



HAL
open science

Cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine

Cécile Brouard

► **To cite this version:**

Cécile Brouard. Cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2019. Français. NNT : 2019SACLS473 . tel-02434638

HAL Id: tel-02434638

<https://theses.hal.science/tel-02434638>

Submitted on 10 Jan 2020

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

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

Cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570
Santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique - Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Saint-Maurice, le 11 décembre 2019

Cécile Brouard

Composition du Jury :

Pr. Loïc Josseran PU-PH, Université de Versailles Saint-Quentin	Président
Pr. François Dabis PU-PH, Université de Bordeaux	Rapporteur
Pr. Karine Lacombe PU-PH, Sorbonne Université, Paris	Rapporteur
Dr. Jean-Christophe Comboroure, Chef de bureau, Direction générale de la santé	Examineur
Pr. Elisabeth Delarocque-Astagneau PU-PH, Université de Versailles Saint-Quentin	Directrice de thèse
Mme Josiane Pillonel Chargée de projets, Santé publique France	Co-directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier très chaleureusement mes directrices de thèse, Elisabeth Delarocque-Astagneau et Josiane Pillonel, de m'avoir guidée et soutenue tout au long de ce projet de thèse. Merci, Elisabeth, d'avoir accepté cette direction sur un sujet, un peu en marge de tes nouvelles activités, mais auquel, je pense, tu restes attachée. J'avais déjà beaucoup appris de notre première collaboration à l'InVS (il y a quinze ans déjà...) et cette expérience s'est renouvelée. Chère Josiane, mille mercis pour tes conseils, tes idées foisonnantes et ton aide au quotidien sur cette thèse et sur tout le reste et pour ton amitié qui m'est précieuse.

Je remercie François Dabis et Karine Lacombe qui m'ont fait l'honneur d'accepter de participer au jury de thèse en qualité de rapporteurs, Jean-Christophe Comboroure en tant qu'examineur et Loïc Josseran qui a bien voulu le présider.

J'adresse ma reconnaissance à Santé publique France, plus particulièrement à Florence Lot et Caroline Semaille, Responsables de l'unité VIH/Sida, IST et Hépatites B et C (VHIT), Bruno Coignard, Didier Che et Sylvie Quelet, Directeurs de la Direction des maladies infectieuses, ainsi que François Bourdillon, Directeur général, de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans le cadre de la formation diplômante. Merci également à Christine Larsen et Jean-Claude Desenclos de m'avoir encouragée à me lancer dans ce projet.

Merci à Jean Bouyer, Florence Menegaux, Raphaëlle Varraso, Fabienne Renoirt et Audrey Bourgeois de l'Ecole Doctorale de Santé Publique.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail :

- Marjorie Boussac et Julien Durand de la Direction Appui, Traitements et Analyses de données (DATA) de Santé publique France pour leur accompagnement dans mes premiers pas dans le SNDS ;
- Leïla Saboni, Arnaud Gautier, Nathalie Lydié, Delphine Rahib, Jean-Baptiste Richard, Cécile Sommen de Santé publique France, Stéphane Chevaliez et l'équipe du CNR des hépatites

B, C et Delta, Francis Barin et l'équipe du CNR du VIH pour leur implication dans l'aventure BaroTest ;

- Christine Silvain et Victor de Lédighen, hépatologues, ainsi que Antoine Rachas, Christelle Gastaldi-Ménager, Thomas Lesuffleur de la Cnam et le sous-groupe infectieux du ReDSIAM pour leur contribution à la construction de l'algorithme de repérage des patients pris en charge ;
- Corinne Pioche et Camille Pelat pour leurs travaux sur la méthode directe dans le cadre d'un stage de master 2 ;
- Yann Le Strat et Marie Jauffret-Roustide pour leur contribution à ce travail.

Merci également à mes collègues de l'unité VHIT, notamment aux membres de l'équipe hépatites pour leur compréhension : Sophie Vaux, Mathias Bruyand et Stella Laporal.

Enfin, une attention toute particulière à Camille et Mathurin, mes deux grands « petits garçons » qui n'ont toujours pas bien compris ce que leur maman faisait « encore » à l'école et à ma petite Agathe, dont l'heureuse arrivée a décalé la finalisation de cette thèse. Merci à Bruno pour son soutien sans faille et à tous ceux qui me sont chers.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications issues du travail de thèse

Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, Barin F, Larsen C, Sommen C, Pillonel J, Delarocque-Astagneau E, Lydié N, Lot F. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct 28;19(1):896. doi:10.1186/s12879-019-4493-2.

Saboni L, **Brouard C**, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, Larsen C, Sommen C, Pillonel J, Lydié N, Lot F. Prévalence des hépatites chroniques C et B et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre santé-BaroTest. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(24-25):469-77.

Brouard C, Boussac-Zarebska M, Silvain C, Durand J, de Lédighen V, Pillonel J, Delarocque-Astagneau E. Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015. *BMC Infect Dis.* 2017;17:784. doi:10.1186/s12879-017-2889-4.

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. doi: 10.1371/journal.pone.0126920.

Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France en 2014. Implications pour des recommandations de dépistage élargi. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;19-20:329-39.

Publications en lien avec le travail de thèse

Alliance francophone des acteurs de santé contre le VIH et les infections virales chroniques. Ouvrage collectif « VIH, hépatites virales et santé sexuelle », partie « Données chiffrées » du chapitre « Epidémiologie et prévention de l'hépatite C », à paraître en avril 2020.

Rahib D, Larsen C, Gautier A, Saboni L, **Brouard C**, Chevaliez S, Barin F, Lot F, Lydié N. Acceptabilité et faisabilité d'un dépistage par auto-prélèvement à domicile des infections VIH, VHB et VHC en population générale en France en 2016 : l'étude BaroTest. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(24-25):478-90.

Dessauce C, Semenzato L, Rachas A, Barthélémy P, Lavin L, Comboroure JC, Lot F, **Brouard C**. Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'Assurance Maladie (janvier 2014-décembre 2017). *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(24-25):502-9.

Lydié N, Saboni L, Gautier A, **Brouard C**, Chevaliez S, Barin F, Larsen C, Lot F, Rahib D. Innovative Approach for Enhancing Testing of HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C in the General Population: Protocol for an Acceptability and Feasibility Study (BaroTest 2016). *JMIR Res Protoc.* 2018 Oct 12;7(10):e180. doi: 10.2196/resprot.9797

Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, **Brouard C**, Pillonel J, Le Strat Y, Cossais S, Roudot-Thoraval F, Canva V, Mathurin P, Dhumeaux D, Yazdanpanah Y. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):785-792. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.027. Epub 2018 Jul 1. PubMed PMID: 30227916.

Fonteneau L, Le Meur N, Cohen-Akenine A, Pessel C, **Brouard C**, Delon F, Desjeux G, Durand J, Kirchgessner J, Lapidus N, Lemaitre M, Tala S, Thiébaud A, Watier L, Rudant J, Guillon-Grammatico L. The use of administrative health databases in infectious disease epidemiology and public health. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S174-S182. doi: 10.1016/j.respe.2017.03.131. Epub 2017 Jun 16. French. PubMed PMID: 28624133.

Bottero J, **Brouard C**, Roudot-Thoraval F, Deuffic-Burban S, Hofliger P, Abergel A, Volant J, Dhumeaux D, Yazdanpanah Y; Viral Hepatitis Testing Experts group. 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;36:1442-9. doi: 10.1111/liv.13135. Epub 2016 May 1. PubMed PMID:27043826.

Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J, **Brouard C**. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2016:224-229.

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 Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et du CNS et avec le concours de l'AFEF. 2016. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf

Communications orales

Brouard C, Laporal S, Bruyand M, Pillonel J, Lot J. Hépatites B et C : Mise à jour des données épidémiologiques. Journée nationale de lutte contre les hépatites B et C. Ministères des Solidarités et de la Santé, Paris, septembre 2019.

Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, Larsen C, Pillonel J, Lydié N, Lot F. Prévalence des hépatites B et C à partir d'un auto-prélèvement de sang à domicile et dépistage en population générale métropolitaine en 2016. Journées nationales d'infectiologie, Lyon, juin 2019.

Brouard C. Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C. Journées françaises d'hépatologie et d'oncologie digestive, Paris, mars 2019.

Brouard C. The French data sources used to estimate the HCV continuum of care. ECDC 4th Meeting of the Hepatitis B and C network, Lisbon, Portugal, June 2017.

Supervie S, **Brouard C**. Cascade et parcours de soins, analyse comparative VIH/VHC. XVème congrès de la Société française de lutte contre le Sida, Paris, Octobre 2014.

Brouard C, Le Strat Y, Pillonel J, Larsen C, Semaille C. Characteristics of undiagnosed HBV or HCV chronically infected population in France: a need for reconsidering testing strategies.

Communication orale, 49th annual meeting of the International liver congress, London, England, April 2014.

Communications affichées

Brouard C., Saboni L., Gautier A., Chevaliez S., Rahib D., Richard J.B., Larsen C., Pillonel J., Lydié N., Lot F. Prévalence des hépatites B et C à partir d'un auto-prélèvement de sang à domicile et dépistage en population générale métropolitaine en 2016. Journées nationales d'infectiologie, Lyon, juin 2019.

