virales et de la fibrose hépatique chez les entrants en établissement pénitentiaire.* Paris : AFEF, 2016.
13. Hayes B, Briceno A, Asher A, Yu M, Evans JL, Hahn JA, *et al.* Preference, acceptability and implications of the rapid hepatitis C screening test among high-risk young people who inject drugs. *BMC Public Health* 2014 ; 14 : 645.
14. AFEF. *Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C.* Paris : AFEF, février 2016.
15. Costentin C, Layese R, Bourcier J, Corvi L, Petro-Sanchez V, Marcellin P, *et al.* Prospective evidence that hepatocellular carcinoma surveillance in patients with compensated cirrhosis increases the probability of curative treatment and survival taking into account lead-time bias (ANRS C012 CIRVIR cohort). CO PS 116, EASL 2016. *J Hepatol* 2016 ; 64 (suppl) : S183-212.

4

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes migrantes et étrangères infectées par le virus de l'hépatite C

Déterminants sociaux de la santé et immigration

Le terme « migrants » désigne un ensemble très diversifié de personnes ayant en commun des antécédents de déplacement. Il inclut notamment les immigrés (ayant acquis ou non la nationalité française) et les étrangers (nés ou non en France) [1]. Leur statut en France est lui-même hétérogène (demandeurs d'asile, réfugiés, populations roms, personnes en situation régulière ou non), de même que leur lieu de vie (foyers, bidonvilles, logements individuels, etc.). On peut y associer les « gens du voyage », personnes de nationalité française vivant en résidences mobiles, souvent éloignées de la prévention, voire du soin [2].

En 2014, le rapport sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [3] rappelait la vulnérabilité sociale d'une grande partie de ces populations et les discriminations sanitaires dont elles sont l'objet. Cette vulnérabilité est particulièrement importante chez ces dernières (pauvreté, défaut de logement, absence ou précarité de l'emploi, exclusion plus ou moins importante de la vie sociale, etc.). La vulnérabilité est identifiée indirectement à travers l'octroi d'une couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) ou d'une aide médicale de l'État (AME) et est souvent associée à un risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Elle peut enfin être majorée par la présence d'autres facteurs de risque d'infection virale C (usage de drogues, relations sexuelles entre hommes, etc.).

Une partie des personnes migrantes est issue de pays de forte endémie pour le VHC. Selon une estimation récente, réalisée entre 1990 et 2013 [4], les décès attribués à l'infection par le VHC sont particulièrement nombreux en Europe de l'Est, au Moyen-Orient, en Amérique et au Maghreb. La « charge »¹ liée au VHC la plus élevée se situe

1. Encore appelée « fardeau d'une affection donnée (*disease adjusted life years*, DALY) ». Il s'agit d'un indice de l'état de santé, utilisé en épidémiologie, qui combine la mortalité et les incapacités liées à cette affection.

dans certains pays d'Asie (Afghanistan, Myanmar, Kirgizistan et Mongolie) et d'Afrique (Cameroun, Égypte, Guinée-Conakry et Mali) et cette situation continue de s'aggraver. Certaines études [5, 6] rapportent des taux d'infection par le VHC chez les populations migrantes en Europe supérieurs à ceux observés dans les pays d'origine ; cela est en faveur d'un risque d'exposition significatif après l'immigration. En France, y compris dans les territoires d'outre-mer, la prévalence de l'infection chronique par le VHC est mal connue chez les populations migrantes et étrangères. Elle est estimée à environ 50 000 personnes pour les seuls ressortissants des pays tiers, avec de grandes disparités selon les pays d'origine [1]. En métropole, la prévalence de l'infection chronique par le VHC chez les personnes étrangères nées à l'étranger est estimée à environ 1 % (soit 36 000 à 70 000 personnes [7] d'après les prévalences dans les pays d'origine rapportées aux populations étrangères vivant en France) et 1,5 % d'après la recherche de l'ARN du VHC en Île-de-France au décours d'un bilan de santé chez des personnes migrantes et étrangères [1].

Par ailleurs, la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VHC est faible chez un grand nombre de personnes migrantes vivant en France, en particulier celles en situation de vulnérabilité : 39 % parmi les personnes trouvées VHC positives avant un bilan au centre de santé du Comede [1], 23 % parmi les personnes (quel que soit leur statut VHC) accueillies dans les centres de Médecins du Monde [8]. D'autres études [9, 10] soulignent aussi la moindre connaissance des hépatites, notamment de l'hépatite C, et des dispositifs de dépistage, par les populations en situation de précarité sociale et administrative.

En complément des données du rapport de recommandations 2014 [3], il convient d'insister ici sur :

- l'importance particulière du dépistage pour ces populations, chez lesquelles l'infection par le VHC est mal connue ;
- les difficultés d'entrer dans une démarche de soins, compte tenu des obstacles sociaux ;
- la nécessité de ne pas cloisonner les approches par population, mais de prendre en compte l'ensemble des conditions et modes de vie ;
- l'intérêt du travail en réseau avec les multiples dispositifs spécialisés concernant les usagers de drogues, les détenus, les migrants, les étrangers... ;
- l'importance de politiques de santé plus accueillantes et de dispositifs d'intégration dans le soin pour les migrants et étrangers vivant en France [11].

Accès aux soins et protection maladie : droits, dispositifs et obstacles aux soins

Plusieurs difficultés limitent l'accès aux soins des migrants et étrangers : (a) une protection maladie difficile à obtenir dans un système complexe, (b) des restrictions de soins pour les personnes démunies et sans protection maladie, (c) des refus et retards de soins et (d) une communication linguistique difficile dans l'ensemble des structures de santé.

Une protection maladie difficile à obtenir dans un système complexe

Les traités internationaux ratifiés par la France garantissent le droit à la santé pour tous. Selon les dispositions législatives et la déontologie médicale, toute personne, quelles que soient sa nationalité et ses ressources, doit pouvoir accéder à la prévention et recevoir les soins nécessaires dans l'ensemble des services de santé. En pratique, seule une protection de base assortie d'une couverture complémentaire permet la continuité des soins.

Toute personne, française ou étrangère, résidant en France depuis trois mois révolus a droit à une protection maladie.

Les principales conditions requises pour obtenir une protection maladie figurent dans le *Tableau 1*.

- L'Assurance maladie est obligatoire et accessible aux français et aux étrangers résidant en France de manière stable et régulière. Il n'y a pas de rétroactivité de couverture, sauf si une demande de CMU-C a été faite simultanément.

- La CMU-C est une protection maladie complémentaire gratuite, sous condition de ressources. Le professionnel médical, social ou administratif peut demander par lettre une admission immédiate, si le délai d'instruction peut avoir des conséquences sur l'état de santé de la personne. La rétroactivité de couverture des soins en ville ou en établissement de santé est de deux mois.

- L'AME est une protection maladie sous condition de ressource, réservée aux étrangers résidant habituellement en France et en séjour irrégulier. Seul un médecin peut demander par lettre une instruction prioritaire, si le délai d'instruction peut avoir des conséquences sur l'état de santé de la personne. La rétroactivité de couverture est d'un mois.

- Le dispositif des soins urgents et vitaux (DSUV) permet le règlement à l'hôpital des soins nécessaires engagés pour un étranger nouvellement arrivé en France, sauf pendant la période de validité du visa. Il doit être mis en œuvre dès que l'état de santé de la personne le requiert, si cette personne ne remplit pas les conditions de séjour de trois mois ou si ses ressources dépassent le plafond d'accès à l'AME.

Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) permettent en principe le financement des soins nécessaires pour toute personne démunie, notamment à défaut de DSUV. Les soins concernés, y compris la prévention, doivent prendre en compte d'éventuelles pertes de chances en termes d'espérance de vie sans incapacité et pas seulement les soins d'urgence vitale.

Toutefois, la protection sociale vis-à-vis du risque maladie est complexe pour les étrangers du fait de quatre facteurs :

- l'existence du double système (AME pour les personnes étrangères en situation irrégulière et Assurance maladie pour les autres),
- une organisation interne des caisses (accueil du public, aide à la constitution des dossiers et traçabilité des demandes, interprétariat) inadaptée aux problématiques d'accès aux droits des personnes précaires,
- le manque de transparence réglementaire des caisses,
- des erreurs de droits dans l'application de la réglementation.

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 ou de l'AME) et DSUV peuvent être mal connues.

Tableau 1. Principales conditions requises pour obtenir une protection maladie en 2016.

Types de protection maladie	Conditions requises	Ancienneté de présence en France (d'au moins trois mois)	Régularité du séjour	Niveau de ressources (contrôlé chaque année)
Assurance maladie :				
	Sur critères professionnels	Non	Oui	Non
	Sur critère de résidence	Oui*	Oui	Non
	CMU-C	Oui*	Oui	Oui
	AME	Oui*	Non	Oui
	DSUV	Non	Non	Non

* La condition de présence de trois mois en France n'est pas requise pour les mineurs, les étudiants, les demandeurs d'asile et les membres de la famille rejoignant un assuré.

Des restrictions de soins pour les personnes démunies et sans protection maladie

Malgré l'existence des PASS et des établissements de santé assurant une mission de service public hospitalier, qui garantissent l'accès à des soins de qualité aux personnes en situation précaire ou dépourvues de protection maladie, des disparités sont observées, en fonction des statuts et de l'hétérogénéité des pratiques [1, 12].

De plus, le dispositif PASS est mal connu des usagers, mais aussi des professionnels de santé et des travailleurs sociaux.

Cette disparité de pratique porte aussi sur les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), jusqu'à présent obligatoires pour accéder aux traitements antiviraux à action directe (AAD) anti-VHC, lorsque des critères non médicaux entrent en ligne de compte pour certaines populations (solvabilité du patient par un dispositif de protection maladie).

En outre, l'articulation difficile entre les soins de premier recours et les soins spécialisés dans la prise en charge des hépatites complique encore l'accès aux traitements des populations éloignées du soin et de la prévention.

Des refus et retards de soins

Le prix très élevé des AAD peut entraîner un retard ou un refus de soins pour certaines populations considérées comme marginalisées. Un collectif interassociatif² a mis en place un observatoire des obstacles dans l'accès aux soins des personnes infectées par le VHC ou par le virus de l'hépatite B (VHB), afin de lutter contre les discriminations.

Certaines situations ont été documentées et ont permis une évolution des pratiques : mise en place d'un référentiel pour accueillir les patients sans discrimination, accessibilité à un service d'interprétariat par téléphone et parfois sur place, développement de l'éducation thérapeutique, prise en charge des patients vivant à la rue ou dans des conditions difficiles.

2. Aides, CHV, Ciss, Comede, Fédération addiction, MDM, SOS hépatites, Trt5.

Des difficultés de communication linguistique dans l'ensemble des structures de santé

Selon l'article L. 1111-4 du Code de la santé publique : « Aucun acte médical, ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne ».

Pour assurer l'égalité d'accès aux soins, toute personne ne parlant pas ou ne comprenant pas bien le français et soignée en France, devrait pouvoir bénéficier d'un interprétariat médicosocial professionnel.

Selon une enquête réalisée en 2012 [13], le recours aux services d'interprétariat professionnel lors de la consultation hospitalière n'a été identifié que dans 3 cas sur 154 (2 %). Les consultations se sont le plus souvent déroulées en français avec le seul médecin, sans recours à une tierce personne. Après information de la possibilité de recours à l'interprétariat, 48 % des patients ont déclaré qu'ils auraient préféré pouvoir disposer de cette aide si cela leur avait été proposé. Cette préférence était également exprimée par les patients qui étaient accompagnées par un proche ayant assuré la traduction.

Droit au séjour pour raison médicale et protection contre l'éloignement

Droit au séjour pour raison médicale

Avant d'envisager une régularisation pour raison médicale d'un étranger en situation administrative irrégulière et atteint d'une affection grave, d'autres possibilités d'admission au séjour qui correspondent mieux à la personne doivent être envisagées [14]. La vie privée et familiale de la personne et sa situation globale doivent ainsi être prises en compte avant de prendre en charge la maladie.

Le dispositif légal visant à garantir la continuité des soins pour les patients étrangers exposés à un défaut de prise en charge entraînant des conséquences « d'une exceptionnelle gravité » a été modifié par la loi immigration du 7 mars 2016. C'est bien la possibilité d'un traitement effectif qui doit être appréciée et non sa simple disponibilité dans le pays d'origine. L'avis médical sur le dossier du demandeur relevant de la procédure « étranger malade » sera transféré au 1^{er} janvier 2017 de l'Agence régionale de santé (ARS) au service médical de l'Office français de l'immigration et de l'intégration (OFII). L'article L. 313-11 11° du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile (CESEDA) prévoit en outre qu'un rapport d'activité annuel soit présenté au parlement [15].

L'accès effectif à un suivi médical pour certaines pathologies, comme les hépatites virales, ou, le cas échéant, à un traitement de substitution aux opiacées (TSO) doit être pris en compte, outre la possibilité d'accès au traitement spécifique. Les instructions du ministère chargé de la santé indiquent que les moyens nécessaires à un suivi efficace et adapté ne sont habituellement pas accessibles dans l'ensemble des pays en développement [3]. Certains pays à revenus intermédiaires ont des programmes de lutte contre l'infection par le VHC, en général limités dans le temps et ne couvrant pas toujours l'ensemble des personnes infectées (exclusion des usagers de drogues, par exemple).

Une régularisation pour raison médicale peut être justifiée chez les usagers de drogues³ et ne pouvant effectivement bénéficier dans leur pays d'origine d'un TSO et de la prise en charge globale et médicale nécessaire.

Ainsi, le médecin de l'OFII chargé du rapport médical confidentiel devra apprécier l'offre de soins et les caractéristiques du système de santé du pays d'origine pour la durée du traitement et du suivi nécessaire. Chez une personne infectée par le VHC qui ne pourra pas effectivement bénéficier dans son pays du traitement approprié, deux situations sont à considérer :

- la personne présente une infection par le VHC sans complication, fibrose significative ou comorbidité : une régularisation est justifiée pendant la seule durée du traitement anti-VHC, jusqu'à la preuve d'une guérison virologique ;
- la personne présente des complications et/ou une fibrose hépatique sévère et/ou des comorbidités, qui ont pu apparaître au décours du traitement antiviral avec « des conséquences d'une exceptionnelle gravité » ; elle nécessite un suivi au-delà de la guérison virologique et, le cas échéant, un traitement approprié ; il peut s'agir, par exemple, de la survenue d'un carcinome hépatocellulaire ou du risque de sa survenue après la fin du traitement antiviral : une régularisation pour raison médicale est alors justifiée, souvent sans pouvoir prévoir la durée du suivi et du traitement.

Protection contre l'éloignement⁴

Dans les centres de rétention administrative (CRA), certaines personnes étrangères peuvent être infectées par le VHC et nécessiter des soins et un suivi médical. L'unité médicale du CRA (UMCRA) doit alors rédiger un rapport médical à l'intention du médecin de l'OFII afin de permettre la libération du centre de rétention et la mise en œuvre des soins.

Les compétences respectives et les délais de saisie et de réponse des différents acteurs (qu'il s'agisse des services de police des centres, des associations en charge de conseil juridique en rétention, des médecins de l'UMCRA et de l'OFII), de même que les circuits entre eux, restent à clarifier. Le flou actuel peut être à l'origine d'un retard au soin, voire d'un éloignement, préjudiciables à la santé des personnes.

Dispositifs facilitant l'accès aux soins et à la prévention

Participation des usagers à la définition et la mise en œuvre des projets

La démocratie sanitaire implique la participation des usagers du système de santé, avec le concours des médiateurs de santé et des patients experts, mais aussi la constitution de comités d'usagers autour d'un lieu de soin, d'un service hospitalier ou d'un lieu de vie.

3. Recommandé en 2012 par la commission « addictions », dans une note du groupe « Traitement de substitution aux opiacés », rédigée à la demande de la Direction générale de la santé (version du 25 juin 2012).

4. Le terme « éloignement » a trait dans ce contexte aux décisions et exécutions administratives ou pénales contraignant un étranger à quitter le territoire français. Les étrangers gravement malades sont protégés contre le prononcé ou l'exécution d'une mesure d'éloignement selon les mêmes critères médicaux qu'en matière de droit au séjour pour raison médicale.

S'agissant des personnes migrantes et étrangères, leur grande diversité implique une telle participation qui favorise grandement l'adaptation des mesures, leur acceptabilité et donc leur appropriation par les intéressés. L'intervention du public concerné, par exemple dans l'élaboration et l'évaluation d'un document informatif sur la prévention, revêt un grand intérêt. Cela est encore plus important pour concevoir et mettre en place un dispositif d'intervention. Il est essentiel de préciser dès le départ le type de participation qui s'élabore pour que les enjeux entre soignants et soignés, porteurs de projets et usagers soient clarifiés.

Cette participation permet aux personnes concernées un plus grand contrôle sur les décisions et les actions affectant leur santé, à travers le renforcement de leurs capacités (*empowerment*) dans un contexte de changement social. Elle facilite aussi leur inscription dans un projet de soin global, associant prévention, traitement et accompagnement tout au long de leur parcours de santé.

L'article 92 de la loi n° 2016-41 portant sur la modernisation de notre système de santé [16] permet de développer des projets qui répondent à cette préoccupation.

Facilitation de l'accès aux soins et à la prévention

La loi n° 2016-41 portant sur la modernisation de notre système de santé [16] vise « à améliorer l'accès aux droits, à la prévention et aux soins des personnes éloignées des systèmes de prévention et de soins, en prenant en compte leurs spécificités » (article 90) par la médiation et l'interprétariat professionnel.

Des référentiels correspondant de compétences, de formation et de bonnes pratiques, situant les acteurs concernés dans le parcours de soins en question, ainsi que les modalités d'accès aux dispositifs de médiation sanitaire et d'interprétariat linguistique, seront élaborés par la Haute autorité de santé (HAS).

Avec la décision récente de la ministre chargée de la santé en faveur du traitement universel de l'hépatite C, l'accès aux AAD de l'ensemble des personnes migrantes et étrangères infectées par le VHC permettra à la fois de guérir ces personnes de leur infection, en garantissant une équité d'accès au traitement, et de participer au contrôle de l'hépatite C. Pour atteindre ces objectifs, il conviendra d'être vigilant sur la consolidation des dispositifs facilitant l'accès aux soins et à la prévention.

Médiation sanitaire

La même loi, dans son article 90 [16], reconnaît la médiation sanitaire comme un outil d'amélioration de l'accès aux droits, à la prévention et aux soins. Les acteurs de la médiation sanitaire peuvent être sollicités en prévention, pour « aller vers » les personnes les plus éloignées du système de santé, y compris dans les lieux de vie des personnes, mais également pour la prise en charge des personnes malades, afin de développer un lien de confiance et faciliter la compréhension entre le soignant et le soigné. Le retentissement favorable de la médiation sanitaire a été démontré [3].

Interprétariat

Alors que l'interprétariat professionnel dans le contexte de soins est reconnu par la loi, les ressources dont disposent les établissements de santé et les autres structures sanitaires et sociales sont insuffisantes. En outre, les dispositifs permettant de recourir à un interprète, par téléphone ou physiquement présent, ne sont pas assez connus de

nombreux professionnels. L'intérêt d'une mutualisation de l'interprétariat entre consultants dans des lieux de soins, par exemple, a déjà été démontré par les associations qui y font appel. L'interprétariat médical et social fait l'objet d'une charte [3].

Déplacement sur les lieux de vie : aller vers (outreach)

L'éloignement des lieux de soins des personnes malades peut mettre en échec les stratégies des soignants et conduire au renoncement aux soins ou à des opportunités manquées de dépistage. S'agissant des soins, les équipes mobiles d'accompagnement des appartements de coordination thérapeutique (ACT) intervenant à domicile, dans la rue ou dans d'autres lieux d'hébergement sont expérimentées dans certains territoires métropolitains, comme en Normandie [17]. Elles favorisent l'accès aux droits sociaux et aux soins et permettent d'informer la personne, de mobiliser les partenaires en fonction des besoins, d'assurer le lien par des contacts réguliers et des rencontres pluridisciplinaires, de coordonner les actions (par exemple, éviter l'expulsion de personnes malades et favoriser les soins de celles sans hébergement) et d'éviter les hospitalisations répétées, sources de désinsertion et de surcoûts. Ces expérimentations ont été l'objet d'évaluations favorables [17]. Cela devrait conduire à leur extension.

S'agissant du dépistage, le développement des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et des prélèvements sur buvard, combinant plusieurs recherches (VIH, VHB, VHC), le dépistage d'autres maladies infectieuses (autres infections sexuellement transmissibles, tuberculose) et d'autres affections comme le diabète, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance rénale, ainsi que l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique aident à l'entrée dans la prévention et les soins des populations socialement vulnérables et des personnes migrantes et étrangères, sans occulter les gens du voyage. Ces outils doivent être différenciés selon les publics et construits avec eux.

Le regroupement de certains dépistages dans une unité de lieu et de temps de type « guichet unique » (stratégie « *one stop shop* ») [18] a été proposé dans cette même logique. Des « journées santé » sont coordonnées à Rennes depuis 2014 par le Réseau Louis Guilloux avec différents professionnels sanitaires et médicosociaux. Elles proposent une offre de soins globale et gratuite, adaptée à la population cible et préparée avec les bénéficiaires. Ces journées sont délocalisées dans des accueils de jour ou des centres d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS). Elles proposent de multiples interventions, dont le dépistage de l'infection à VHC, permettant un rattrapage des occasions manquées de dépistage, améliorant la prévention primaire, décloisonnant les professions et les disciplines et réintégrant les personnes dans un parcours de santé [19].

Le dépistage de l'infection à VHC, comme celui d'autres infections, ne doit pas être imposé au public migrant et étranger pour des raisons éthiques de respect des personnes et de leur autonomie. En outre, une telle obligation est contre-productive pour le soin et la prévention.

À ce titre, l'article 1 de l'arrêté du 11 janvier 2006 (version consolidée le 26 juillet 2016), relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France, selon lequel l'examen médical proposé par l'OFII remplit une fonction de « contrôle et de prévention », doit être modifié, car l'article 100 du code de déontologie médicale (R. 4127-1 du Code de la santé publique) énonce qu'« un médecin exerçant la médecine de contrôle ne peut être, à la fois médecin de prévention ou, sauf urgence, médecin traitant d'une même personne ».

Nécessité de conditions de vie décentes

La prise prolongée d'un traitement complexe lors de la survenue de complications est incompatible avec la recherche quotidienne d'un hébergement d'urgence. En revanche, les traitements par AAD, qui sont de courte durée, facilitent l'observance.

Les ACT [20] sont particulièrement adaptés pour réintégrer dans le droit commun et les soins « ordinaires » les personnes atteintes d'hépatite C, sans solution d'hébergement ou de logement, en situation de grande précarité, en séjour irrégulier pour les étrangers, éloignées du système de santé, qui combinent souvent des situations d'addiction, des problématiques de santé mentale et de rupture de droits sociaux. Actuellement, les 2 000 places d'ACT sur le territoire ne peuvent répondre à l'ensemble des besoins. Un résident sur quatre hébergé dans ces appartements est atteint d'une hépatite (à VHC en majorité), mais leur accès est très limité (toutes pathologies confondues) ; la part des demandes satisfaites est seulement 3,3 % en Île-de-France, 19,3 % dans les autres régions de l'hexagone et 51,8 % en outre-mer [20]. Les bilans annuels de la Fédération nationale d'hébergements VIH et autres pathologies estiment le besoin supplémentaire à au moins 300 places par an. La domiciliation des personnes sans domicile fixe est fondamentale pour bénéficier de l'AME ou des droits à l'Assurance maladie. Or, l'accès à la « domiciliation de droit commun » par le biais des centres communaux d'action sociale (CCAS) reste difficile et minoritaire. Le décret n° 2016-632 du 19 mai 2016 d'application de la loi Alur [21], en élargissant la notion de lien avec la commune à celle de lieu de séjour, donc de présence de fait sur le territoire de la commune au moment de la demande, devrait améliorer l'accès à la domiciliation des personnes et, par conséquent, leur accès à la santé.

Outre les recommandations générales incluses dans le rapport 2014 [3], il convient de rappeler la nécessité de renforcer l'équité d'accès aux soins, à la prévention et aux droits des personnes migrantes et étrangères, en luttant contre les préjugés et les discriminations. La France doit également poursuivre son engagement de solidarité internationale, en facilitant l'accès aux soins et à la prévention sur les différents espaces de la migration, en France et dans les pays en difficulté pour lutter contre l'hépatite C.

Points-clés

1. Bien que les données épidémiologiques doivent être précisées, la population migrante et étrangère est particulièrement concernée par les infections chroniques par le VHC, tout en méconnaissant le plus souvent son statut sérologique.
2. Être né dans un pays à forte endémie d'infection par le VHC et bénéficier de la CMU-C ou de l'AME sont des facteurs de risque de l'infection par le VHC, qui doivent déboucher sur une proposition de dépistage à titre individuel et des actions de prévention à titre collectif, y compris chez des personnes vivant en France depuis plusieurs années.
3. Des difficultés d'accès aux soins des populations migrantes, ainsi que les retards et refus de soins en lien avec le prix des nouveaux antiviraux à action directe et sans aucune justification médicale, ont été rapportés. Cela renforce la nécessité, d'une part, de mieux diffuser l'information sur la protection maladie et les dispositifs comme les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) et, d'autre part, d'améliorer la formation initiale et continue dans le domaine de la déontologie professionnelle.

4. Avec la décision récente de la ministre des Affaires sociales et de la Santé de l'accès universel au traitement de l'hépatite C, cet accès aux antiviraux à action directe de l'ensemble des personnes migrantes et étrangères infectées par le VHC permettra à la fois de guérir ces personnes de leur infection, en garantissant une équité d'accès au traitement, et de participer au contrôle de l'endémie de l'hépatite C.
5. Les réunions de concertation pluridisciplinaire ne devraient plus être une obligation préalable au traitement par les antiviraux à action directe. Elles devront être réservées aux cas complexes. Cela facilitera la prescription et la délivrance des traitements par des médecins travaillant en réseau avec les services experts, le tissu associatif, les centres de santé, au plus près des populations migrantes vulnérables.
6. La nouvelle loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 est une opportunité pour mettre en place un dispositif national d'interprétariat professionnel accessible aux équipes socio-sanitaires. Cette loi permet l'inscription dans le soin des personnes allophones et l'accompagnement nécessaire.
7. La médiation sanitaire est désormais inscrite dans la loi du 26 janvier 2016. C'est un outil d'amélioration de l'accès aux droits, à la prévention et aux soins pour les populations éloignées du système de santé. Cet outil permet aussi de construire avec l'ensemble des acteurs, y compris les patients, des projets de santé d'« aller vers » et cela depuis la prévention et le dépistage à travers les TROD combinés et le dépistage d'autres affections, jusqu'aux partenariats avec des structures de santé et de traitement de l'infection virale C.
8. Concernant les personnes ayant une infection chronique par le VHC sans ressource ou hébergement, y compris celles initialement en situation administrative irrégulière, les appartements de coordination thérapeutique (ACT) sont particulièrement indiqués. Une augmentation de leur capacité est à mettre en œuvre.
9. La domiciliation administrative des personnes sans domicile fixe est un préalable pour l'ensemble des droits. La mise en œuvre effective de la notion d'un « lien avec la commune », donc de présence de fait sur le territoire de la commune au moment de la demande, doit être facilitée et contrôlée par les autorités en charge.
10. La régularisation pour raison médicale a pour objectif de garantir la continuité des soins des patients étrangers, notamment ceux infectés par le VHC, exposés à un défaut de prise en charge dans leur pays d'origine, entraînant des conséquences « d'une exceptionnelle gravité ». Il y a lieu de distinguer la régularisation pendant le traitement anti-VHC et son suivi, pour affirmer la guérison virologique chez les personnes sans complication, fibrose significative ou comorbidité, de la régularisation sans durée de traitement et de suivi prévisibles à cause de complications, fibrose hépatique sévère ou comorbidités.
11. Dans les centres de rétention administrative et en détention, le risque d'éloignement des personnes étrangères infectées par le VHC et qui pourraient bénéficier des soins, nécessite un texte réglementaire pour clarifier le circuit de soins, les délais de prise en charge et les compétences des différents acteurs.
12. Une documentation des difficultés d'accès aux soins chez les populations migrantes et étrangères est particulièrement indiquée, associée à l'évaluation des projets d'expérimentation pour améliorer la prévention, le dépistage et l'accès aux soins au plus près des lieux de vie.