Brouard C., Boussac-Zarebska M., Silvain C., Durand J., De Lédighen V., Larsen C. et al. Rapid and large implementation of HCV treatment advances in France, 2007 to 2015. International Liver Congress. Amsterdam, The Netherlands. April 2017.

Saboni L, Rahib D, **Brouard C**, Gautier A, Chevaliez S, Barin F, Larsen C, Lot F, Lydié N. BaroTest, faisabilité et acceptabilité d'une nouvelle offre de dépistage des hépatites B et C et du VIH. Colloque international sur la recherche interventionnelle, Paris, France. Novembre 2016.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES	5
TABLE DES MATIERES	9
INDEX DES TABLEAUX	13
INDEX DES FIGURES	15
INDEX DES ANNEXES	19
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	21
INTRODUCTION	23
1. Généralités	25
2. Modes de transmission	25
3. Histoire naturelle	27
3.1 Infection aiguë	27
3.2 Infection chronique.....	28
3.3 Evolution après l'éradication virale	29
4. Avancées en matière de dépistage et de prise en charge de l'hépatite C dans le contexte des politiques publiques françaises	30
4.1 Années 1990 : l'ère des premiers traitements, tests et recommandations	31
4.2 Années 2000 : l'ère de l'action publique.....	34
4.3 Années 2010 : l'ère de la révolution thérapeutique	41
5. Données épidémiologiques	46
5.1 En France.....	46
5.2 Dans le monde.....	50
6. Questions de recherche	51
7. Objectifs	55
MATERIELS ET METHODES	57
1. Les cascades de prise en charge	57
2. Méthodologie	61
3. Sources de données	63
4. Champs des cascades 2016 et 2011	64

CHAPITRE 1 - ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT UNE HEPATITE C CHRONIQUE ET DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT CONNAISSANCE DE LEUR INFECTION EN 2016 65

1. Introduction.....	67
2. Méthodes	68
2.1 Schéma d'étude et recueil de données.....	68
2.2 Analyses biologiques.....	70
2.3 Rendu de résultats	71
2.4 Analyses de données.....	71
2.5 Ethique.....	72
3. Résultats.....	72
3.1 Participation.....	72
3.2 Caractéristiques de la population d'étude.....	73
3.3 Estimation de la prévalence de l'hépatite chronique C et de la proportion de personnes infectés ayant connaissance de leur statut.....	76
4. Discussion	78
5. Implication	81

CHAPITRE 2 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN 2011 83

1. Introduction.....	85
2. Méthodes	85
2.1 Paramètres et sources de données.....	86
2.2 Analyse statistique.....	90
3. Résultats.....	90
3.1 Prévalence des Ac anti-VHC.....	90
3.2 Prévalence de l'ARN du VHC.....	90
4. Discussion	91
5. Implication	93

CHAPITRE 3 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT CONNAISSANCE DE LEUR INFECTION EN 2011..... 95

1. Introduction.....	97
2. Méthodes	97
2.1 Principe général.....	97
2.2 Sources de données	98
3. Résultats.....	103
3.1 Estimation du nombre et de la distribution par sexe et par classe d'âge des personnes méconnaissant leur infection chronique en 2011.....	103

3.2 Estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique en 2011.....	103
4. Discussion	105
5. Implication	107
CHAPITRE 4 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES PRISES EN CHARGE POUR UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN 2016 ET EN 2011.....	109
1. Introduction.....	111
2. Méthodes	112
2.1 Le SNIIRAM et le SNDS	112
2.2 Construction de l’algorithme de repérage des patients.....	114
2.3 Sélection de la population d’étude.....	124
2.4 Logiciel.....	124
3. Résultats.....	125
3.1 Composantes de l’algorithme.....	125
3.2 Comparaison des différentes composantes de l’algorithme.....	138
3.3 Principaux résultats des algorithmes intermédiaires	142
3.4 Algorithme final.....	142
3.5 Algorithme alternatif	145
3.6 Estimation du nombre de personnes prises en charge pour la cascade	148
4. Discussion	148
5. Implication	153
CHAPITRE 5 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES EN COURS DE TRAITEMENT POUR UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN 2016 ET EN 2011.....	155
1. Introduction.....	157
2. Méthodes	157
3. Résultats.....	157
4. Discussion	159
5. Implication	161
CHAPITRE 6 – CASCADES DE PRISE EN CHARGE DE L’HEPATITE C CHRONIQUE EN 2016 ET EN 2011.....	163
1. Introduction.....	165
2. Méthodes	165
3. Résultats.....	165
3.1 Estimation de la cascade en 2016 et 2011 en France métropolitaine.....	165
3.2 Comparaison par rapport aux données internationales.....	166
4. Discussion	169

5. Implication	172
DISCUSSION	173
Discussion des principaux résultats	173
Atouts et limites de la cascade française.....	174
Atouts.....	174
Limites	175
Discussion générale sur le concept de cascade.....	179
Apports de la cascade.....	179
Une multiplicité de cascades et d’approches méthodologiques	179
Pertinence de la cascade pour l’hépatite C.....	184
Comment optimiser la cascade de prise en charge de l’hépatite C ?.....	185
PERSPECTIVES	187
CONCLUSION	189
BIBLIOGRAPHIE	191
ANNEXES	205

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les antiviraux à action directe selon leurs classes et leurs dates de mise à disposition en France	43
Tableau 2 : Revue non exhaustive des cascades de prise en charge de l'hépatite C reposant sur une approche transversale	59
Tableau 3 : Revue non exhaustive des cascades de prise en charge de l'hépatite C reposant sur une approche longitudinale	60
Tableau 4 : Sources de données des estimations des différentes étapes de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en 2016 et en 2011, France métropolitaine.....	64
Tableau 5 : Caractéristiques socio-démographiques dans les échantillons BaroTest et Baromètre santé 2016, France métropolitaine, 2016.....	74
Tableau 6 : Expositions à risque vis-à-vis de l'hépatite C et antécédents déclarés de dépistage de l'hépatite C au cours de la vie dans les échantillons BaroTest et Baromètre santé 2016, France métropolitaine, 2016.....	75
Tableau 7 : Prévalence estimée de l'hépatite chronique C selon les variables socio-démographiques et les expositions à risque en population générale de 18-75 ans, BaroTest, France métropolitaine, 2016.....	77
Tableau 8 : Taille des sous-groupes et prévalence des Ac anti-VHC et de l'ARN VHC chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011.....	89
Tableau 9 : Estimation des nombres de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011.....	91
Tableau 10 : Paramètres et sources de données utilisés pour réaliser les estimations du nombre de personnes méconnaissant leur infection en France métropolitaine en 2011.....	102
Tableau 11 : Estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection chronique par le virus de l'hépatite C selon huit scenarii en 2011, France métropolitaine.....	104
Tableau 12 : Codes NABM utilisés pour la PCR ARN VHC.....	118
Tableau 13 : Codes NABM et CCAM utilisés pour les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique.....	119
Tableau 14 : Premier algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.....	124
Tableau 15 : Algorithme final utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique	143
Tableau 16 : Algorithme alternatif (plus sensible)	146
Tableau 17 : Nombres de personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final et l'algorithme alternatif (plus sensible), âgées de 18-75 ans ou de 18-80 ans et vivant en France métropolitaine, 2011 et 2016	148
Tableau 18 : Comparaison des sources de données des cascades françaises VHC et VIH	175
Tableau 19 : Atouts et limites des cascades transversales ou longitudinales.....	181
Tableau 20 : Distribution estimée par sexe et par classe d'âge des UDIV actifs en France métropolitaine en 2004	209
Tableau 21 : Distribution estimée par sexe et par classe d'âge des UDIV actifs en France métropolitaine en 2011	209
Tableau 22 : Prévalence estimée des anticorps anti-VHC chez les UDIV actifs par sexe et par classe d'âge en France métropolitaine en 2004	209
Tableau 23 : Prévalence estimée des anticorps anti-VHC chez les UDIV actifs par sexe et par classe d'âge en France métropolitaine en 2011	209

Tableau 24: Incidence estimée de l'hépatite C (pour 100 000 PA) chez les donneurs de sang réguliers par sexe et par classe d'âge en France, 2004-2012	210
Tableau 25 : Prévalence estimée des anticorps anti-VHC par sexe et par classe d'âge en population générale métropolitaine en 2004	210
Tableau 26 : Codes CIP et UCD utilisés pour les traitements anti-VHC	213
Tableau 27 : Diagnostics principaux les plus fréquents pour les séjours hospitaliers en MCO codés hépatite C chronique en diagnostic associé en 2011, France entière	218
Tableau 28 : Diagnostics principaux les plus fréquents pour les séjours hospitaliers en MCO codés hépatite C chronique en diagnostic associé en 2016, France entière	219
Tableau 29 : Second algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique	220
Tableau 30 : Troisième algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.....	220
Tableau 31 : Quatrième algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.....	221