Recommandations

Prévention (incluant le dépistage)

1. Réaliser chez les personnes migrantes et étrangères le dépistage des hépatites virales B et C, de l'infection à VIH et des autres IST, mais aussi de la tuberculose pulmonaire, du diabète, de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance rénale, etc. Ces dépistages seront réalisés dans une unité de temps et de lieu (stratégie dite de « guichet unique »), financièrement accessible pour le public (sans avance de frais chez les personnes ayant une protection maladie et gratuitement chez les autres). Cela permettra de lutter contre les occasions manquées :
 - de dépistage, notamment chez les personnes les plus éloignées des structures sanitaires classiques, compte tenu de la proportion élevée de personnes ne connaissant pas leur statut sérologique et des avancées thérapeutiques majeures dans le traitement de l'infection par le VHC ;
 - de rattrapage vaccinal, contre l'hépatite B en particulier.
2. Construire les projets d'« aller vers » avec les populations concernées, les patients experts et les médiateurs de santé ; développer et démultiplier à la hauteur des besoins les outils de prévention à travers une approche communautaire, mobilisant la médiation sanitaire et facilitant l'entrée dans les dispositifs d'accompagnement, de prévention et de soins, à partir d'une cartographie sanitaire et sociale.
3. Mettre en place un dispositif public d'interprétariat médicosocial professionnel accessible à l'ensemble des professionnels, y compris ceux de la protection maladie, et lui attribuer un financement pérenne.
4. Former le personnel administratif et social sur l'importance de l'interprétariat, sur les droits sociaux, en particulier sur la protection maladie, et sur la non discrimination.
5. Faire évoluer le cadre des ACT à travers une coordination médicale, psychologique et sociale nationale et une approche centrée sur le projet des personnes pour améliorer la réalisation et le suivi des soins des personnes à la rue et en domicile précaire. Développer les capacités d'hébergement des ACT en créant au moins 300 places chaque année.

Accès effectif aux droits

6. Mettre en œuvre la domiciliation administrative prévue pour les personnes sans domicile fixe dans tous les centres communaux d'action sociale (CCAS) et centres intercommunaux d'action sociale (CIAS) et en évaluer les résultats.
7. Renforcer le dispositif des PASS. Rappeler à travers des instructions ministérielles et des formations sur la base de situations concrètes, la prééminence des critères médicaux pour le fonctionnement des PASS sur ceux socio-administratifs ou économiques, dans les décisions d'hospitalisation et de choix stratégiques diagnostiques et thérapeutiques. En faire la promotion auprès de tous les acteurs médicaux (dont les médecins libéraux) et sociaux.
8. Concernant la procédure « étrangers malades » :
 - actualiser pour les personnes infectées par le VHC, l'instruction ministérielle n° DGS/MC1/RI2/2011/417 du 10 novembre 2011, relative aux recommandations pour émettre les avis médicaux concernant les étrangers malades atteints de pathologies graves ;

- clarifier la procédure en centre de rétention administrative et en milieu carcéral, par voie réglementaire.

Accès effectif aux soins

9. Documenter les retards et refus de soins pour les personnes infectées par le VHC et les besoins des personnes qui nécessitent un suivi et un hébergement à moyen et long termes, y compris sur le plan des soins palliatifs.
10. Pérenniser les projets reconnus et développer de nouveaux projets d'expérimentation, pour améliorer la prévention et le dépistage des populations migrantes et étrangères.

Références

1. Comede. *La santé des exilés. Rapport Comede 2015*. Paris : Comede, 2016.
2. Derache H. *Appui à la définition d'une stratégie interministérielle renouvelée concernant la situation des gens du voyage*. Rapport au premier ministre, juillet 2013.
3. Dhumeaux D (sous la direction de). *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C*. Rapport de recommandations 2014. Sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris : Éditions EDK/EDP Sciences, 2014. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf (cf. chapitre « Soins et accompagnement des personnes en situation de vulnérabilité »).
4. Stanaway JD, Flaxmann AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, *et al.* The global burden of hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016. pii: S0140-6736(16)30579-7. doi : 10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
5. Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, *et al.* The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries. *J Viral Hepat* 2013 ; 20 : 1-20.
6. Carballo M, Cody R, Kelly M, Hatzakis A. *Migration, hepatitis C, in viral hepatitis*, 4th ed. In : Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ, eds. Oxford, UK : John Wiley and Sons Ltd, 2013.
7. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 13-14 : 224-9.
8. Pauti MD, Tomasino A, Mari C, Mathieu C, Kartner A, Idrissu C, *et al.* Limiter les opportunités manquées de dépistage des hépatites B et C chez les migrants en situation de précarité : le programme de médecins du monde en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 13-14 : 230-36.
9. Sahajian F, Voirin N, Vanhems P, Fabry J. Connaissances des populations précaires à propos des hépatites virales B et C. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005 ; 53 : 25-42.
10. Ter Lydié N, Beltzer N, Fénies K, Halfen S, Lert F, Le Vu S. *Les populations africaines d'Île-de-France face au VIH/sida : connaissances, attitudes, croyances et comportements*. Saint-Denis : INPES, 2007.
11. Carballo M, Maclean EC, Gudumac I, Van Damme P. Hepatitis C and migration: a public health challenge. *J Fam Med* 2016 ; 3 : 1065. https://icmhd.ch/wp-content/uploads/2016/07/Hepatitis-C-and-Migration_Journal-of-Family-Medicine_2016.pdf
12. Médecins du monde. Rapport d'activités 2010. État des lieux des PASS dans 23 villes où MDM est présent. Août 2010. https://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/MdM_Etat_des_lieux_de_PASS_2010.pdf

13. Direction générale de la santé (DGS). Ministère des Affaires sociales et de la Santé. *Usage et opportunité du recours à l'interprétariat professionnel dans le domaine de la santé*. 2016 : 12 p.
http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_rapport_interpretariat_professionnel_sante-3pdf
14. Comede. *Migrants/étrangers en situation précaire. Soins et accompagnement. Guide pratique pour les professionnels*, 2015. Direction Générale de la Santé et INPES, 2106.
15. <http://www.immigration.interieur.gouv.fr/Immigration/Loi-du-7-mars-2016-relative-au-droit-des-etrangers-en-France>
16. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Version consolidée au 20 juillet 2016.
<http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-discussion/projet-loi-relatif-sante.html>
17. Agence des nouvelles solidarités actives, DGCS. *Comment mieux prendre en charge la santé des personnes sans domicile ?* Les contributions, n° 18, mai 2016, 56-59.
18. Steiner RJ, Aquino G, Fenton KA. Enhancing HIV/AIDS, viral hepatitis, sexually transmitted disease, and tuberculosis prevention in the United States through program collaboration and service integration: the case for broader implementation. *Sex Transm Dis* 2013 ; 40 : 663-8.
19. Réseau Louis Guilloux. Rapport d'activité 2015. <http://www.reseauvillehopital35.org/rapport-activit>
20. FNH-VIH et autres pathologies. *Bilan annuel des ACT* 2013-2014, 18.
21. Décret n° 2016-632 du 19 mai 2016 relatif au lien avec la commune pour la domiciliation. JORF n° 0117 du 21 mai 2016 texte n° 16. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/5/19/AFSA1509281D/jo>

5

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine

Données épidémiologiques

D'après un récent rapport de la cohorte EuroSIDA [1], les risques de contracter une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH) ont augmenté de 4 % par an entre 2002 et 2013, cet accroissement de l'incidence étant principalement lié à la survenue de cas chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH). Dans la cohorte VIH suisse [2], les taux d'incidence de l'infection par le VHC chez les HSH ont été multipliés par 18 de 1998 à 2011 et des études épidémiologiques ont montré que les nouveaux foyers épidémiques d'infection à VHC sexuellement transmissibles concernent essentiellement les HSH infectés par le VIH.

Un nombre restreint de patients à risque élevé de transmission est à l'origine de la plupart des nouveaux cas d'hépatite C aiguë [3]. Des agrégats d'infections par le VHC ont ainsi été rapportés [4], en rapport avec des activités sexuelles très traumatisantes (*fist-fucking*), éventuellement associées à l'usage de nouveaux produits de synthèse (Chemsex) ou à l'injection par voie intraveineuse de produits comme la méphédrone et ses dérivés (*slam*). L'incidence des hépatites C aiguës est sans doute sous-évaluée, du fait d'un dépistage non optimal et d'une définition trop restrictive de l'hépatite aiguë. [5]. Une autre caractéristique des infections à VHC transmises sexuellement est l'émergence d'épidémies d'infections sexuellement transmissibles (IST) concomitantes dans la même communauté. Les taux de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH sont de 11 à 32 % selon les séries [2, 6] et ils sont plus faibles qu'en l'absence d'infection par le VIH [7].

Au cours de ces dernières années en France, la prévalence des infections chroniques à VHC a augmenté de 4 à 6 % chez les HSH vivant avec le VIH, alors qu'elle a diminué de 93 à 87 % chez les usagers de drogues par voie injectable (UDI) vivant avec le VIH sous l'effet des politiques de réduction des risques [8]. Il en résulte une diminution de

la proportion globale de patients VIH ayant une infection à VHC (de 22-24 % à 16-18 %) [8]. La fiabilité de ces données est renforcée par le fait qu'actuellement quasiment toutes les PVVIH ont été dépistées pour le VHC.

Malgré les progrès dans le traitement antirétroviral, l'atteinte du foie demeure une cause importante de mortalité chez les PVVIH. Une étude observationnelle a identifié les tendances et causes de mortalité chez ces personnes entre 1999 et 2011 [9]. Le taux de mortalité a baissé dès 1999-2000 et la survenue de décès en relation avec une maladie hépatique a diminué de plus de 50 %. Cependant, sur 3 909 personnes décédées au cours de la période d'étude, 13 % des décès étaient attribuables à une atteinte hépatique, dont 87 % dus à une hépatite virale C, soulignant la nécessité de traiter efficacement toutes les PVVIH co-infectées par le VHC par les antiviraux à action directe (AAD).

Au total, les caractéristiques épidémiologiques de la co-infection par le VIH et par le VHC ont changé. L'accès généralisé aux traitements par AAD et la baisse de prévalence de cette co-infection paraissent rassurants, mais ils cachent des problèmes émergents : (a) le déficit du codépistage du VIH et du VHC dans les populations migrantes et chez les HSH, (b) les taux élevés de recontamination virale C après un traitement par AAD efficace, observés en Europe dans la population des HSH infectés par le VIH (cf. *infra*) et (c) le déficit d'outils de réduction des risques car la diversité des pratiques et des nouveaux produits de synthèse utilisés comme drogue (plus de 350), leur vitesse de renouvellement et le contexte sexuel peuvent rendre rapidement obsolètes les schémas de réduction des risques ; de nouvelles stratégies doivent en permanence être imaginées.

La montée en puissance des centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) et des consultations de prophylaxie pré-exposition VIH (PrEP) doit conduire à revoir l'approche de santé sexuelle, en incluant le risque sexuel lié au VHC dans les pratiques de dépistage et de prévention [4].

Traitement par les antiviraux à action directe

Évolution de la réglementation

Les AAD ont été mis à disposition sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), puis après autorisation de mise sur le marché (AMM) de façon progressive depuis fin 2013, sans retard chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux mono-infectés par le VHC.

Pour chaque molécule, les indications de traitement et de remboursement ont dans un premier temps été similaires à celles de l'ATU et concernaient les patients ayant des lésions sévères du foie sans alternative thérapeutique.

Après la parution au *Journal Officiel* (dès octobre 2014 pour le sofosbuvir [SOF]), l'accès à un traitement remboursé a été possible pour toutes les PVVIH, alors qu'il restait généralement restreint aux patients ayant des lésions de fibrose hépatique sévères ou de cirrhose chez les personnes mono-infectées par le VHC.

Néanmoins, depuis novembre 2014, comme pour les personnes mono-infectées par le VHC, cet accès est conditionné à la validation préalable de l'indication par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre agréé par les Agences régionales de santé (ARS) et le ministère des Affaires sociales et de la Santé. La RCP permet la traçabilité des traitements par les AAD, qui restent à prescription et à délivrance hospitalière (sous réserve que la feuille de RCP validée soit jointe à la prescription).

Particularités chez les PVVIH

Les essais thérapeutiques ont montré que l'efficacité et la tolérance des AAD chez les PVVIH co-infectés par le VHC étaient analogues à celles observées chez les patients mono-infectés : plus de 90 % de réponse virologique soutenue (RVS) et un risque d'arrêt de traitement de 0 à 3,8 % [10]. Il n'y a pas de risque particulier d'inobservance du traitement par les AAD chez les PVVIH.

Les particularités du traitement anti-VHC chez les PVVIH sont : (a) la nécessité du maintien du contrôle de l'infection par le VIH et (b) la prise en charge des interactions médicamenteuses éventuelles, qui doivent être anticipées et recherchées pendant toute la durée du traitement par les AAD. Les interactions entre AAD et antirétroviraux sont détaillées dans la dernière version (2016) du rapport d'experts sur la prise en charge médicale des PVVIH et sur les sites www.afef.asso.fr et www.infectiologie.com.

Les principales interactions concernent :

- les inhibiteurs de protéase du VHC (siméprévir [SIM] et paritaprévir) et dans une moindre mesure les inhibiteurs de la région NS5A du VHC (lédipasvir [LDV] et daclatasvir [DCV]),
- des classes importantes d'antirétroviraux, comme les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et certains inhibiteurs d'intégrase,
- les traitements des nombreuses comorbidités observées chez les PVVIH.

La modification du traitement antirétroviral n'est cependant pas toujours nécessaire et, chez les usagers de drogues, les traitements de substitution aux opiacés (TSO) ne sont pas contre-indiqués, même si l'utilisation de certaines classes d'AAD est parfois contre-indiquée ou déconseillée.

Le recours à des RCP pour les PVVIH est donc toujours souhaitable dans un but de conseil et d'orientation, notamment en cas de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses potentielles, et devant toute situation jugée complexe (cf. Chapitre : Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C), afin de prévenir le risque d'échec thérapeutique.

Traitement par les antiviraux à action directe anti-VHC chez les PVVIH en 2016

Efficacité des traitements par les antiviraux à action directe dans la vie réelle

L'efficacité et la tolérance des AAD anti-VHC chez la PVVIH ont été évaluées dans la vie réelle dans plusieurs études, qui concernent des populations plus hétérogènes et souvent atteintes de formes plus graves que celles des essais cliniques. Les résultats de ces études sont très satisfaisants et proches de ceux des essais.

Dans l'étude française ANRS CO13 HEPAVIH [11], parmi les 310 premiers patients co-infectés par le VIH et le VHC et traités par diverses combinaisons d'AAD, sans interféron, le taux global de RVS était de 93 % (IC 95 % : 90-96). L'infection par le VIH était bien contrôlée (88 % des PVVIH avaient une charge virale VIH indétectable, avec un taux de CD4 médian de 535/ μ l). Au plan hépatique, 66 % étaient cirrhotiques, 57 % étaient infectés par un génotype 1 (25 %, 14 % et 4 % par un génotype 4, 3 et 2, respectivement) et 68 % étaient en échec d'un traitement anti-VHC antérieur. Les taux

de RVS étaient de 95 % pour la combinaison SOF+DCV±tribavirine (RBV), de 95 % pour la combinaison SOF+LDV±RBV, de 86 % pour la combinaison SOF+RBV et de 89 % pour la combinaison SOF+SIM±RBV. La proportion de patients avec un ARN du VIH indétectable était plus faible chez les PVVIH en échec aux AAD que chez celles ayant répondu aux AAD (75 % *versus* 89 %, $p = 0,03$). Après ajustement sur les facteurs de confusion, aucun des facteurs étudiés n'était associé à la RVS.

Dans la même population, 189 patients étaient atteints d'une cirrhose [11]. Celle-ci était compensée dans la majorité des cas et 71 % des patients étaient en échec d'un traitement antérieur de l'infection à VHC. Le taux global de RVS était de 93 % (IC95 % : 89-96 %) avec une tendance à une moins bonne réponse chez les patients atteints de cirrhose décompensée. La majorité des effets secondaires rapportés étaient liés à la RBV.

Fréquence et motifs d'absence de traitement anti-VHC

En dépit de ces excellents résultats et malgré l'accès au traitement élargi à tous les patients co-infectés depuis près de 2 ans, les PVVIH infectées par le VHC n'ont pas toutes été traitées par AAD.

Dans la cohorte française ANRS CO13 HEPAVIH, regroupant 1 048 patients des centres experts dans la prise en charge des PVVIH co-infectées par le VHC, 327 (31 %) n'ont pas été traités par les AAD au vu des données disponibles en juillet 2016. Ces patients sont essentiellement des hommes (63,9 %), d'âge médian 54 ans, ayant un taux médian de CD4 de 591/ μ l et une charge virale indétectable dans 85,2 % des cas, et ont une fibrose hépatique F0/F1 dans 67 % des cas, expliquant, en partie, l'absence de traitement. Cette situation évolue cependant avec le temps, avec une augmentation constante du nombre de patients traités.

À titre de comparaison, la cohorte du Nord-Est de la France (ICONE) [12] regroupe les principaux centres de prise en charge des PVVIH en Bourgogne-Franche Comté, Hauts-de-France et Grand-Est. Dans cette cohorte, sur 10 087 PVVIH suivies, 1 041 PVVIH étaient co-infectées par le VHC et 434 d'entre elles avaient toujours un ARN du VHC positif à l'arrivée des AAD. Or, si 235 de ces dernières ont été ou étaient traitées par AAD, 199 (48 %) ne l'étaient toujours pas en juin 2016. Les motifs de non traitement recueillis *via* un questionnaire sont présentés dans la *Figure 1*. Si l'on ne tient pas compte des PVVIH devant être traitées d'ici la fin de l'année 2016, ainsi que celles ayant déménagé ou perdues de vue (soit la moitié des personnes restant actuellement à traiter), la principale cause d'absence de traitement est la perception d'absence d'urgence (*Figure 1*), résultant d'une fibrose hépatique à un stade peu avancé et d'un coût élevé de traitement. Un autre frein est l'existence d'une addiction en cours (excès d'alcool, prise de drogues) (*Figure 1*). Les difficultés sociales et le refus du patient à être traité sont probablement liés et illustrent la nécessité d'une démarche éducative et d'un soutien social, en amont, pendant et en aval du traitement. Les migrants semblent également sur-représentés chez les personnes non traitées par rapport à l'ensemble de la cohorte. La nécessité d'un recours à la RCP n'apparaît pas comme un frein à l'accès au traitement.

Au total, ces données des cohortes HEPAVIH et ICONE montrent qu'environ 30 à 50 % des PVVIH co-infectées, avec ARN du VHC positif lors de la mise à disposition des AAD, n'ont pas été encore traitées 18 mois après celle-ci.

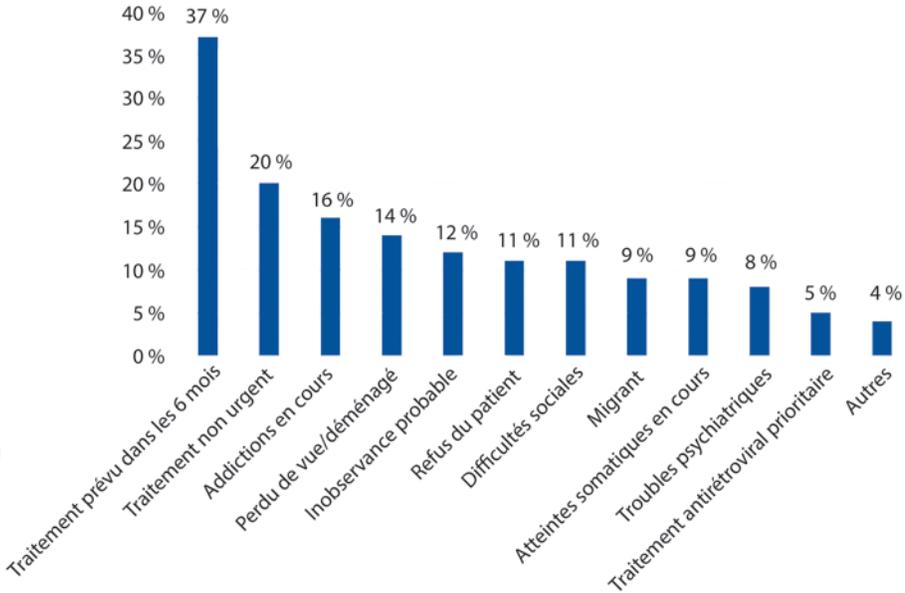


Figure 1. Principaux motifs d'absence de traitement anti-VHC chez 183 PVVIH suivies dans la cohorte ICONÉ Nord-Est avec ARN du VHC positif et n'ayant pas encore été traitées par AAD en juin 2016 (plusieurs motifs possibles pour un même patient) [12].

Quelles problématiques après le traitement anti-VHC chez les PVVIH ?

Poids des comorbidités

Après la guérison de l'infection par le VHC, les PVVIH doivent toujours être suivies pour leur infection à VIH, pour la surveillance des comorbidités extra-hépatiques et de leur impact et pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) en cas de cirrhose. La surveillance hépatique après la guérison de l'infection virale C est donc essentielle et la focalisation du suivi sur l'infection par le VIH ne doit pas conduire à une baisse de vigilance vis-à-vis du foie.

L'infection par le VIH, l'exposition aux traitements antirétroviraux, la vulnérabilité sociale et les comportements à risque pour la santé peuvent aussi faciliter l'apparition ou l'aggravation de comorbidités qu'il faudra dépister et prendre en charge.

Morbi-mortalité et nécessité du contrôle des troubles métaboliques

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, la guérison de l'infection à VHC a un effet favorable sur la survie [13]. Par ailleurs, une régression de la fibrose hépatique a été observée dans de nombreux cas après la guérison [14]. Cependant, la présence fréquente chez les PVVIH de troubles métaboliques, comme l'insulinorésistance, et le risque potentiel de prise de poids après le traitement anti-VHC augmentent le risque de progression vers la cirrhose et le CHC. Les interventions visant à contrôler l'apparition ou l'évolution des troubles métaboliques chez les PVVIH guéries de leur infection

virale C doivent inclure un programme d'activité physique, associé à un régime alimentaire adapté et une prise en charge médicamenteuse si nécessaire. Une optimisation du traitement antirétroviral privilégiant les combinaisons à moindre risque métabolique et/ou hépatique doit aussi être envisagée.

Troubles psychiatriques et troubles liés à la prise excessive d'alcool

Alors que l'enquête HEPAVIH-PSY montrait que 42 % des patients présentaient un trouble psychiatrique (autres que des troubles addictifs ou suicidaires) [15], la guérison de l'infection à VHC après un traitement fondé sur l'interféron pégylé n'avait pas d'influence sur ces troubles psychiatriques [16]. L'impact des AAD sur les troubles psychiatriques doit être étudié, mais la prise en charge des troubles psychiatriques doit rester une préoccupation essentielle.

Une consommation d'alcool excessive peut également accroître le risque de morbidité hépatique chez des patients guéris leur infection à VHC. Des interventions, médicamenteuse et non médicamenteuses, ciblant la réduction de la consommation ou l'abstinence, doivent être intégrées dans la prise en charge.

Risque cardiovasculaire

Les patients co-infectés par le VIH et le VHC ont un risque accru de maladie cardiovasculaire par rapport aux patients mono-infectés par le VIH ou le VHC. Ce risque diminue en cas de traitement anti-VHC efficace et d'arrêt du tabac [17]. Compte tenu de la forte prévalence de la consommation excessive d'alcool et du tabagisme chez les patients co-infectés, l'implication de médecins spécialistes en addictologie et la mise en place d'interventions pour la prise en charge des troubles liés à la consommation excessive d'alcool (cf. *supra*) et au tabagisme sont nécessaires.

Risque de recontamination par le VHC

Il existe un risque important de recontamination après traitement efficace de l'infection à VHC chez les PVVIH, essentiellement parmi les HSH, lié à la persistance de pratiques à haut risque (cf. *supra*). Ce risque est plus important chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH. Il est de 32 pour 1 000 personnes-années, soit un risque cumulé de 15 % à 5 ans [18]. Le taux de recontamination dans les suites du traitement efficace d'un premier épisode est ainsi 20 fois plus important que les taux d'infection initiaux, la cause majeure en étant la poursuite des pratiques à haut risque chez les HSH [19].

En cas de recontamination, le nouvel épisode doit être traité comme toute hépatite C aiguë, notamment pour contribuer à interrompre la chaîne de transmission. Le traitement devra être associé à l'application stricte des mesures de prévention et de dépistage. La constitution d'un observatoire et la réalisation d'études d'intervention ciblées sur ces groupes à risque doivent être encouragées. Elles permettront de comprendre les déterminants des comportements à risque et d'évaluer l'impact des mesures de réduction des risques.

Points-clés

1. L'épidémiologie de la co-infection par le VIH et le VHC s'est modifiée au cours de ces dernières années : (a) la prévalence des infections à VHC a augmenté chez les HSH ayant une infection à VIH, du fait de leurs pratiques à risques de plus en plus élevés ; (b) la prévalence des infections à VHC a diminué chez les usagers de drogues ayant une infection à VIH, sous l'effet des politiques de réduction des risques ; (c) chez les PPVIH, la prévalence de l'infection à VHC a globalement diminué ; (d) avec les progrès du traitement antirétroviral, la survenue de décès en relation avec une maladie hépatique a diminué de façon significative, mais l'atteinte du foie demeure une cause importante de mortalité chez les PVVIH.
2. Les PVVIH co-infectées par le VHC diffèrent des personnes non infectées par le VHC par leur histoire naturelle, souvent plus complexe, les comorbidités plus fréquentes et le risque d'interactions médicamenteuses.
3. Les taux de réponse virologique soutenue après traitement par antiviraux à action directe des PVVIH sont excellents et similaires à ceux des personnes mono-infectées par le VHC, que ce soit dans les essais ou les cohortes observationnelles.
4. Toutes les PVVIH co-infectées par le VHC n'ont pas encore fait l'objet d'un traitement anti-VHC, malgré un accès élargi des antiviraux à action directe à l'ensemble de ces patients depuis deux ans.
5. Les PVVIH ayant une fibrose hépatique peu évoluée sont celles qui ont été le moins souvent traitées, probablement au moins du fait d'une non priorisation des traitements à l'échelon collectif et/ou d'un sentiment de non urgence au niveau individuel, dans un contexte de coût élevé des traitements.
6. Il persiste chez les PVVIH un risque de surmorbidity hépatique et extra-hépatique après la guérison de l'infection virale C.
7. Il existe un risque important de recontamination après la guérison de l'infection à VHC chez les PVVIH, essentiellement parmi les HSH (du fait de leurs pratiques à haut risque).

Recommandations

1. Traiter toutes les PVVIH co-infectées par le VHC, en s'affranchissant des freins et préjugés qui empêchent d'atteindre cet objectif.
2. Prévenir le risque d'échec thérapeutique, notamment en recourant à des réunions de concertation pluridisciplinaire en cas de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses potentielles et devant toute situation jugée complexe.
3. Poursuivre le suivi des atteintes hépatiques (dont le dépistage du carcinome hépatocellulaire) et extra-hépatiques après la guérison de l'infection virale C, en collaboration avec un hépatologue.
4. Intégrer des interventions ciblées visant notamment les troubles métaboliques et les addictions dans la prise en charge des PVVIH guéries de leur infection à VHC.
5. Développer une intervention éducative et un soutien social dans la prise en charge des PVVIH co-infectées par le VIH et le VHC.
6. Promouvoir une recherche observationnelle et interventionnelle pour comprendre les déterminants des comportements à risque chez les HSH et prévenir les nouvelles contaminations par le VHC.