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Profil clinique et virologique de l'hépatite C aiguë avec guérison spontanée (A) et de l'hépatite C aiguë avec évolution en hépatite chronique (B)	28
Figure 2 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C	29
Figure 3 : Progrès thérapeutiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (taux de réponse virologique soutenue selon les différents schémas thérapeutiques).....	32
Figure 4 : Prévalence estimée de l'hépatite C chronique (ARN VHC) dans le monde fin 2015.....	50
Figure 5 : La chaîne des services de lutte contre l'hépatite virale et la cascade de prise en charge selon l'Organisation mondiale de la Santé (2016).....	52
Figure 6 : Schéma de Gardner sur l'engagement des personnes infectées par le VIH dans le soin (A) et sa traduction sous forme graphique (B).....	54
Figure 7 : Construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France	62
Figure 8 : Description de la trousse d'auto-prélèvement, BaroTest 2016	70
Figure 9 : Déroulement de l'auto-prélèvement de sang déposé sur buvard réalisé à domicile, BaroTest 2016	70
Figure 10 : Diagramme d'inclusion, BaroTest 2016.....	73
Figure 11 : Schéma du modèle épidémiologique utilisé pour l'actualisation des estimations du nombre de personnes méconnaissant leur infection chronique par le virus de l'hépatite C en France métropolitaine en 2011	99
Figure 12 : Etapes de construction de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite chronique C dans le Système national des données de santé.....	116
Figure 13 : Description des principales étapes d'extraction et de data-management des données de traitement anti-VHC.....	123
Figure 14 : Evolution de la proportion de PCR quantitative chez les personnes ayant eu au moins deux ou au moins trois remboursements de PCR ARN VHC dans l'année, France entière, 2009-2017	125
Figure 15 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins deux ou au moins trois remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année, France entière, 2009-2017	126
Figure 16 : Distribution du nombre de PCR quantitatives ARN VHC remboursées au cours de l'année pour les personnes ayant eu au moins deux ou au moins trois remboursements, France entière, 2011 et 2016.....	127
Figure 17 : Distribution de l'existence d'un traitement anti-VHC au cours de l'année ou de l'année antérieure chez les personnes ayant eu deux ou au moins trois remboursements de PCR quantitative ARN VHC dans l'année, France entière, 2010-2017	128
Figure 18 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de génotypage VHC au cours de l'année, France entière, 2009-2017	130
Figure 19 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement d'élastographie impulsionnelle ou de marqueur sérique d'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'année, France entière, 2011-2017.....	131
Figure 20 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de ponction-biopsie hépatique au cours de l'année, France entière, 2009-2017.....	132
Figure 21 : Evolution des nombres de personnes bénéficiaires (axe principal) et nouvellement bénéficiaires (axe secondaire) de l'ALD n°6 pour hépatite C chronique, France entière, 2010-2017.....	133
Figure 22 : Nuages de points des dates de début et de fin d'ALD n°6 pour hépatite C chronique pour les personnes bénéficiant de cette ALD en 2011 et en 2016 (ALD prévalentes), France entière	135
Figure 23 : Distribution des dates de fin d'ALD pour les personnes en ALD n°6 pour hépatite C chronique avec une date de début d'ALD en 2011 et en 2016 (ALD incidentes), France entière.....	135

Figure 24 : Evolution du nombre de séjours et de de personnes hospitalisées en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite C chronique, France entière, 2009-2017.....	136
Figure 25 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de traitement anti-VHC au cours de l'année selon le type de traitement, France entière, 2009-2017	138
Figure 26 : Evolution des effectifs des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2009-2017.....	139
Figure 27 : Distribution du sexe des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2011 et 2016.....	140
Figure 28 : Distribution de l'âge selon le sexe des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2011 et 2016	141
Figure 29 : Evolution du nombre de personnes identifiées par l'algorithme final de repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique selon les différents types de critères, France entière, 2011-2017	144
Figure 30 : Fréquences des différentes composantes parmi les personnes identifiées par l'algorithme final de repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2011 et 2016.....	144
Figure 31 : Distribution de l'âge selon le sexe des personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final, France entière, 2011 et 2016.....	145
Figure 32 : Evolution du nombre de personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final et l'algorithme alternatif, France entière, 2011-2016.....	147
Figure 33 : Distribution de l'âge, selon le sexe, des personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final et l'algorithme alternatif, France entière, 2011 et 2016	147
Figure 34 : Evolution du nombre de personnes âgées de 18-75 ans ou de 18-80 ans en cours de traitement anti-VHC, France métropolitaine, 2011-2016.....	158
Figure 35 : Distribution de l'âge selon le sexe des personnes âgées de 18-80 ans en cours de traitement anti-VHC, France métropolitaine, 2011 et 2016	159
Figure 36 : Estimations de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique parmi les 18-80 ans en 2011 et parmi les 18-75 ans en 2016, France métropolitaine	166
Figure 37 : Cascades de prise en charge de l'hépatite chronique C selon les régions OMS, dans l'Union européenne et en France métropolitaine en 2015-2016.....	168
Figure 38 : Distribution des différents tests sériques d'évaluation de la fibrose hépatique remboursés par l'Assurance Maladie, France entière, 2011-2017.....	215
Figure 39 : Nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de marqueur sérique d'évaluation de la fibrose hépatique et/ou d'élastographie impulsionnelle et/ou de ponction-biopsie hépatique au cours de l'année, France entière, 2011-2017	215
Figure 40 : Distribution de la durée d'hospitalisation des séjours des personnes hospitalisées en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite C chronique selon le type de diagnostic, France entière, 2009-2017	216
Figure 41 : Proportion d'actes médicaux retrouvés lors des séjours hospitaliers en MCO codés hépatite C chronique en diagnostic principal ou en diagnostic relié, France entière, 2009-2017	217
Figure 42 : Distribution des combinaisons de composantes ayant permis le repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique à partir de l'algorithme final, France entière, 2011 et 2016.....	222
Figure 43 : Evolution du nombre de personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme alternatif selon les différents types de critères, France entière, 2011-2017	223
Figure 44 : Fréquences des différentes composantes parmi les personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme alternatif, France entière, 2011 et 2016.....	223

Figure 45 : Distribution des combinaisons de composantes ayant permis le repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique à partir de l’algorithme alternatif, France entière, 2011 et 2016224

Figure 46 : Evolution des estimations du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique et de la proportion de personnes ayant connaissance de leur infection selon différents sources de données, France métropolitaine, 2004-2016.....225

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1 : Modèle de dépistage et de traitement de la tuberculose développé par Piot en 1967 à l'origine du concept de cascade de prise en charge.....	207
Annexe 2 : Données complémentaires utilisées pour l'estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France métropolitaine en 2011	209
Annexe 3 : Circuit des données du Système national des données de santé et produits de restitution	211
Annexe 4 : Données complémentaires sur l'analyse du Système national des données de santé pour estimer le nombre de patients pris en charge pour une hépatite C chronique.....	213
Annexe 5 : Données complémentaires sur la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine	225
Annexe 6 : Article "HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy"	227
Annexe 7 : Article "The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014"	243
Annexe 8 : Article "Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015"	261

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AAD : Antiviraux à action directe
Ac : Anticorps
AFEF : Association française pour l'étude du foie
ALAT : Alanine aminotransférase
ALD : Affection de longue durée
AME : Aide médicale d'état
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANRS : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ARN : Acide ribonucléique
ATIH : Agence technique de l'information hospitalière
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
BDMA : Bases de données médico-administratives
BS : Baromètre santé
CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues
CCAM : Classification commune des actes médicaux
CDAG : Consultation de dépistage anonyme et gratuit
CES : Centre d'examen de santé
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CIM : Classification internationale des maladies
CIP : Code identifiant de présentation
CMU : Couverture maladie universelle
CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire
Cnam : Caisse nationale d'Assurance Maladie
CNR : Centre national de référence
CNS : Conseil national du sida et des hépatites virales
CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSST : Centre spécialisé de soins aux toxicomanes
DA : Diagnostic associé
DCIR : Datamart de consommations inter-régimes
DO : Déclaration obligatoire
DP : Diagnostic principal
DR : Diagnostic relié
FHDH : French Hospital Database on HIV
HAD : Hospitalisation à domicile
HAS : Haute autorité de santé
HSH : Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes
IC : Intervalle de confiance
ICr : Intervalle de crédibilité
IFN : Interféron
II : Intervalle d'incertitude
IP : Inhibiteur de protéase
IST : Infections sexuellement transmissibles
IV : Intraveineuse

MSA : Mutualité sociale agricole
NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale
NIR : Numéro d'inscription au répertoire
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Personnes-années
PASS : Permanences d'accès aux soins de santé
PBH : Ponction biopsie hépatique
PCR : Polymerase chain reaction
Peg-IFN : Interféron pégylé
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PrEP : Prophylaxie pré-exposition
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
ReDSiam : Réseau pour mieux utiliser les Données du Système national des données de santé
RR : Risque relatif
RSI : Régime social des indépendants
RVS : Réponse virologique soutenue
SNDS : Système national des données de santé
SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie
SpF : Santé publique France
SSR : Soins de suite et de réadaptation
TROD : Test rapide d'orientation diagnostique
TSO : Traitement de substitution aux opiacés
UCD : Unité commune de dispensation
UDIV : Usagers de drogues par voie intraveineuse
UDNI : Usagers de drogues non injecteurs
UE : Union Européenne
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Dans l'histoire de la médecine, le cas du virus de l'hépatite C (VHC) est certainement assez singulier. Identifié presque hier, c'est de son élimination prochaine dont il est question aujourd'hui...