Références

1. Boesecke C, Grint D, Soriano V, Lundgren JD, d'Arminio Monforte A, Mitsura VM, *et al.* Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver Int* 2015 ; 35 : 2384-91.
2. Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, *et al.* Incident hepatitis C virus infections in the Swiss HIV cohort study: changes in treatment uptake and outcomes between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis* 2015 ; 2 : ofv026.
3. Martin NK, Thornton A, Hickman M, Sabin C, Nelson M, Cooke GS, *et al.* Can hepatitis C virus (HCV) direct-acting antiviral treatment as prevention reverse the HCV epidemic among men who have sex with men in the United Kingdom? Epidemiological and modeling insights. *Clin Infect Dis* 2016 ; 62 : 1072-80.
4. Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis* 2016 ; 49 : 47-58.
5. Onofrey S, Aneja J, Haney GA, Nagami EH, DeMaria A Jr, Lauer GM, *et al.* Underascertainment of acute hepatitis C virus infections in the US surveillance system: a case series and chart review. *Ann Intern Med* 2015 ; 163 : 254-61.
6. Hullelegie SJ, van den Berk GE, Leyten EM, Arends JE, Lauw FN, van der Meer JT, *et al.* Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014. *Clin Microbiol Infect* 2016 ; 22 : 209.e1-3.
7. Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, *et al.* Spontaneous clearance of the hepatitis C virus among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1381-8.
8. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, *et al.* Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int* 2015 ; 35 : 65-70.
9. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, *et al.* Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014 ; 384 : 241-8.
10. Arends JE, Lieveld FI, Boeijen LL, de Kanter CT, van Erpecum KJ, Salmon D, *et al.* Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: is it time to change paradigms? *J Hepatol* 2015 ; 63 : 1254-62.
11. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Miallhes P, *et al.* All-oral direct-acting antiviral regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis are efficient and safe: real-life results from the prospective ANRS CO13-HEPAVIH cohort. *Clin Infect Dis* 2016, Jun 17. pii: ciw379.
12. Piroth L, Rabaud C, Rey D, Schmit JL, Chirouze C, Beck-Wirth G, *et al.*, for the ICONe Study Group. Anti-hepatitis C virus therapy: from access for all to effective universal. *Lancet* 2016 (sous presse).
13. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 730-40.
14. Cohort ACH. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2015 ; 29 : 1821-30.
15. Michel L, Lions C, Winnock M, Lang JP, Loko MA, Rosenthal E, *et al.* Psychiatric and substance use disorders in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients: does HCV clearance matter? ANRS HEPAVIH CO13 cohort. *HIV Med* 2016 May 17. doi : 10.1111/hiv.12382.
16. Marcellin F, Protopopescu C, Poizot-Martin I, Miallhes P, Esterle L, Wittkop L, *et al.* Fatigue in the long term after HCV treatment in HIV-HCV-coinfected patients: functional limitations persist despite viral clearance in patients exposed to peg-interferon/ribavirin-containing regimens (ANRS CO13-HEPAVIH cohort). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 : 1003-7.

17. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014 ; 61 : S69-78.
18. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016 ; 62 : 683-94.
19. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015 ; 9 : 2335-45.

6

Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Évaluation et recherche

La recherche dans le domaine de l'infection liée au virus de l'hépatite C (VHC) a été particulièrement productive au niveau international au cours de la dernière décennie, notamment en France, tant sur le plan de la recherche fondamentale que sur celui de la recherche clinique [1]. Entre 2014 et 2015, sept antiviraux à action directe (AAD), avec cinq combinaisons possibles, ont été mises à la disposition des patients en France, qui permettent actuellement de guérir plus de 95 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Ces résultats ont été obtenus dans le cadre des essais cliniques, mais aussi dans la « vraie vie » comme le montrent les résultats obtenus dans les différentes cohortes de suivi mises en place, d'une part, par l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) et l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) et, d'autre part, par l'Agence nationale des hépato-gastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH) et le Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (CREGG).

En dehors des essais cliniques, la prescription des AAD a été limitée dans un premier temps aux patients les plus graves, dans le cadre d'une prescription après le passage obligé par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), réalisée initialement dans les services experts en hépatologie et élargie secondairement à d'autres centres experts. Sur deux ans (2014 et 2015), un traitement par AAD a été initié chez environ 26 000 patients (selon la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés [CNAMTS]). Le nombre de patients qui restent à traiter est estimé à environ 150 000 – 160 000 dont environ 75 000 n'ont pas encore été dépistés [2]. L'efficacité des traitements et les bénéfices attendus en termes de diminution de la morbidité et de la mortalité et de réduction de la transmission (traitement comme prévention) ont récemment conduit à la décision de la ministre des Affaires sociales et de la Santé d'étendre les indications du traitement à tous les patients atteints d'hépatite C. Cela justifie la poursuite et le développement des évaluations menées sur les populations traitées. Par ailleurs, l'importance de la population infectée, mais non dépistée, nécessite un dépistage élargi qui doit aussi être évalué en termes d'efficacité.

Évaluations prioritaires

Les données épidémiologiques

L'actualisation des données épidémiologiques sur les hépatites B et C en population générale constituait une recommandation du rapport de 2014 sur « La prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C » [1]. Depuis, le nombre de personnes ayant une hépatite chronique C dans la population générale métropolitaine et non diagnostiquées a été estimée [2] et l'estimation de la prévalence de l'hépatite chronique C en population générale a été actualisée [3]. En 2016, Santé publique France a couplé au Baromètre santé dédié aux maladies infectieuses et à la santé sexuelle (enquête auprès d'un échantillon aléatoire de 15 000 personnes de la population générale métropolitaine) un volet virologique (BaroTest) qui pourrait permettre d'estimer la prévalence des infections à VHC, VHB et VIH en population générale. Une analyse des données de l'Assurance maladie est également conduite par Santé publique France pour estimer le nombre de personnes prises en charge pour une hépatite chronique C et le nombre de personnes traitées. Elle contribuera à construire la « cascade » de prise en charge de l'infection virale C¹.

Concernant les départements et régions d'outre-mer (DROM) et les collectivités d'outre-mer (COM), des projets d'études de prévalence des hépatites B et C en population générale sont en cours d'élaboration en Guyane et à Mayotte. S'agissant des populations spécifiques, la seconde édition de l'enquête Prévagay auprès de la population des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) fréquentant les lieux de convivialité gays réalisée en 2015 par Santé publique France permettra d'estimer la prévalence des hépatites B et C dans cette population.

Le dépistage

Toutes les interventions visant à améliorer le dépistage et la prise en charge des hépatites virales doivent être évaluées. Une étude de modélisation récente a mis en évidence que, compte tenu de l'efficacité et de la bonne tolérance des traitements actuels, si on considère un traitement de l'hépatite C quel que soit le stade de fibrose, le dépistage en population générale de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est coût-efficace (Deuffic-Burban S. *et al.* Cost-effectiveness of screening strategy of hepatitis C in France: it is time to change recommendations. Accepté pour présentation à la prochaine réunion de l'AASLD, Boston, novembre 2016).

Le dépistage et l'accès universel aux traitements de l'hépatite C ne sera efficace que si l'on parvient à atteindre les populations à haut risque de contamination et de transmission qui sont le plus souvent exclues du système de soins. Ces populations (usagers de drogues, populations précaires, migrants, détenus, HSH) nécessitent une prise en charge individualisée reposant sur l'utilisation des tests rapides à orientation diagnostique (TROD) et l'identification des « points d'entrée » *ad hoc* pour le dépistage communautaire et la prise en charge thérapeutique.

1. Ce terme, introduit d'abord pour l'infection à VIH, désigne la séquence des étapes partant de la contamination des personnes jusqu'à la mise en œuvre d'un traitement efficace.

L'arrivée des TROD de l'hépatite C permet de transférer une partie des activités de dépistage vers les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) et les acteurs communautaires (centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues [CAARUD], les autres centres de dépistage des infections sexuellement transmissibles, les associations, etc.).

Le parcours de soins

La disponibilité des traitements par AAD, bien tolérés et faciles à administrer, va progressivement conduire à la même démarche s'agissant du parcours de soin, depuis les services experts en hépatologie et les hépato-gastroentérologues libéraux vers d'autres acteurs et structures : médecins généralistes, microstructures, centres de santé de quartiers, centres de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), bus médicalisés...

L'organisation de la « cascade » de soins pour chaque groupe vulnérable (usagers de drogues, populations précaires, migrants, détenus, HSH) doit s'appuyer sur un réseau de structures et d'acteurs communautaires spécifiques, pour réaliser des interventions psychosociales et inscrire le processus de prise en charge de l'infection par le VHC dans une prise en charge globale. Ces approches ont déjà montré des résultats très encourageants dans d'autres pays, en particulier pour les populations marginalisées [4, 5].

Le suivi des patients traités

Les patients actuellement traités par les AAD ont des profils différents de ceux auparavant traités par l'association interféron pégylé-ribavirine, avec davantage de comorbidités (usage de drogues, consommation excessive d'alcool, présence d'un syndrome métabolique) et/ou de personnes en situation de vulnérabilité. On ne peut donc pas exclure que, chez eux, l'impact de la guérison virologique en termes de morbi-mortalité hépatique et extra-hépatique puisse finalement être moindre [6-11]. Des analyses sont actuellement réalisées chez les patients inclus dans les cohortes de l'ANRS (CIRVIR, HEPATHER, HEPAVIH).

Elles ont pour but d'évaluer :

- les bénéfices cliniques liés à la guérison virologique sur le plan hépatique et extra-hépatique ;
- les comorbidités et la mortalité compétitive² après guérison virologique ;
- les effets secondaires non encore connus des AAD qui pourraient se révéler à moyen ou long termes ;
- les conséquences psychologiques, sociales, professionnelles et sociétales de la guérison virologique.

L'accès universel aux AAD donne l'opportunité d'évaluer à moyen et à long termes les critères précédemment décrits dans une population de patients atteints d'infection virale C sans lésion de fibrose hépatique.

Par ailleurs, l'accès au traitement des populations à haut risque de contamination et de transmission, va permettre d'évaluer de nouvelles stratégies de traitement comme mesure de prévention ou de traitement préventif de contamination, comme cela a été le cas avec l'infection à VIH. Ces stratégies devront être évaluées dans le cadre d'essais menés par l'ANRS et peut-être dans le cadre de cohortes spécifiques.

2. Causes de décès autres que celles directement liées à l'infection par le VHC.

Le suivi des patients en échec

Moins de 5 % des patients actuellement traités par les combinaisons d'AAD ont un échappement sous traitement ou, plus souvent, une rechute au décours du traitement. La cause peut en être une mauvaise observance du traitement, un traitement suboptimal ou l'apparition de mutations de résistance à une ou plusieurs classes d'AAD. La recherche de ces mutations est donc fondamentale pour identifier la cause de l'échec et les conditions d'un nouveau traitement. L'observatoire de la résistance mis en place au sein de la cohorte HEPATHER est un outil indispensable pour le suivi et la prise en charge thérapeutique de ces patients. La constitution d'un réseau reliant l'ensemble des laboratoires de virologie à l'observatoire permettra de disposer d'une évaluation globale de l'impact de la résistance aux AAD.

Recherche

Traitement et prévention

Avec une prévalence de 130 millions de personnes concernées dans le monde, l'infection par le VHC ne pourra être éradiquée par une seule approche thérapeutique. L'accès aux médicaments sera limité dans de nombreux pays et leur coût trop élevé pour espérer un accès universel.

En France, la recherche en santé publique doit porter sur l'identification et l'évaluation de nouvelles stratégies pour attirer vers le dépistage les populations « cachées ». Elle doit également identifier et évaluer des nouvelles interventions de prévention pour les groupes les plus à risque d'infection ou de réinfection (en particulier pour les usagers de drogues et les HSH ayant des pratiques à risque).

Par ailleurs, il est primordial d'élucider les mécanismes de la carcinogenèse hépatique déclenchée par les infections virales chroniques, les mécanismes de la croissance tumorale en l'absence ou en présence d'inflammation hépatique et les paramètres et comorbidités associés à cette carcinogenèse. L'identification de ces mécanismes permettra le développement d'études d'approches préventives de la survenue des carcinomes hépatocellulaires (CHC), notamment chez les patients cirrhotiques ayant guéri leur infection. Ces recherches revêtent une importance toute particulière car le risque résiduel de CHC après la guérison virologique va sans doute représenter le problème clinique dominant des prochaines décennies.

Le développement d'un vaccin contre le VHC se heurte à deux obstacles : l'un est technique : la difficulté de développer des approches efficaces ; l'autre est théorique : la difficulté d'identifier la population cible, donc le marché potentiel pour ce vaccin.

Les réponses à ces deux questions devront être trouvées. Des études médico-économiques comparatives des différentes approches vaccinales devront être réalisées. La recherche en immunologie devra être encouragée, avec l'espoir de développer des approches vaccinales prophylactiques (même si la protection absolue semble illusoire au vu des connaissances actuelles) ou protectrices (visant à empêcher le passage à la chronicité en cas d'infection aiguë). La disponibilité d'un modèle murin susceptible d'être infecté par le VHC (idéalement un modèle de souris doublement humanisé pour les hépatocytes et le système immunitaire) est nécessaire. Dans ce contexte, l'ANRS finance depuis 2013 le programme de recherche d'un consortium regroupant les équipes françaises impliquées dans le développement d'un tel modèle.

Santé publique

Les perspectives sont d'abord le renforcement des moyens de dépistage de l'infection à VHC, en favorisant le dépistage communautaire, et l'amélioration des interventions de prévention pour réduire le risque d'infection ou de réinfection chez les patients guéris.

Pour prévenir et prendre en charge les comorbidités qui peuvent survenir au décours de la guérison (troubles métaboliques, consommation excessive d'alcool, tabagisme, atteintes cardiovasculaires, troubles psychiatriques), il sera nécessaire de développer des approches combinées d'interventions médicamenteuses ou non, incluant des programmes d'éducation thérapeutique.