Au cours du XXème siècle, ce virus, transmis de personne à personne par le sang, s'est longtemps répandu de manière silencieuse avec le déploiement de la transfusion sanguine. Dans les années 1970, il est démontré qu'un agent infectieux causant une partie des hépatites n'était ni le virus de l'hépatite A, ni le virus de l'hépatite B [1, 2]. Mais, ce n'est qu'en 1989, que des techniques de biologie moléculaire ont permis d'isoler l'agent des « hépatites non-A, non-B », rebaptisé alors « virus de l'hépatite C » [3].

Dès lors, les progrès considérables des connaissances épidémiologiques ont rapidement permis d'identifier les populations à risque élevé d'infection par le VHC, notamment les personnes ayant reçu des transfusions sanguines ou des greffes et les usagers de drogues par voie intraveineuse [4]. Ainsi, des mesures de prévention primaire (dépistage des donneurs de sang et d'organes, mesures de réduction des risques chez les usagers de drogues, renforcement des mesures universelles d'hygiène lors des actes médicaux) et secondaire (recommandations de dépistage ciblé) ont pu être mises en œuvre. Les premières avancées cliniques, biologiques et virologiques ont, quant à elles, permis la mise au point de tests diagnostiques, l'utilisation de premiers traitements antiviraux et la documentation des facteurs pronostiques d'évolution vers une forme sévère de la maladie et de réponse au traitement [5].

Malgré ces premières avancées, la prise en charge de l'hépatite C chronique a ensuite été limitée par plusieurs facteurs, parmi lesquels un dépistage très insuffisant, la nécessité d'un examen invasif (ponction biopsie hépatique) préalable à la décision de traitement et un traitement antiviral d'efficacité limitée et ayant des effets indésirables sévères.

Mais, depuis le début des années 2010, la prise en charge de l'hépatite C connaît un tournant décisif, grâce à de nouveaux outils de dépistage et d'évaluation de la gravité de la maladie, mais surtout grâce au développement de nouveaux traitements, les antiviraux à action directe (AAD), qui permettent une guérison virologique chez pratiquement tous les patients traités, avec une durée d'administration et des effets indésirables extrêmement réduits [6]. Cette révolution thérapeutique est telle que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé un objectif d'élimination de l'hépatite

C d'ici à 2030, définie comme une réduction de 65% des décès et de 90% des nouvelles infections [7]. Malgré l'efficacité des nouveaux antiviraux, cet objectif ne pourra être atteint que si le dépistage des personnes infectées, le recours aux soins et l'accès au traitement sont renforcés. Afin de mesurer l'engagement des personnes infectées dans le parcours de soins et suivre son évolution au cours du temps, un indicateur épidémiologique synthétique est nécessaire. Le concept de cascade de prise en charge, très utilisé dans le domaine du VIH [8], pourrait répondre à cet objectif.

La construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique est l'objet de ce travail.

1. Généralités

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie, liée au virus de l'hépatite C. Elle est potentiellement grave en raison d'un risque d'évolution vers une forme chronique pouvant entraîner une cirrhose et/ou un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et à terme le décès.

Le VHC est un virus à ARN de la famille des Flaviviridae. Son réservoir est humain. Il se caractérise par une très grande variabilité génétique. Cette propriété, commune aux virus à ARN, résulte principalement de mutations lors de la multiplication du virus. Elle lui permet d'échapper en partie à la réponse immunitaire et complique la mise au point d'un vaccin efficace [9]. Les analyses phylogénétiques établies par séquençage du génome du VHC ont permis d'identifier 7 génotypes, numérotés de 1 à 7, qui se sub-divisent eux-mêmes en sous-types [10]. En France, les principaux génotypes sont le 1, le 3 et le 4, représentant respectivement environ 60%, 20% et 10-15% selon les études [11-14].

L'hépatite C peut guérir spontanément lors de l'infection aiguë ou après traitement. Les anticorps anti-VHC indiquent un contact avec le virus, que l'infection soit guérie ou en cours, et persistent généralement à vie. Seule la présence de l'ARN du VHC témoigne d'une infection en cours par le VHC. Le dépistage de l'hépatite C repose sur la recherche d'anticorps (Ac) anti-VHC, puis, en cas de positivité des Ac, par la recherche de l'ARN viral.

2. Modes de transmission

Le VHC se transmet principalement par la mise en contact du sang d'une personne infectée avec celui d'une personne susceptible, de manière directe (transfusion sanguine) ou indirecte (réutilisation de matériel d'injection contaminé).

Dans les pays industrialisés, la transfusion de produits sanguins a joué un rôle majeur dans la diffusion du VHC jusqu'au début des années 1990. En France, le dépistage obligatoire des donneurs de sang par recherche des anticorps anti-VHC à partir de 1991, puis par recherche de l'ARN à partir de 2001, ainsi que l'amélioration de la sélection des donneurs, ont permis de réduire considérablement le risque transfusionnel. Ainsi, le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion est extrêmement faible, estimé, en France, à 0,03 pour un million de dons pour la période 2014-2016 [15].

L'usage de drogues par voie intraveineuse, qui se serait développé à partir des années 1960, a

également largement contribué à la diffusion du VHC par le partage de seringue ou du matériel de préparation. Dès 1987, une politique de réduction des risques a été mise en œuvre en France, incluant notamment l'accès libre aux matériels stériles (programmes d'échanges de seringues, kits d'injection Stéribox®), la création de Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues (CAARUD), le développement de traitements de substitution aux opiacés (TSO), l'accès au dépistage du VHC et au traitement antiviral et plus récemment, l'expérimentation de salles de consommation à moindre de risque et de programmes d'accompagnement et d'éducation à l'injection [16]. Malgré ces mesures, l'incidence de l'hépatite C reste élevée, estimée à 11,2 pour 100 personnes-années (PA) parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) actifs au cours du dernier mois, en France en 2011 [17]. L'usage de drogues par voie intraveineuse constitue actuellement le mode majeur de contamination par le VHC dans les pays industrialisés [18].

La transmission du VHC lors des soins médicaux, notamment les actes endoscopiques, la dialyse et les interventions chirurgicales [19-21], a probablement joué un rôle non négligeable, mais difficilement quantifiable, jusqu'à la fin des années 1990 [4]. Depuis ce risque est en nette diminution grâce à l'amélioration du respect des précautions universelles d'asepsie dans les pays développés. De même, les bonnes pratiques professionnelles, ainsi que l'utilisation de dispositifs de sécurité (seringues rétractables, systèmes intraveineux sans aiguille...) [22] ont permis de réduire le nombre d'accidents d'exposition au sang, estimé à 6 pour 100 lits d'hospitalisation en France en 2015 [23], et ainsi le risque de contamination professionnelle des soignants [24]. Le nombre annuel de signalements de contamination par le VHC dans cette population est inférieur à cinq depuis 1997 en France [25]. Dans les pays en voie de développement où l'hémovigilance et les mesures d'asepsie restent insuffisantes, les soins médicaux et la transfusion sanguine demeurent des modes de transmission majeurs du virus de l'hépatite C.

La transmission materno-fœtale du VHC est possible, le risque de transmission étant compris entre 3 et 5%. Le risque de transmission verticale du VHC pourrait être réduit à l'avenir par la possible utilisation des AAD si l'inocuité de ces traitements chez la femme enceinte était prouvée [26].

Concernant la transmission sexuelle, il a été clairement établi que le risque de transmission du VHC au sein de couples hétérosexuels monopartenaires était extrêmement faible, compris entre 0 et 0,07 pour 100 PA [27-29]. Ce risque est augmenté chez les personnes multipartenaires, chez les femmes infectées par le VIH ou d'autres infections sexuellement transmissibles et particulièrement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH). Jusqu'à présent, cette

augmentation de risque de transmission du VHC était essentiellement décrite chez les HSH infectés par le VIH [27, 30], en lien avec des pratiques sexuelles traumatiques (fisting notamment), éventuellement associées à l'usage de produits psychoactifs, possiblement par voie intraveineuse [31, 32]. Dans cette population, l'incidence de l'hépatite C a significativement augmenté depuis les années 1990 [33, 34], notamment au cours des dernières années passant de 0,43 pour 100 PA en 2012 à 1,1 en 2016 en France [31, 35]. Une incidence proche (1,2 pour 100 PA) a également été rapportée en 2017 chez les HSH recevant une prophylaxie pré-exposition du VIH (PrEP) [36-38].

3. Histoire naturelle

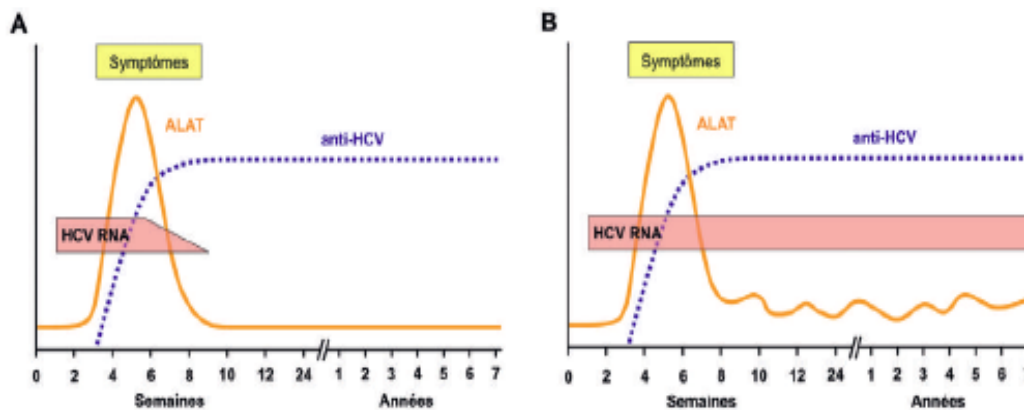
3.1 Infection aiguë

Après la contamination, l'infection aiguë survient dans un délai moyen de 7 semaines (2 à 26 semaines). Elle passe généralement inaperçue car elle est asymptomatique dans environ 80% des cas. En outre, lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont peu spécifiques : fatigue, nausées, syndrome grippal, douleurs de l'hypochondre droit, suivies de l'apparition d'un ictère. Ils durent de 2 à 12 semaines [39].

Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de l'hépatite C aiguë. Les Immunoglobulines M anti-VHC ont en effet été observées chez 50 à 93% des patients ayant une hépatite C aiguë et chez 50 à 70% des patients ayant une hépatite C chronique [40, 41]. L'ARN du VHC est détectable dans le sérum 1 à 2 semaines après la contamination. Parmi les infections aiguës symptomatiques, le niveau sérique des ALAT (Alanine aminotransférase) augmente avant l'apparition des symptômes et atteint un pic (à environ 10 fois le niveau normal) entre 4 et 8 semaines après la contamination. Les anticorps anti-VHC deviennent généralement détectables au moment de l'infection aiguë (Figure 1) [39].

L'infection aiguë peut guérir spontanément ou devenir chronique. Le passage à la chronicité est généralement défini par la persistance de la virémie au-delà de 6 mois même si la guérison spontanée peut survenir plus de 6 mois après l'infection dans une proportion non négligeable de cas (33%) [42]. Le taux de guérison spontanée est généralement estimé entre 25 et 40% [42-46], mais cette estimation peut varier de 0% à 80 % selon les méthodologies et les populations d'étude [45, 46]. Plusieurs facteurs seraient associés à la clairance spontanée, tels le sexe féminin, la présence de symptômes, et possiblement le génotype 1 [42, 47].

Figure 1 : Profil clinique et virologique de l'hépatite C aiguë avec guérison spontanée (A) et de l'hépatite C aiguë avec évolution en hépatite chronique (B)



ALAT : Alanine aminotransférase

Source : Moradpour et al., *Revue médicale suisse* 2015 [48]

3.2 Infection chronique

L'infection chronique entraîne progressivement, en plusieurs années ou plusieurs décennies, des lésions anatomiques occasionnées à la fois par le virus et l'activation du système immunitaire induite par l'infection. Ces lésions sont principalement de deux types : 1) les lésions de nécrose et d'inflammation qui définissent l'activité d'une hépatite (ou grade) ; 2) les dépôts de tissu fibreux (« fibrose ») associé à des perturbations de la microanatomie du foie (ou stade) qui sont les conséquences des lésions nécrotico-inflammatoires. Ces lésions peuvent conduire à une cirrhose et/ou à un carcinome hépatocellulaire (CHC), responsables de la mortalité. Cette évolution est généralement asymptomatique jusqu'au stade de cirrhose décompensée.

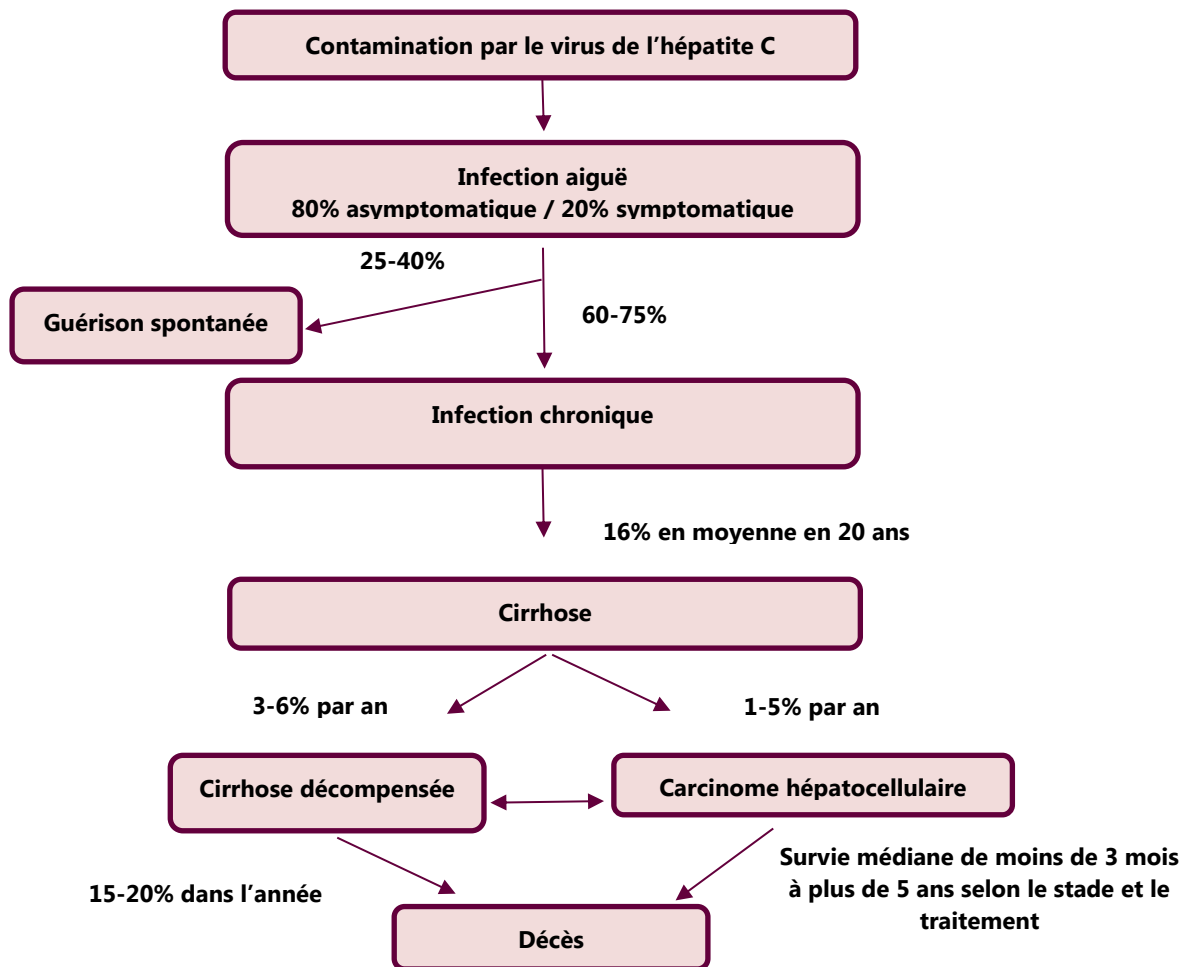
La vitesse de progression de la fibrose est extrêmement variable et liée à des facteurs individuels et viraux [49]. Les facteurs principaux sont la durée de l'infection [50], l'âge à la contamination supérieur à 40 ans [50, 51], le sexe masculin [51, 52], la consommation excessive d'alcool [50, 53, 54], le syndrome métabolique¹ [55], la co-infection VIH en cas de charge virale VIH non contrôlée [56, 57] et possiblement la co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB) [58, 59]. La charge virale ou le génotype n'influencent pas l'évolution de l'infection chronique [51].

Le risque d'évolution de l'hépatite C chronique vers la cirrhose est en moyenne de 16% en 20 ans (Figure 2). Chez les patients cirrhotiques, le risque d'évolution vers un CHC est de 1-5% par an et le risque de décompensation hépatique (hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes,

¹ Association d'une adiposité viscérale à au moins deux des facteurs suivants : hypertension artérielle, diabète de type 2 ou baisse de l'HDL cholestérol

survenue d'une ascite, encéphalopathie) de 3-6% par an. Après un épisode de décompensation, le risque de décès dans l'année est de 15-20% [50]. Au stade de CHC, la survie médiane des patients est comprise entre moins de 3 mois et plus de 5 ans selon le stade au moment du diagnostic et le traitement [60].