Par ailleurs, l'organisation des réponses sanitaires apportées en France à l'endémie de l'infection à VHC doit prendre en compte, comme pour les autres affections, les inégalités sociales de santé. Depuis la mise en évidence par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2004 du lien entre la prévalence de l'infection à VHC et des marqueurs de difficultés sociales, comme la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), peu de travaux ont été consacrés à approfondir ce lien, en situant le poids des différentes composantes (éducation, revenu, emploi, catégories sociales...). Ce lien devrait être également exploré avec le dépistage, l'accès aux soins et l'initiation du traitement. Le besoin de recherches porte sur les interventions susceptibles de corriger ces inégalités. Une première direction consiste à tenter d'améliorer la prise en charge de groupes de personnes socialement vulnérables et les précédents chapitres de ce rapport illustrent plus particulièrement les questions posées et les pistes envisagées pour les usagers de drogues, les détenus, les populations migrantes et étrangères et les personnes co-infectées par le VIH et par le VHC. Cette orientation ne peut suffire. Les travaux de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en matière d'inégalités sociales de santé ont montré qu'il ne s'agit pas seulement de groupes minoritaires spécifiquement touchés, mais que le phénomène traverse l'ensemble de la population, constituant un véritable « gradient social ». Il faut donc également mieux explorer les moyens d'améliorer l'accessibilité générale de la prévention, du dépistage et de l'entrée dans le traitement, pour l'ensemble de la population concernée et pas seulement pour des minorités en grande difficulté, selon le principe de « l'universalisme proportionné » mis en avant par l'OMS.

Une autre question mal résolue est celle des inégalités territoriales qui concernent l'infection par VHC, en particulier celles qui portent sur le niveau régional. L'enquête de prévalence de 2004 avait objectivé des écarts entre les inter-régions et plusieurs questions restent posées. Quelle part représentent des inégales répartitions des facteurs de risques connus de l'infection par VHC entre ces zones géographiques ? À quelle part correspondent les écarts de couverture pour le dépistage de l'infection entre ces zones ? Au-delà des constats, il s'agit également d'apprécier les possibilités de prise en charge (notamment en termes de traitement) et de prévention dont disposent les régions pour corriger ces inégalités. Ce besoin de recherches revêt un enjeu d'importance particulière au moment où la loi du 26 janvier 2016 donne plus de poids et plus d'autonomie au pilotage assuré par les Agences régionales de santé (ARS) pour adapter les réponses sanitaires aux problèmes de santé observés dans chaque région.

Conclusion

Les combinaisons d'AAD actuelles permettent d'obtenir une guérison virologique chez plus de 95 % des patients et dans la plupart des situations cliniques.

Dans les cinq prochaines années, de nouvelles combinaisons efficaces sur tous les génotypes (pangénotypiques) vont être disponibles, associant soit deux classes de molécules (anti-NS5A et anti-NS5B nucléotidiques ou anti-NS5A et anti-NS3-4A), soit trois classes de molécules (anti-NS5A et anti-NS5B nucléotidiques et anti-NS3-4A). Ces nouvelles combinaisons sont en cours d'étude, mais on sait déjà qu'elles ont une très bonne barrière génétique de résistance et une excellente efficacité antivirale, y compris chez les patients en échec d'un traitement par les AAD actuels et ayant des mutations de résistance dans le domaine NS5A.

D'autres classes de molécules sont également en développement. Parmi les agents dirigés contre l'hôte, les études les plus avancées concernent les agents ciblant le micro-ARN-122 (mir-122), qui joue un rôle important dans la réplication du VHC et son accumulation dans l'hépatocyte [12]. On peut donc rapidement envisager l'arrivée de traitements de très courte durée (≤ 4 semaines) combinant des AAD et des molécules dirigées contre l'hôte.

Pour autant, l'effort de recherches sur les hépatites virales, qui a mis la France en deuxième position mondiale dans ce domaine, ne doit pas être ralenti.

De nombreuses questions restent en effet sans réponse en recherche fondamentale, physiopathologique, clinique, épidémiologique, en santé publique et en sciences sociales. Ces recherches doivent être coordonnées et le rôle de l'ANRS à cet égard est capital. Le budget de la recherche sur les hépatites virales doit donc être maintenu afin de permettre à la communauté scientifique nationale de profiter de son avance pour progresser en termes de prévention et de contrôle de l'ensemble des infections virales responsables d'hépatite.

Points-clés

1. Le dépistage et l'accès universel aux AAD anti-VHC ne seront efficaces que s'il est possible d'atteindre les populations à haut risque de contamination et de transmission qui sont le plus souvent exclues du système de soins.
2. Un dépistage au moins une fois dans la vie chez les adultes en population générale apparaît coût/efficace.
3. L'accès universel aux AAD donne l'opportunité d'évaluer à moyen et à long termes les effets de ces traitements dans une population de patients ayant une infection virale C sans lésion de fibrose hépatique.
4. L'accès aux AAD des personnes à haut risque de contamination et de transmission va permettre d'évaluer de nouvelles stratégies de « traitement comme prévention » ou de traitement préventif de la contamination, comme cela a été le cas dans l'infection à VIH.
5. L'observatoire de la résistance mis en place au sein de la cohorte HEPATHER est un outil indispensable pour le suivi et la prise en charge thérapeutique.
6. Le risque résiduel de carcinome hépatocellulaire après l'éradication virale va sans doute représenter le problème clinique dominant des prochaines décennies.

7. L'organisation de la prise en charge des patients ayant une infection à VHC doit prendre en compte les inégalités sociales de santé et des inégalités territoriales, en particulier au niveau régional.

Recommandations

1. Soutenir la recherche sur l'identification et l'évaluation de nouvelles stratégies pour attirer vers le dépistage les populations « cachées ».
2. Soutenir et financer le dépistage de l'infection par le VHC au moins une fois dans la vie chez les adultes en population générale et en évaluer les résultats.
3. Évaluer à partir des cohortes actuelles et de nouvelles cohortes les effets à moyen et à long termes des traitements par AAD dans une population de patients ayant une infection virale C sans lésion de fibrose hépatique.
4. Poursuivre au sein de ces cohortes l'évaluation de la tolérance des AAD.
5. Améliorer les interventions de prévention pour réduire le risque d'infection ou de réinfection chez les patients guéris de leur infection virale C et appartenant aux groupes les plus à risques.
6. Développer et évaluer des nouveaux modèles de traitement comme mesure de prévention de l'infection virale C, capables de modifier la « cascade » de soins.
7. Développer des approches combinées d'interventions médicamenteuses ou non, incluant des programmes d'éducation thérapeutique, pour prévenir et prendre en charge les comorbidités susceptibles de survenir au décours de la guérison.
8. Maintenir les efforts de recherches sur les hépatites virales au sein de l'ANRS et, notamment, soutenir et développer les recherches sur la vaccination contre le VHC et promouvoir la recherche sur les mécanismes de la carcinogenèse hépatique.
9. Mettre en place un observatoire qui analyse comment les différents acteurs (réseaux, structures et acteurs communautaires) concourent à améliorer la « cascade » de soins dans l'infection par le VHC et qui fournisse une évaluation médico-économique de ces actions.
10. Analyser les inégalités sociales de santé portant sur les personnes infectées par le VHC en France et soutenir les recherches interventionnelles visant à réduire ces inégalités.
11. Identifier la part des déterminants des inégalités inter-régionales de l'endémie à VHC en France et les principales mesures régionales susceptibles de réduire ces inégalités.

Références

1. Dhumeaux D (sous la direction de). *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C*. Rapport de recommandations 2014. Sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris : Éditions EDK/EDP Sciences, 2014 : 548 p. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
2. Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0126920.

3. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 13-14 : 224-9.
4. Mitruka K, Thornton K, Cusick S, Orme C, Moore A, Manch RA, *et al.* Expanding primary care capacity to treat hepatitis C virus infection through an evidence-based care model: Arizona and Utah, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 ; 63 : 393-8.
5. Woodrell C, Weiss J, Branch A, Gardenier D, Krauskopf K, Kil N, *et al.* Primary care-based hepatitis C treatment outcomes with first-generation direct-acting agents. *J Addict Med* 2015 ; 9 : 405-10.
6. Braks RE, Ganne-Carrié N, Fontaine H, Paries J, Grando-Lemaire V, Beaugrand M, *et al.* Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 5648-53.
7. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, *et al.* Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007 ; 45 : 579-87.
8. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, *et al.* Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010 ; 52 : 833-44.
9. 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* 2012 ; 308 : 2584-93.
10. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, *et al.* A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 : 230-6.
11. Kutala BK, Guedj J, Asselah T, Boyer N, Mouri F, Martinot-Peignoux M, *et al.* Impact of treatment against hepatitis C virus on overall survival of naive patients with advanced liver disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ; 59 : 803-10.
12. Van der Ree MH, de Bruijne J, Kootstra NA, Jansen PL, Reesink HW. MicroRNAs: role and therapeutic targets in viral hepatitis. *Antivir Ther* 2014 ; 19 : 533-41.

Synthèse

Contexte et méthodologie

Ce nouveau rapport, consacré à la lutte contre le virus de l'hépatite C (VHC), fait suite à la décision de Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, le 25 mai 2016, de permettre l'accès du traitement de l'hépatite C par les antiviraux à action directe (AAD) à l'ensemble des personnes infectées. Dans ce contexte, les auteurs du rapport avaient pour mission d'anticiper les conséquences de cette décision et de proposer les adaptations nécessaires pour son application, en termes d'organisation et de pratique de soins.

Comme pour le rapport 2014, l'élaboration du présent rapport a été le fait d'une commande institutionnelle, cette fois portée par l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) et le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), avec le concours de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF). À partir de juillet 2016, plusieurs groupes de travail ont été constitués, dont la charge était de décrire l'état des lieux et d'élaborer des propositions dans leurs thématiques respectives. Poursuivant la méthodologie du rapport 2014, ces propositions ont été secondairement soumises à un comité de validation et de synthèse dont l'indépendance des membres a fait l'objet d'une attention particulière et qui a assuré l'articulation des différentes contributions, leur harmonisation, les choix nécessaires le cas échéant, et la rédaction finale du rapport. Cette méthodologie nous permet d'être conformes à la lettre de mission de la ministre des Affaires sociales et de la Santé adressée aux directeur de l'ANRS et président du CNS (*Annexe 1*) et de celles des directeur de l'ANRS et président du CNS au coordinateur du rapport et aux membres du comité de validation et de synthèse (*Annexes 3 et 4*). L'ensemble du processus a été conduit en moins de trois mois.

Le rapport est organisé selon six chapitres. Le premier est dédié à l'organisation générale des soins, préventifs et curatifs, quels que soient les patients concernés. Les quatre suivants concernent plus spécifiquement des populations de patients ayant une prévalence élevée d'infection par le VHC ou en situation de vulnérabilité ou de précarité (personnes usagères de drogues, détenues, migrantes et étrangères et co-infectées par le VIH et le VHC), toutes marquées par des difficultés pour se protéger de l'infection ou de la réinfection et pour accéder à des soins appropriés. Le dernier chapitre explore les thèmes de la lutte contre l'infection par le VHC qui nécessitent un effort d'évaluation (pour apprécier les conséquences des mesures mises en œuvre dans le cadre de l'extension des indications du traitement) ou de recherche (pour produire des connaissances nouvelles dans ce même contexte).

Recommandations

Cette synthèse, nécessairement parcellaire et parfois réductrice, est concentrée sur les recommandations qui constituent un changement, voire une rupture, par rapport aux recommandations et pratiques jusque-là en vigueur.

Organisation générale de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

Ce chapitre propose une approche différenciée des 150 000 à 160 000 personnes actuellement infectées par le VHC et non encore traitées efficacement, entre : (a) les 75 000 à 85 000 personnes déjà connues des services et des professionnels de santé, pour lesquelles la proposition d'un traitement par les antiviraux à action directe pourra se faire dans les tout prochains mois ou années, (b) les 75 000 personnes infectées mais ignorant encore leur statut sérologique, dont l'identification puis le traitement devraient demander plusieurs années.

Pour le premier groupe, celui des patients infectés connus, dans le contexte nouveau d'une offre systématique du traitement aux patients infectés, le rapport préconise une structuration plus forte d'un parcours de soins caractérisé par :

- la place centrale que doit prendre le médecin traitant tout au long du parcours du patient ;
- la contribution spécifique du médecin spécialiste du traitement de l'infection par le VHC dans l'initiation du traitement, et cela dans un délai bref (moins de 15 jours) ; il appartient au médecin spécialiste de présenter au patient les avantages et inconvénients de ce traitement, pour lui et pour son entourage, afin d'éclairer son choix ;
- l'ouverture du suivi du traitement à d'autres professionnels de santé (médecin généraliste ou infirmière formés) ;
- la réorientation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) vers les seuls patients jugés complexes (dont une définition précise est proposée) ;
- l'élargissement de la dispensation des antiviraux à action directe aux officines de ville ;
- la réorientation (mais aussi le caractère systématique) des programmes d'éducation thérapeutique vers les patients les plus en difficulté, du fait de la complexité de leur situation clinique ou sociale ;
- l'importance d'un suivi post-thérapeutique pluridisciplinaire, adapté à chaque patient, portant sur les autres facteurs de risque de maladie du foie, en particulier la consommation excessive d'alcool et le syndrome métabolique, sur le risque résiduel de carcinome hépatocellulaire et sur la prévention des réinfections ;
- l'importance d'un suivi régulier des prises en charge thérapeutiques, en s'appuyant sur le système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) ;
- la nécessité, en particulier dans les DROM et les COM, de renforcer les actions de formation, pour favoriser le dépistage et de mobiliser les acteurs de santé autour de la prise en charge de l'infection à VHC.

Pour le second groupe, celui des personnes ignorant qu'elles sont infectées par le VHC, le rapport recommande de compléter dès 2017 l'activité de dépistage orientée vers les personnes ayant des marqueurs ou des facteurs de risque (présents ou passés), par un effort nouveau d'offre de dépistage ponctuel, mais universel, de la population adulte, au moins une fois dans la vie. Cette recommandation, jugée coût-efficace par un

récent travail de modélisation, est assortie d'une demande d'évaluation de ces effets. Il s'ajoute à cette recommandation une préconisation de campagnes d'information des médecins généralistes et de la population générale sur l'infection à VHC, ses modalités de transmission, l'avantage d'un dépistage utilisant les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et la disponibilité actuelle de traitements efficaces et sûrs.