Figure 2 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C



3.3 Evolution après l'éradication virale

L'infection chronique par le VHC est curable. Le but du traitement est d'obtenir une inhibition rapide et persistante de la réplication du virus pendant une durée suffisamment longue pour permettre son éradication. La réponse virologique soutenue (RVS) est définie par l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC à 12 semaines ou mieux, à 24 semaines après la fin du traitement. Le risque de réactivation virale après ce délai de 12 ou 24 semaines est en effet très faible, inférieur à 1% à 5 ans [61, 62].

La RVS est associée, chez la majorité des patients (57-94%), à une amélioration nette de la nécro-inflammation et à une régression de la fibrose et, dans certains cas, de la cirrhose. La fibrose

régresse cependant probablement de manière lente et peut même continuer à progresser après RVS chez une minorité de patients (1-14%) [62-64]. Il a également été démontré que, chez les patients ayant une cirrhose, l'incidence des complications, notamment la décompensation hépatique et/ou le CHC, est moindre après RVS [63, 65]. Le risque de survenue d'un CHC est ainsi diminué d'un facteur 3 à 5 après éradication virale [66, 67]. Cette diminution d'incidence du CHC est également observée chez les patients ayant une RVS après traitement par les AAD même si certaines études ont suggéré une augmentation de l'incidence du CHC chez des patients traités par les AAD par rapport à ceux traités par les anciennes thérapies (Interféron associé ou non à la Ribavirine). Cette augmentation apparente de survenue de CHC serait liée à la non prise en compte de facteurs de confusion, les patients ayant bénéficié des AAD pendant les premières années étant ceux ayant une forme avancée de la maladie [68-72]. La RVS réduit le risque de mortalité liée ou non à la maladie hépatique : l'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité secondaire à la maladie hépatique a été estimée à 1,9% chez des patients ayant eu une RVS *versus* 27,4% chez des patients n'ayant pas eu d'éradication virale [73]. Chez les patients ayant eu une RVS après traitement par les AAD, la réduction de la mortalité a été estimée entre 46 et 78,9% selon le stade de fibrose par rapport aux patients n'ayant pas eu de RVS [68, 74]. Enfin, il a été montré une amélioration de la qualité de vie chez les patients ayant eu une RVS par rapport aux patients n'ayant pas répondu au traitement [75].

L'histoire naturelle de l'hépatite C se caractérise ainsi, par l'absence de symptômes ou la présence de symptômes peu spécifiques pendant une période très longue, compliquant le diagnostic à un stade précoce de la maladie et retardant la prise en charge. Cette évolution silencieuse de l'infection rend également difficile, une fois le diagnostic posé, l'évaluation de la date de la contamination, et donc de la durée de l'infection, qui est un paramètre important vis-à-vis du risque d'évolution vers des complications (cirrhose, CHC), même si celui-ci est multifactoriel et complexe à estimer au niveau individuel.

4. Avancées en matière de dépistage et de prise en charge de l'hépatite C dans le contexte des politiques publiques françaises

Depuis la caractérisation du virus de l'hépatite C en 1989 [3], les progrès en matière de dépistage et de prise en charge ont été considérables. Ils ont été déployés, en France, dans le cadre de

politiques publiques sous forme de plans nationaux de lutte, de conférences de consensus et de rapports d'experts. Trois grandes périodes, correspondant chacune approximativement à une décennie, peuvent être identifiées.

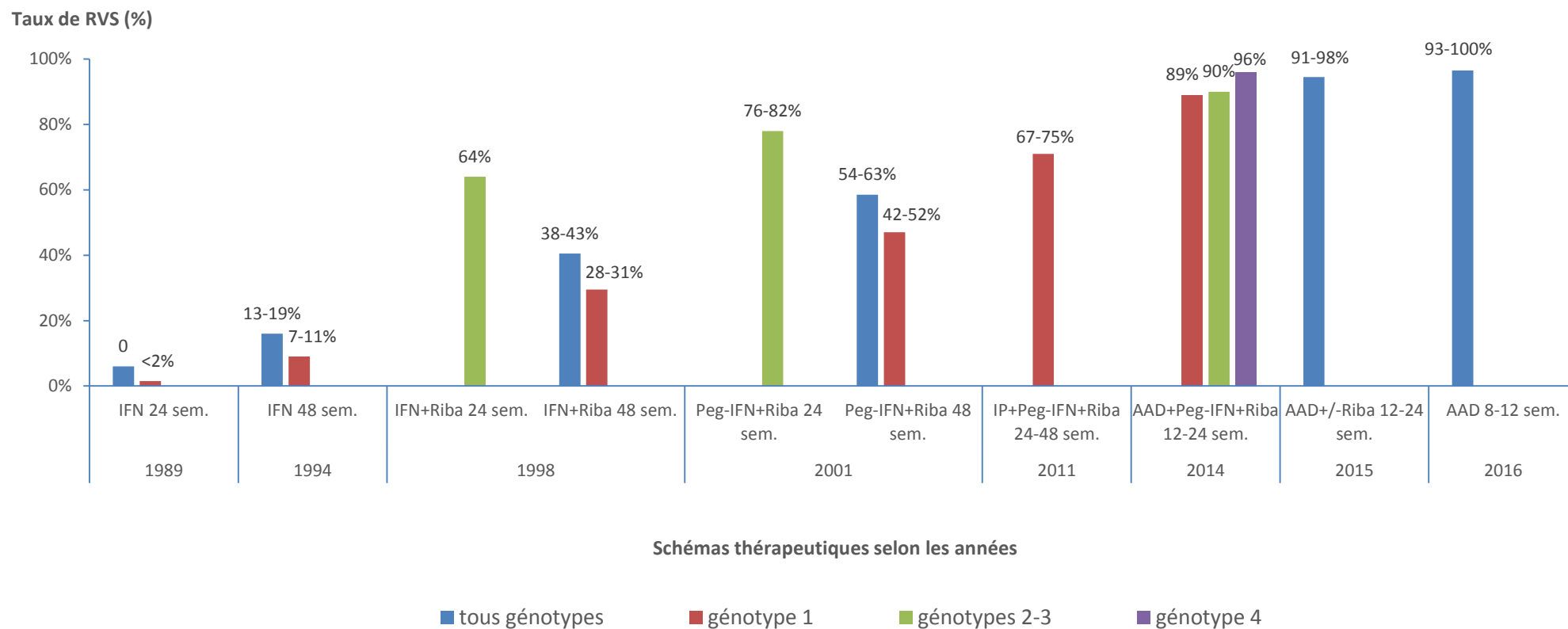
4.1 Années 1990 : l'ère des premiers traitements, tests et recommandations

Cette première période est celle des premiers traitements et essais thérapeutiques, du développement des tests de dépistage, des premières recommandations de dépistage et de prise en charge et de la structuration de l'offre de soins.

Sur le plan du dépistage, des tests ELISA de détection des anticorps (Ac) anti-VHC de 3^{ème} génération, très sensibles et spécifiques, ont été mis au point dès 1993 [76]. Concomitamment, des tests performants de détection de l'ARN du VHC dans le sérum par PCR (polymerase chain reaction) ont été développés et utilisés en pratique clinique [5, 77].

En termes de prise en charge, le traitement a reposé, dès 1989, sur l'injection sous-cutanée trois à cinq fois par semaine pendant 24 semaines d'interféron alpha (IFN- α) [78-80], qui était le traitement utilisé pour l'hépatite B. Ce traitement présentait cependant des effets indésirables fréquents (syndrome pseudo-grippal, fatigue, anorexie, diarrhée, rashs cutanés, irritabilité, syndrome dépressif sévère, complications thyroïdiennes, neutropénie, thrombopénie) altérant la qualité de vie et pouvant conduire à des réductions de dose ou à un arrêt prématuré du traitement. En outre, l'efficacité de ce schéma thérapeutique était extrêmement limitée, le taux de RVS n'étant que de 6% en moyenne, dont moins de 2% pour les patients de génotype 1 (Figure 3). L'allongement de la durée de traitement à 48 semaines, à partir de 1994, permit une amélioration modérée de la RVS, celle-ci atteignant 13-19% en moyenne, dont 7 à 11% pour les patients de génotype 1 [6, 81, 82].

Figure 3 : Progrès thérapeutiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (taux de réponse virologique soutenue selon les différents schémas thérapeutiques)



RVS : Réponse virologique soutenue, IFN : Interféron, Peg-IFN : Interféron pégylé, Riba : Ribavirine, IP : Inhibiteur de protéase (AAD de 1^{ère} génération), AAD : antiviraux à action directe de 2nde génération.

Les premières mesures mises en place en France ont concerné la prévention primaire :

- i) renforcement de la politique de réduction des risques liés à l'usage de drogues par voie intraveineuse (IV) (initiée en 1987 avec la vente libre de seringues en pharmacie) par la mise en place de programmes d'échange de seringues, de distributeurs automatiques et par la mise en vente en pharmacie de trousse de prévention Stéribox® (1994) ;
- ii) dépistage obligatoire des donneurs de sang pour les Ac anti-VHC dès juillet 1991.

La disponibilité de tests de dépistage et de traitements, malgré l'efficacité modérée de ces derniers, a conduit à organiser le dépistage de l'hépatite C, d'abord sous la forme d'une campagne d'incitation au dépistage, lancée en 1993, pour les personnes ayant reçu une transfusion de produits sanguins et les professionnels de santé. En 1997, la première conférence de consensus sur le dépistage et le traitement de l'hépatite C permit d'élaborer de premières recommandations sur les populations cibles du dépistage, à savoir : les personnes transfusées avant 1991, les usagers de drogues par voie IV ou nasale et la population carcérale [83].

La prise en charge de l'hépatite C a également commencé à se structurer au début des années 1990 avec la prise en charge à 100% des soins liés à l'hépatite C en 1993 et l'organisation des soins autour de 30 « pôles de référence hépatite C » (services d'hépatologie situés dans des centres hospitalo-universitaires répartis sur tout le territoire), créés en 1995 et autour de 34 réseaux de soins. Les premières recommandations françaises, issues de la conférence de consensus de 1997 [83], préconisaient la réalisation systématique d'une ponction-biopsie hépatique (PBH) dans le cadre du bilan préthérapeutique. Réalisée le plus souvent par voie transpariétale, la PBH consiste à prélever un fragment de tissu d'au moins 20 mm pour un diamètre d'environ 1 mm pour un examen histologique. Cet examen très invasif présente un faible taux (environ 0,5%) de complications graves (hématome intra-hépatique, hémorragie intra-péritonéale), mais il génère fréquemment des douleurs transitoires et de l'anxiété (5-20%) [84, 85]. Son acceptabilité par les patients était de ce fait modérée. La PBH constituait alors la seule méthode permettant d'évaluer le niveau de fibrose hépatique selon des scores semi-quantitatifs non linéaires. Le score METAVIR, principal score utilisé pour les hépatites virales [86], comporte 5 stades : F0-F1 : fibrose absente ou minime ; F2 : fibrose modérée ; F3 : fibrose sévère ; F4 : cirrhose. La PBH permet également de quantifier les lésions nécro-inflammatoires liées à l'activité du virus. Selon les recommandations de la conférence de consensus de 1997, la PBH devait être réalisée pour tous les patients car elle conditionnait l'instauration du traitement antiviral dont l'indication était l'hépatite chronique avec une activité nette sans cirrhose [83]. Le traitement n'était pas recommandé pour les patients cirrhotiques et était contre-indiqué pour les patients transplantés. Le sevrage complet et durable en cas de

consommation excessive d'alcool (>2 verres / jour) et/ou chez les toxicomanes étaient des prérequis à l'initiation du traitement. La délivrance de l'IFN était uniquement réalisée par les pharmacies hospitalières.

Cette première période se caractérise ainsi par une approche très biomédicale avec : i) un dépistage en laboratoire de biologie médicale par prélèvement veineux ; ii) une prise en charge structurée autour d'un réseau de structures hospitalières situées dans de grandes agglomérations et reposant sur la réalisation systématique d'un examen très invasif (PBH) ; iii) un traitement long, lourd (du fait de son mode d'administration et de ses effets secondaires), peu accessible, conditionné à un sevrage total d'alcool et de produits psychoactifs et d'efficacité extrêmement limitée. Cette approche médico-centrée était très peu adaptée à certaines populations à risque élevé d'infection par le VHC, telles les personnes usagères de drogues.

4.2 Années 2000 : l'ère de l'action publique

Cette seconde période est celle de la structuration de l'action publique sous forme de trois plans nationaux successifs de lutte contre l'hépatite C permettant la mise en œuvre de nombreuses actions d'information et d'incitation au dépistage dans le contexte d'une prise en charge (bilan préthérapeutique et traitement antiviral) en cours d'amélioration. Elle ouvre la voie d'une approche plus adaptée aux spécificités des populations à risque élevé d'infection par le VHC (« approche populationnelle »).

La fin des années 1990 fut ainsi marquée par un tournant important dans le traitement de l'hépatite C avec, en 1998, les résultats des premiers grands essais thérapeutiques associant à l'interféron (3 injections par semaine) de la ribavirine par voie orale [81, 82]. Cette association permit ainsi un doublement de l'efficacité thérapeutique, celle-ci atteignant près de 30% chez les patients de génotypes 1, 4, 5 et 6 traités 48 semaines et 64% chez les patients de génotypes 2 ou 3 traités 24 semaines (Figure 3). La ribavirine entraînait cependant des effets indésirables supplémentaires, notamment une anémie hémolytique pouvant conduire à une diminution de la posologie ou à une interruption de traitement. L'accessibilité à ce nouveau traitement fut améliorée dès 1999 grâce à sa mise à disposition dans les officines de ville.

C'est également à la fin des années 1990 que des tests de quantification de l'ARN du VHC dans le sérum par PCR, très sensibles et performants quel que soit le génotype, furent développés et utilisés en pratique clinique [5]. Il était en effet démontré que la charge virale était prédictive de la réponse

au traitement [87, 88].

Au tout début des années 2000, la « pégylation » de l'IFN- α , consistant à y adjoindre une molécule de polyéthylène glycol, permit, en augmentant la demi-vie de l'IFN, de réduire le schéma d'administration à une seule injection sous-cutanée hebdomadaire et d'améliorer l'efficacité antivirale [6]. Le taux de RVS atteignait 42 à 52% chez les patients de génotype 1 avec l'association Peg-IFN (Interféron pégylé) – ribavirine pendant 48 semaines et environ 80% chez les patients de génotype 2 et 3 avec la bithérapie pendant 24 semaines (Figure 3) [89-91].

Ces progrès thérapeutiques furent suivis, en France, par le déploiement de multiples actions de prévention, de dépistage et de prise en charge impulsées par le premier programme de lutte contre l'hépatite C, mis en place de 1999 à 2002 [92]. Ce programme avait comme objectifs prioritaires de réduire la transmission du VHC, de renforcer le dépistage des populations à risque et d'améliorer la prise en charge des personnes ayant une hépatite virale chronique.

De nouvelles recommandations sur les populations à dépister et les modalités du dépistage furent élaborées début 2001 [93]. Elles préconisaient de maintenir un dépistage ciblé (et non généralisé) tout en l'élargissant à d'autres populations, notamment aux patients hémodialysés, aux sujets découverts séropositifs pour le VIH, à l'entourage familial et aux partenaires sexuels des personnes infectées, aux personnes migrantes ou ayant reçu des soins dans des zones à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud) et aux personnes ayant eu un tatouage ou un piercing sans matériel à usage unique. Du fait de la difficulté à identifier les personnes à risque élevé d'infection (personnes transfusées avant 1992 et usagers de drogues notamment), ces recommandations insistaient sur la nécessité de coupler une campagne d'incitation au dépistage auprès des médecins (médecins généralistes, gynécologues, anesthésistes, pédiatres...) et une campagne d'information grand public. Enfin, ces recommandations proposaient des mesures concrètes de prévention et de dépistage pour les usagers de drogues et plus largement les personnes marginalisées : dépistage régulier, incitation au dépistage apposée sur les kits de prévention (Stéribox2® en 1999), travail de proximité, développement de nouveaux outils de dépistage (notamment salivaire) pour améliorer l'acceptabilité du dépistage... Cette nécessité de mieux prendre en compte les personnes en situation de précarité sociale s'était déjà traduite par l'extension des missions des Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) du VIH à l'hépatite C en 1998 [94].

Certaines de ces recommandations furent très rapidement mises en œuvre, puisqu'une vaste campagne nationale d'information, d'incitation à la prévention et au dépistage fut mise en place en

2000-2001 [95]. Cette campagne avait de multiples cibles : le grand public, les professionnels de santé, les personnes atteintes et leur entourage, les usagers de drogues, les tatoueurs-pierceurs. Les supports et actions de communication étaient nombreux : campagne radio, campagne presse, numéro de téléphone gratuit d'information (Hépatites Info Service), brochure ou affiche d'information, journées de dépistage gratuit dans les laboratoires de biologie médicale, guide de bonnes pratiques pour les tatoueurs-pierceurs, formation (par exemple pour les travailleurs sociaux en contact avec les usagers de drogues), pages internet... En termes de prévention, la sécurité transfusionnelle fut renforcée en 2001 par la recherche systématique de l'ARN du VHC par dépistage génomique viral chez les donneurs de sang.

Sur le plan de la prise en charge, une nouvelle conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C fut organisée en 2002 suite aux résultats des essais thérapeutiques portant sur la bithérapie Peg-IFN / ribavirine [96]. Ces recommandations précisaient classiquement les indications de traitement (patients avec une hépatite chronique au stade F2 ou F3 de fibrose quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire ou au stade F4 de cirrhose non décompensée) et les schémas thérapeutiques optimaux [89-91]. L'un des points novateurs de ces recommandations était la nécessité d'une prise en charge globale de la personne malade dans son environnement social : prise en compte dans la décision de traitement de la qualité de vie et des motivations de la personne et de son entourage, prise en charge des usagers de drogues par une équipe pluridisciplinaire afin d'évaluer la stabilité psychologique, relationnelle et sociale avant traitement, assouplissement des prérequis au traitement en terme de consommation d'alcool et de drogues. L'objectif était d'optimiser l'accès au traitement et l'observance des usagers drogues, chez lesquels le génotype 3, associé à une réponse virologique favorable, était fréquent.