Pour porter ces initiatives, le rapport souligne : (a) les besoins de formation des professionnels de santé impliqués dans ce parcours, (b) l'importance d'assurer leur déploiement en respectant un principe d'équité sur le plan territorial, en particulier dans les territoires d'outre-mer.

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes usagères de drogues infectées par le virus de l'hépatite C

Le traitement universel des usagers de drogues, quel que soit le degré de fibrose hépatique, a un double avantage : individuel (pour la personne traitée) et collectif (en réduisant le risque de transmission à d'autres personnes).

Chez les usagers de drogues, les recommandations insistent sur la nécessité :

- d'intensifier le dépistage, condition de la prise en charge de l'infection, par des tests réalisés à intervalles réguliers et adaptés au niveau de risque, au besoin en utilisant des substituts au prélèvement sanguin (TROD) et en favorisant les initiatives allant au-devant des usagers de drogues ;
- de lever les obstacles perçus, mais erronés (moindre efficacité du traitement dans cette population, interactions pharmacologiques) ou les réticences à la prescription (craintes d'un défaut d'observance, jugement de valeur porté sur les patients) ;
- de faire précéder le traitement par les antiviraux à action directe par une évaluation globale, multidisciplinaire, addictologique, médico-sociale autant qu'hépatologique, prenant en compte d'éventuels facteurs de risque associés de maladie du foie ;
- de coordonner dans un même lieu, accessible et familier au patient, l'ensemble des compétences dont il a besoin pour sa prise en charge qu'elles soient en hépatologie (le traitement de l'infection et des lésions hépatiques), en addictologie (réduction de la consommation excessive d'alcool, mesures de réduction des risques de contamination, en particulier traitement de substitution aux opiacés), en psychiatrie (comorbidités psychiatriques) et dans le domaine de l'aide sociale (logement, revenus, isolement) ;
- de poursuivre le suivi, après obtention d'une réponse virologique soutenue, en particulier pour dépister le carcinome hépatocellulaire et pour prévenir et identifier précocement une éventuelle réinfection par un suivi des mesures de réduction des risques et une recherche au moins annuelle de l'ARN du VHC.

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes détenues infectées par le virus de l'hépatite C

Du fait de similitudes dans les facteurs de risque entre les personnes détenues et celles usagères de drogues, les recommandations sont voisines de celles du chapitre précédent, transposées au contexte de la détention. Elles consistent à :

- proposer systématiquement un dépistage de l'infection à VHC lors de la consultation médicale d'entrée (associé au dépistage des infections à VHB et à VIH) et s'assurer d'un retour rapide du résultat ; renouveler cette offre chez les personnes incarcérées pour des séjours longs ; donner accès à l'utilisation des TROD dans les unités sanitaires en milieu pénitentiaire (cela nécessitant une formation du personnel) ;

- associer à l'offre de dépistage une action d'éducation à la santé et à la réduction des risques, dans des conditions équivalentes à celles du milieu libre (échange de seringues, traitement de substitution aux opiacés), mais aussi, de façon pragmatique, en s'appuyant sur des groupes de pairs et des interventions associatives ;
- mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique accessibles aux patients en détention infectés par le VHC ;
- assurer un dépistage échographique semestriel effectif du carcinome hépatocellulaire chez toutes les personnes détenues dont l'atteinte hépatique le justifie.

Des mesures spécifiques aux personnes détenues doivent aussi être mises en place. Elles portent sur :

- l'identification dans chaque unité sanitaire d'un médecin spécialiste du traitement de l'infection à VHC ; celui-ci aura à accompagner les médecins des unités sanitaires pour réaliser le bilan, à faciliter la présentation des dossiers des patients complexes en RCP, à prescrire le traitement par les antiviraux à action directe et à contribuer à sa mise en œuvre, à former les médecins des unités sanitaires à la prise en charge des hépatites C et au suivi des traitements ; cette coopération pourra se faire par des consultations au sein de l'unité sanitaire et éventuellement par télémedecine ;
- la nécessité d'une évaluation du nombre de personnes détenues dépistées pour une infection à VHC et du nombre de personnes détenues traitées par les antiviraux à action directe ;
- l'ouverture anticipée des droits sociaux, en particulier pour les détenus sans protection sociale prévisible à leur libération ;
- l'identification des professionnels et des associations vers lesquels pourront être orientés les patients transférés ou libérés durant leur traitement ou nécessitant un suivi après guérison ;
- la constitution d'un dossier de suivi pour les détenus libérés encore sous traitement (fiche de synthèse, fiche d'une éventuelle RCP et exemplaire de la prescription) et la remise par la pharmacie à usage intérieur du traitement pour une à quatre semaines, délivré au moment de la sortie.

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes migrantes et étrangères infectées par le virus de l'hépatite C

Ce groupe, d'une très grande diversité démographique, socio-économique, culturelle et épidémiologique, rencontre de multiples difficultés dans la prise en charge de l'infection par le VHC. Ces difficultés sont liées :

- aux conditions sociales de leur vie quotidienne, parfois très défavorables ;
- à la présence d'autres facteurs de risque pour la santé ;
- aux difficultés d'accès aux soins, aussi bien du fait de la protection sociale, souvent absente ou défaillante, que pour des raisons psychiques ou sociales ;
- parfois à des attitudes ou comportements de la part de certains professionnels ou services de santé défavorables à leur égard.

Dans un tel contexte, la généralisation de l'indication des antiviraux à action directe à l'ensemble des malades infectés par le VHC creuse un peu plus l'écart entre ce groupe et l'ensemble de la population résidant en France, pour ce qui est de l'état de santé et du recours aux soins.

Les recommandations portent d'abord sur les modalités de prise en charge de l'hépatite C dans cette population :

- proposer le dépistage des infections par le VHC, le VHB et le VIH ainsi que celui des autres infections sexuellement transmissibles, mais aussi de la tuberculose, du diabète, de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance rénale et des autres maladies chroniques ; proposer également le rattrapage vaccinal contre l'hépatite B, dans des conditions d'unité de temps et de lieu, avec le bénéfice du tiers payant ou de la gratuité ;

- expérimenter des dispositifs proactifs d'accompagnement, de prévention et de soins de l'infection par le VHC, allant à la rencontre des personnes (« *outreach* »), comme le recours aux patients experts et aux médiateurs de santé, et diffuser ceux qui sont jugés efficaces ; favoriser dans cette démarche une approche communautaire ;

- prendre en compte l'accessibilité effective du traitement par les antiviraux à action directe et la possibilité d'un suivi adapté, y compris au-delà du traitement (procédure concernant les « étrangers malades » ou en centre de rétention administrative, selon les cas) ; lutter contre les mesures d'éloignement préjudiciables à la santé ;

- lutter contre les retards aux soins et les refus de soins.

D'autres recommandations portent sur des mesures à caractère plus général, de nature médico-sociale ou sociale, sans lesquelles le traitement de l'hépatite C ne peut être mis en œuvre :

- promouvoir le dispositif des permanences d'accès aux soins de santé (PASS) auprès des professionnels de santé (dont les médecins libéraux) et du travail social et faire respecter la prééminence des critères médicaux sur les aspects réglementaires ou économiques dans les choix diagnostiques et thérapeutiques ;

- rendre systématique le recours à l'interprétariat médico-social professionnel, dans un cadre public doté d'un financement stable, accessible à l'ensemble des professionnels, et former le personnel médical, administratif et social à son utilisation ;

- créer 300 places d'hébergement supplémentaires chaque année en appartements de coordination thérapeutique (ACT) à l'échelon national, et construire sur l'ensemble du territoire un dispositif de coordination médicale, psychologique et sociale pour favoriser le suivi des soins des personnes, en s'appuyant sur leur projet ;

- former les professionnels au contact des personnes migrantes et étrangères aux droits sociaux (en particulier à la protection maladie) et à la non discrimination lors des prises en charge ;

- appliquer la règle de domiciliation administrative pour les personnes sans domicile fixe (condition d'accès aux dispositifs de protection sociale) dans tous les centres communaux et intercommunaux d'action sociale et en évaluer la mise en œuvre.

Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes co-infectées par le VHC et le VIH

Chez les personnes vivant avec le VIH, la survenue d'une infection par le VHC comporte plusieurs spécificités :

- le recours partiel aux antiviraux à action directe dans ce groupe, qui pouvait pourtant déjà bénéficier de ces traitements avant même la généralisation de leurs indications ;

- la possibilité d'interactions médicamenteuses avec le traitement de l'infection à VIH ;

- la prévalence élevée des comorbidités ;

- la fréquente nécessité d'un suivi hépatologique au-delà de la guérison virologique ;

- l'existence de comportements sexuels à haut risque chez certaines personnes.

Les recommandations concernant ce groupe soulignent donc :

- l'importance d'une offre systématique du traitement de l'infection par le VHC, en luttant contre les freins et préjugés qui empêchent d'atteindre cet objectif ;
- l'utilité du recours aux RCP pour les patients atteints d'une « pathologie associée nécessitant un traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C » et *a fortiori* en cas de comorbidités ;
- le suivi nécessaire des atteintes hépatiques (dont le dépistage du carcinome hépatocellulaire) et extra-hépatiques après la guérison virologique ;
- l'importance d'introduire des interventions ciblées, notamment vis-à-vis des troubles métaboliques et des addictions, après une réponse virologique soutenue pour le VHC ;
- le besoin de recherches sur les déterminants des comportements sexuels à risque et la prévention des infections et des réinfections par le VHC dans ce contexte.

Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Évaluation et recherche

Les points d'incertitude et les difficultés mentionnées tout au long de ce rapport conduisent logiquement à des propositions d'évaluation et d'orientation de la recherche consacrée à l'infection par le VHC.

Concernant la prévention des infections par le VHC, les recommandations préconisent :

- d'identifier des interventions plus efficaces pour réduire le risque d'infection ou de réinfection chez les patients guéris, en particulier chez ceux appartenant aux groupes à risque élevé d'infection par le VHC ;
- de soutenir et développer les travaux consacrés à la mise au point d'un vaccin contre le VHC.

Concernant le dépistage, les recommandations portent sur :

- l'identification de nouvelles stratégies de dépistage des populations « cachées », en particulier celles qui sont éloignées des soins, et l'évaluation de ces stratégies ;
- l'évaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VHC préconisée ici chez les adultes en population générale par une proposition de test faite au moins une fois dans la vie.

Concernant les traitements par les antiviraux à action directe, pour lesquels le recul est encore limité et dont les résultats concernent surtout les patients ayant des lésions significatives du foie, les recommandations sont :

- d'évaluer les effets à moyen et long termes de ces traitements dans une population de patients sans fibrose hépatique notable dans les cohortes actuelles et de nouvelles cohortes ;
- de poursuivre l'évaluation de la tolérance des antiviraux à action directe au sein de ces cohortes ;
- d'expérimenter des modalités nouvelles et simplifiées de traitement de l'infection virale C pour les personnes très éloignées des soins afin d'améliorer la « cascade » de soins qui les concerne, et évaluer ces modalités, y compris au plan médico-économique ;
- de soutenir la recherche sur les mécanismes de la carcinogenèse hépatique ;
- de développer des approches combinées d'interventions visant à prévenir et prendre en charge les affections et facteurs de risque de maladie hépatique susceptibles de survenir au décours de la guérison virologique, incluant des programmes d'éducation thérapeutique.

Concernant les inégalités sociales et territoriales constatées en France pour l'infection par le VHC, le rapport insiste sur la nécessité :

- d'analyser les inégalités sociales de santé chez les personnes infectées par le VHC et soutenir la recherche sur les interventions visant à réduire ces inégalités ;
- de quantifier la part des différents déterminants des inégalités inter-régionales de l'endémie à VHC et de préciser les mesures régionales susceptibles de réduire ces inégalités.

On comprend donc bien que le rapport préconise de façon plus générale de maintenir les efforts de recherche consacrés aux hépatites virales en France au sein de l'ANRS.

Perspectives

Comme pour le rapport 2014, les recommandations du présent rapport, quelle que soit la force de l'argumentation sur laquelle chacune repose, ne vaudra que par le sort qui leur sera réservé par les pouvoirs publics et, au-delà, par les professionnels et les personnes concernés.

La forte attente des patients et des professionnels de santé vis-à-vis des traitements de l'infection par le VHC, mais aussi les difficultés prévisibles de mise en œuvre de certaines des recommandations de ce rapport suggèrent, en l'absence d'un programme de santé publique consacré aux hépatites virales, de confier le suivi de leur mise en œuvre à une instance indépendante et pluraliste.

Celle-ci pourrait être constituée par le comité de suivi des recommandations 2014, déjà en place, et qui pourrait assurer la nécessaire veille scientifique relative à l'infection par VHC et sa prise en charge et le suivi de la mise en œuvre des présentes recommandations, en s'appuyant sur les indicateurs produits notamment par « Santé publique France ».

Ces missions, qui impliquent une grande transparence et un effort de communication, devraient grandement bénéficier du soutien actif des services du ministère en charge de la santé.

En définitive, le traitement de l'infection à VHC par les antiviraux à action directe constitue un « laboratoire » plus général pour chercher des réponses aux difficultés observées dans le système de santé en France :

- insuffisance des mesures de prévention et du dépistage, soulignée par la récente loi de modernisation de notre système de santé ;
- difficulté à toucher les populations vulnérables et à construire des dispositifs de prévention et de soins participatifs qui faciliteraient l'inscription durable dans la santé ;
- difficultés à coordonner un ensemble complexe de mesures et d'acteurs pour la prise en charge de maladies chroniques, notamment en cas de comorbidités ;
- persistance d'inégalités sociales et territoriales fortes.

Aussi, la mise en œuvre des présentes recommandations pourrait-elle avoir des retombées positives non seulement pour la lutte contre l'hépatite C, mais aussi pour le système de santé et les patients dans leur ensemble.

Annexes



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre

Paris, le 6 JUIN 2016



Cher Monsieur le Professeur,

Je vous ai confié le 25 janvier 2013 la responsabilité de réaliser un rapport d'expertise sur les hépatites virales B et C. Sous votre égide, un rapport relatif à la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C a été élaboré, et m'a été remis en mai 2014. Les recommandations publiées font l'objet d'un suivi par un comité spécifique piloté par la Direction générale de la santé.

Dans le contexte actuel d'évolution de la prise en charge des hépatites virales, je souhaite que ces recommandations soient mises à jour.

En 2015, j'ai étendu les missions du Conseil national du syndrome immunodéficient acquis (sida) aux hépatites virales. Aussi, comme pour le rapport d'expertise sur la prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, j'ai décidé de confier la responsabilité de l'actualisation de ces recommandations à la direction conjointe de l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales et du Conseil national du Sida et des hépatites virales.

Dans la perspective de l'accès universel au traitement que je souhaite, je vous demande dès maintenant de procéder à une actualisation des recommandations concernant la prise en charge médicale et médicosociale des patients infectés par le virus de l'hépatite C pour une parution en septembre 2016. Vous veillerez en particulier à ce que cette mise à jour définisse des recommandations pour que les publics les plus vulnérables ou éloignés du système de santé puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique de leur hépatite C et qu'elle détermine l'évolution souhaitable du rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

.../...

Monsieur le Pr Jean-François Delfraissy
Directeur de l'Agence nationale de recherche
sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)
ANRS
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

Afin de garantir le respect des principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire inscrits à l'article L.1452-1 du code de la santé publique, je souhaite que les modalités de travail des groupes d'experts concernés respectent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L.1452-2 du code de la santé publique).

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère considération.

Bien cordialement,



Marisol TOURAINE



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre

Paris, le - 6 JUIN 2016

Cher

Monsieur le Professeur,

Un rapport relatif à la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C a été élaboré, à ma demande, par l'Agence nationale de recherche sur le VIH/SIDA et les hépatites virales (ANRS) en mai 2014.

Dans le contexte actuel d'évolution de la prise en charge des hépatites virales, je souhaite que ces recommandations soient mises à jour.

En 2015, j'ai étendu les missions du Conseil national du syndrome immunodéficientaire acquis (sida) aux hépatites virales. Aussi, comme pour le rapport d'expertise sur la prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, j'ai décidé de confier la responsabilité de l'actualisation de ces recommandations à la direction conjointe de l'ANRS et du Conseil national du Sida et des hépatites virales, que vous présidez.

Dans la perspective de l'accès universel au traitement que je souhaite, je vous demande de procéder dès maintenant à une actualisation des recommandations concernant la prise en charge médicale et médicopsociale des patients infectés par le virus de l'hépatite C pour une parution en septembre 2016.

Vous veillerez en particulier à ce que cette mise à jour définisse des recommandations pour que les publics les plus vulnérables ou éloignés du système de santé puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique de leur hépatite C et qu'elle détermine l'évolution souhaitable du rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

.../...

Monsieur le Professeur Patrick Yéni
Président du Conseil national du Sida
et des hépatites virales
11, place des cinq martyrs du lycée Buffon
75696 Paris Cedex 14

Afin de garantir le respect des principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire inscrits à l'article L.1452-1 du code de la santé publique, je souhaite que les modalités de travail des groupes d'experts concernés respectent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L.1452-2 du code de la santé publique).

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère considération.

Très cordialement,

Le Tourneur

Marisol TOURAINE

Annexe 2 : Note relative à la gestion des liens et conflits d'intérêts dans le cadre de l'actualisation 2016 du rapport de recommandations 2014 sur la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C



Le Directeur de l'ANRS

Le Président du CNS

Paris, le 8 septembre 2016

**Note relative à la gestion des liens et conflits d'intérêts
dans le cadre de l'actualisation 2016
du rapport de recommandations 2014 sur la prise en charge
des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C**

Le rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C a fait l'objet d'une actualisation en 2016. Cette mission a été confiée par la Ministre de la santé à l'ANRS et au CNS, lesquels ont mandaté le Pr Daniel Dhumeaux pour coordonner les travaux d'actualisation. Pour ce faire, le Pr Dhumeaux a constitué un comité de validation et de synthèse, composé de huit personnalités issues des communautés scientifique, institutionnelle et associative. C'est ce comité indépendant qui a été chargé de la production du rapport. Les potentiels liens d'intérêts entre les membres de ce comité et l'industrie pharmaceutique ont fait l'objet d'une grande attention et leurs Déclarations publiques d'intérêt (DPI) ont fait l'objet d'un examen approfondi. Il a en effet été décidé de n'accepter dans le comité de validation et de synthèse aucun expert bénéficiant de rémunérations de la part de sociétés de l'industrie pharmaceutique, versées à son compte propre, ou à une association de service, dont il serait membre ou dirigeant.

Pour alimenter sa réflexion, le comité s'est adjoint l'avis d'un certain nombre d'experts, qu'ils aient ou non mentionné dans leur DPI des liens avec l'industrie pharmaceutique : ils ont été auditionnés dans le cadre de groupes de travail thématiques, et ont émis un certain nombre de propositions.

Pr Jean-François DELFRAISSY
Directeur de l'ANRS

Pr Patrick YENI
Président du CNS

Annexe 3 : Lettre de mission du Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et du Pr Patrick Yéni, président du CNS, au Pr Daniel Dhumeaux



Pr Jean-François DELFRAISSY
Directeur de l'ANRS

Pr Patrick YENI
Président du CNS

Pr Daniel DHUMEAUX

Paris, le 27 juin 2016

Monsieur le Professeur,

La ministre de la santé, Marisol Touraine, a confié à l'ANRS et au CNS l'actualisation des recommandations formulées dans le rapport qui lui avait été remis en mai 2014, relatif à la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, et dont vous aviez assuré la coordination.

Cette demande fait suite à la décision de la ministre de rendre universel l'accès au traitement de l'hépatite C, et l'actualisation devra, en particulier, proposer des recommandations pour que les publics vulnérables ou éloignés du système de santé puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique de leur hépatite C et déterminer l'évolution souhaitable du rôle des réunions de concertation pluridisciplinaire.

Nous avons décidé de vous confier la coordination de cette actualisation, que nous vous demandons de bien vouloir mener à bien pour la mi-septembre 2016.

Vous pourrez à cet effet vous entourer d'un groupe d'experts, sur le modèle de l'organisation mise en place pour la rédaction du rapport de 2014. Afin de garantir le respect des principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire, vous veillerez tout particulièrement à ce que les modalités de travail du groupe d'experts sollicités respectent la charte de l'expertise sanitaire publiée le 21 mai 2013. À cet égard, le CNS se chargera de la collecte et de l'archivage des déclarations publiques d'intérêt que devra renseigner chaque expert retenu dans le groupe de travail. L'analyse de ces déclarations sera effectuée de manière conjointe par le directeur de l'ANRS, le président du CNS et vous-même. Le comité de validation et de synthèse qui va vous accompagner pour la formulation des recommandations devra être dépourvu de tout lien d'intérêt vis-à-vis des industriels impliqués dans les traitements de l'hépatite C.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de notre sincère considération.

Pr Jean-François DELFRAISSY
Directeur de l'ANRS

Pr Patrick YENI
Président du CNS

Annexe 4 : Lettre du Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et du Pr Patrick Yéni, président du CNS, aux membres du comité de validation et de synthèse



Pr Jean-François DELFRAISSY
Directeur de l'ANRS

Pr Patrick YENI
Président du CNS

Mesdames et Messieurs les membres
Du comité de validation synthèse
Rapport relatif à la prise en charge des personnes
infectées par le virus de l'hépatite C

Paris, le 27 juin 2016

Madame, Monsieur,

La ministre de la santé, Marisol Touraine, a confié à l'ANRS et au CNS l'actualisation des recommandations formulées dans le rapport qui lui avait été remis en mai 2014, relatif à la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, coordonné par le Pr Daniel Dhumeaux.

L'ANRS et le CNS confient à nouveau au Pr Dhumeaux la coordination de cette actualisation. Pour mener à bien sa mission, celui-ci va constituer plusieurs groupes de travail composé d'experts, sur le modèle de l'organisation mise en place en 2014.

Chaque expert devra renseigner une déclaration publique d'intérêt (modèle en pièce jointe à ce courrier) et la transmettre au CNS qui se chargera de les archiver et de les publier. L'analyse de ces déclarations sera effectuée de manière conjointe par le directeur de l'ANRS, le président du CNS et le coordonnateur du rapport.

Nous vous demandons de retourner sous format électronique ces déclarations renseignées **d'ici le 11 juillet** à :

Mme Alexandra Moussou (alexandra.moussou@sante.gouv.fr), responsable administrative du CNS.

En l'absence de déclaration publique d'intérêt transmise à cette date, votre participation au groupe de travail ne pourra être retenue.

Le comité de validation et de synthèse sera chargé, sous l'égide du Pr Dhumeaux, de la formulation des recommandations. Nous insistons donc sur le fait que les membres de ce comité devront être dépourvus de tout lien d'intérêt vis-à-vis des industriels impliqués dans les traitements de l'hépatite C.

Nous vous remercions par avance de votre compréhension et vous prions d'agréer l'expression de notre sincère considération.

Pr Jean-François DELFRAISSY
Directeur de l'ANRS

Pr Patrick YENI
Président du CNS

Index

A

Abréviations **XIX**
Aide médicale de l'État 41
Aller vers **46**
ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) 68, 71, 77
Antiviraux à action directe 1, 19, **34, 54, 55, 63, 71**
Appartement de coordination thérapeutique 46, **47, 75**
Association française pour l'étude du foie 71
Assurance maladie 41

C

CAARUD 7, 15, 17
Carcinome hépatocellulaire 5, 66, 76
CMU-C 41
Co-infection VHC-VIH **53, 75**
Conseil national du sida et des hépatites virales 71
Comité de validation et de synthèse **XI**
Comorbidités 3, 14, 35, 55, **57, 65, 67, 75**
CSAPA 3, 7, 15, 17

D

Dépistage **6, 17, 32, 64**
Détenus **31, 73**
Dispositif des soins urgents et vitaux 41
Droit au séjour **43**
DROM-COM 7, 64

E

Épidémiologie **1, 13, 31, 40, 53, 64**
Évaluation **63, 64, 76**

G

Groupes thématiques de travail **XIII**

H

Hépatites C aiguës **8**
Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes **8**

I

Infection par le VHC **1, 13, 31, 39, 63, 72, 73, 74**
Infection par le VIH **53, 75**
Interprétariat **45**

M

Médecin généraliste **2**
Médecin spécialisé dans la prise en charge des hépatites **3**
Médiation sanitaire **45**
Méthodologie **71, 84**
Migrants et étrangers **39, 74**

O

Observance **21**
Organisation générale **1, 72**

P

Parcours de soins **65**
 Parcours du patient **2, 4, 5**
 Permanences d'accès aux soins de santé
41
 Points-clés **9, 24, 36, 47, 59, 68**
 Prévention **14, 22, 44, 66**
 Programmes d'échange de seringues **14**
 Protection contre l'éloignement **43**
 Protection maladie **40, 41, 42**

R

Recherche **63, 66, 76**
 Recommandations **10, 25, 36, 49, 59, 69, 72**
 Recontamination **5, 8, 16, 19, 22, 58, 73, 76**
 Réduction des risques **15, 16**
 Réunions de concertation pluridisciplinaire **3**

S

Santé publique **67, 77**
 Soins coordonnés **21**

Suivi **1, 13, 31, 39, 53, 63, 65, 72, 73, 74, 75, 76**
 Synthèse **71**
 Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie **4, 9, 11, 72**

T

Test rapide d'orientation diagnostique **7, 17**
 Traitement **1, 4, 13, 19, 20, 21, 31, 34, 39, 53, 54, 55, 63, 66, 71, 72, 73, 74, 75, 76**
 Traitements de substitution aux opiacés **16**

U

Unités sanitaires en milieu pénitentiaire **4, 32, 33, 36, 37**
 Usagers de drogues **13, 73**

V

Vaccin contre le VHC **66**
 Vulnérabilités **13, 14, 31, 39, 53**



Achévé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A.
14110 Condé-sur-Noireau
N° d'Imprimeur : 183687 - Dépôt légal : septembre 2016
Imprimé en France

Ce nouveau rapport consacré à la lutte contre l'hépatite C fait suite à la décision de Madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, annoncée en mai 2016, de permettre l'accès du traitement de l'infection liée au virus de l'hépatite C (VHC) à l'ensemble des personnes infectées.

Cette décision s'appuie sur les progrès majeurs intervenus ces dernières années dans le traitement de cette infection et permettant une guérison chez plus de 95% des patients avec des agents antiviraux quasiment dépourvus d'effets indésirables. Cette décision appelait une réflexion et des recommandations nouvelles sur les adaptations nécessaires à sa mise en œuvre. Elles font l'objet du présent rapport, réalisé sous l'égide de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) et du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), avec le concours de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF).

Dans une première partie, le rapport traite de l'organisation générale des soins, quelles que soient les populations de patients concernées. Notamment, il explicite, dans ce nouveau contexte, les places respectives des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients, et particulièrement celle du médecin généraliste, et propose de nouvelles orientations pour les réunions de concertation pluridisciplinaire.

Beaucoup de personnes atteintes d'une infection par le VHC sont en situation de vulnérabilité, de précarité ou éloignées des systèmes de santé : usagers de drogues, détenus, migrants et personnes co-infectées par le VHC et le VIH. Quatre chapitres leur sont spécifiquement consacrés, assortis de recommandations fortes pour améliorer leur dépistage, favoriser leur arrivée dans les structures de soins et « aller vers elles ».

La dernière partie est consacrée à l'évaluation des recommandations qui seront mises en œuvre, et, plus fondamentalement, l'évaluation de l'impact, en termes de santé publique, de l'élargissement des indications du traitement. Le même chapitre propose des orientations de recherche sur l'infection virale C en lien avec ce traitement élargi, au sein des cohortes déjà mises en place ou de nouvelles, en rappelant la place éminente des équipes françaises dans ce champ.

La décision de l'accès universel au traitement des personnes infectées marque l'histoire de l'endémie de l'infection par le VHC en France. L'analyse des conséquences de cette décision et les recommandations qui en découlent font l'objet du présent rapport. Pour autant, ce rapport n'aura d'impact qu'avec le soutien de nos autorités de tutelle, le déploiement de ses recommandations dans un cadre organisé, institutionnel et pluraliste, comme celui mis en place au décours du précédent rapport, et une mobilisation forte et partagée de tous les acteurs concernés.