En terme de bilan préthérapeutique, ces recommandations préconisaient la détermination systématique du génotype viral (conditionnant les indications et les modalités de traitement) et la réalisation de la charge virale (prédictive de la réponse au traitement). Un point important est que ces recommandations suspendaient le caractère obligatoire de la PBH dans certaines situations (lorsque la décision de traitement ne dépendait pas du résultat histologique, en cas de signes cliniques, biologiques et échographiques évocateurs de cirrhose, ou en l'absence de proposition de traitement antiviral à court terme).

Cette seconde conférence de consensus s'inscrivait dans le contexte du second programme national de lutte contre l'hépatite C pour la période 2002-2005 [97]. Ses principales actions concernaient :

- i) le renforcement de la réduction des risques de transmission du VHC lors des soins ;
- ii) le renforcement du dispositif de soins et d'accès au traitement, dont les principales actions envisagées étaient :
 - le renforcement du personnel des consultations hospitalières des pôles de référence afin de diminuer les délais d'attente trop importants,
 - le développement de consultations de proximité à partir de ces structures et l'incitation des gastro-entérologues libéraux et des médecins généralistes à s'impliquer davantage dans les réseaux afin d'améliorer l'accès à la prise en charge et au traitement,
 - la mise en place en 2003 de consultations d'éducation thérapeutique des patients et la formation des infirmiers sur cette thématique afin de faciliter l'observance au traitement, les former à une meilleure connaissance de la maladie, des règles diététiques etc...
 - la création de postes de psychologues dans les services cliniques, la formation des médecins au diagnostic des effets secondaires des traitements et à leur prise en charge et l'intégration des représentants des associations de patients comme membres des réseaux pour renforcer la prise en charge globale, notamment psychologique des patients et prendre en compte la qualité de vie.
- iii) La réduction du risque de transmission chez les usagers de drogues injectables et per-nasales : réduction du prix du Stéribox2® à 1€, information des usagers de drogues sur le risque de transmission par le partage de matériel autres que la seringue, en particulier le matériel associé à l'injection et les pailles utilisées pour les drogues par voie nasale ;
- iv) La mise en place de programmes de prévention et de réduction des risques infectieux en milieu carcéral ;
- v) Le renforcement de la recherche clinique, notamment via l'évaluation et le financement de projets de recherche clinique et thérapeutique par l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), dont les missions ont été étendues à l'hépatite C en 1999 ;
- vi) Le renforcement de la surveillance épidémiologique, reposant depuis le début des années 2000 sur un réseau volontaire de laboratoires de biologie médicale et le réseau de 25 pôles de référence volontaires, par la mise en place d'une première enquête nationale de prévalence des hépatites C et B en population générale et d'une première

enquête séroépidémiologique auprès des usagers de drogues.

Concernant cette dernière population, des structures de deux types ont été mises en place au cours des années 2000 :

- les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) en 2004, avec pour missions principales le soutien aux usagers dans l'accès aux soins, notamment l'incitation au dépistage des infections transmissibles et la mise à disposition de matériel de prévention des infections.
- Les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) créés en 2006 de la fusion des Centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) et des CCAA (Centres de cure ambulatoire en alcoologie), avec pour missions principales l'accueil, l'information, la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative et l'orientation des personnes ayant une consommation à risque, un usage nocif ou présentant une dépendance aux substances, la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives, le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés (TSO).

Au cours des années 2000, la prise en charge de l'hépatite C a connu de nouvelles innovations avec le développement et l'évaluation de deux méthodes alternatives à la PBH pour l'évaluation de la fibrose hépatique ont été développées et évaluées. Elles reposent sur deux concepts très différents, mais présentent l'avantage commun d'être non invasives et donc bien plus acceptables pour les patients que la PBH :

- les tests sanguins (FibroTest®, FibroMètre®, Hepascore® notamment) reposent sur des combinaisons de différents paramètres sanguins (ex : plaquettes, γ GT, bilirubine, acide hyaluronique) apportant des indications sur la présence d'une fibrose et de paramètres cliniques (âge, sexe). A partir de modèles mathématiques, ils fournissent un index de fibrose, prédictif des stades de fibrose en METAVIR [98, 99]. Ils présentent de bonnes performances pour le diagnostic de la cirrhose (F4) et de la fibrose significative (\geq F2) [100, 101].
- L'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) est une technique de mesure de l'élasticité du foie, celle-ci étant corrélée au stade de fibrose. Elle repose sur l'émission par une sonde d'une onde ultrasonore produite à la surface de la peau et qui se propage à travers le foie. L'élasticité hépatique, exprimée en kilopascals, est estimée par la médiane

de 10 mesures valides de la vitesse de l'onde. Cette méthode présente l'avantage d'être simple, rapide (< 5 minutes), reproductible et acceptable par les patients. Elle évalue un volume hépatique cent fois plus important que la PBH. Son applicabilité est moins bonne que celle des marqueurs sanguins, notamment en cas d'obésité, d'ascite et de manque d'expérience de l'opérateur. Cette méthode présente des performances élevées pour le diagnostic de la cirrhose (F4), supérieures à celles des tests sanguins [102], mais une faible capacité à distinguer les stades intermédiaires de fibrose. En outre, elle requiert un dispositif onéreux.

La combinaison de deux méthodes non invasives (deux tests sanguins ou un test sanguin et l'élastométrie) permet d'en améliorer la précision, de diminuer le nombre d'individus mal classés et de réduire le recours à la PBH [103, 104]. Ces méthodes présentent l'avantage de pouvoir être réalisées en ambulatoire. Outre leur faible capacité à distinguer les stades intermédiaires de fibrose, la principale limite de ces méthodes non invasives est qu'elle n'évalue que le niveau de fibrose. Seule la PBH permet de mettre en évidence des lésions anatomo-pathologiques (nécrotico-inflammation, stéatose...) qui sont fréquemment associées à la fibrose.

Ces méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose (FibroTest®, FibroMètre®, Hepascore® et Fibroscan®) ont été validées par la Haute autorité de santé (HAS) en 2006 et 2008 pour estimer le degré de fibrose et la présence d'une cirrhose pour l'hépatite chronique C [105]. L'indication de ces tests est restreinte à l'évaluation de la fibrose dans le cas d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose)¹. La HAS recommande : en première intention, la réalisation de l'un de ces tests ; en seconde intention, en cas de résultat ininterprétable ou de non concordance entre la clinique et le résultat du premier test, la réalisation d'une autre technique non invasive ou d'une PBH. Ces actes ont été inscrits au remboursement en 2011.

A la fin des années 2000, le dernier plan national contre les hépatites C et B, 2009-2012 fut mis en place [106]. Dans la suite du second plan national, ce troisième plan a poursuivi la délocalisation de la prise en charge en dehors des pôles de référence (actions hors soins des pôles de référence, formation des médecins généralistes à la prise en charge de l'hépatite C, inscription de l'hépatite C comme thème prioritaire dans la formation médicale continue, incitation au travail en réseau ...). Il prévoyait également le développement ou l'évaluation de nouveaux outils de dépistage et de prise

¹ L'élastographie impulsionnelle ultrasonore est également indiquée en cas d'hépatite chronique C non traitée avec co-infection VIH chez l'adulte.

en charge afin d'améliorer le dépistage, l'accès aux soins et l'observance au traitement (évaluation de la qualité des tests de dépistage à partir de prélèvements non veineux, favoriser l'information et la formation aux méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose du foie, évaluation de l'utilisation de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose en ville, promotion auprès des professionnels de santé de l'éducation thérapeutique). Surtout, ce plan était très largement orienté vers les populations à risque, dont celles déjà ciblées dans le précédent plan, à savoir :

- les usagers de drogues : évaluation des stratégies de réduction des risques et des matériels de prévention pour usagers de drogues, expérimentation d'outils de réduction des risques pour usagers de drogues hors injection, amélioration des pratiques de réduction des risques chez les usagers de drogues concernant la consommation associée d'alcool, évaluation de la faisabilité de la primo-prescription de méthadone par certains médecins de ville, amélioration du lien entre dispositif de soins spécialisés des addictions et services de prise en charge des hépatites... ;
- la population carcérale : amélioration de la proposition systématique du dépistage des hépatites B et C lors de la visite « entrant » et renouvellement éventuel de la proposition, soutien des personnes détenues atteintes d'hépatite virale chronique B ou C, amélioration de la prévention, de l'éducation à la santé et de la prise en charge de l'hépatite C, évaluation de l'application des recommandations de la politique de réduction des risques infectieux en milieu carcéral ;

En outre, pour la première fois, des mesures spécifiques concernaient les populations suivantes :

- les personnes migrantes : développement de l'information et de l'incitation au dépistage auprès des personnes originaires de pays à moyenne et forte endémie, développement de partenariats avec des professionnels, en réponse à des besoins spécifiques d'interprétariat ;
- les HSH : sensibilisation au risque de transmission de l'hépatite C chez les hommes ayant des relations homosexuelles à risque.

Cette seconde période s'articule autour de trois plans nationaux successifs et des recommandations de dépistage et de traitement. Elle est marquée par une nouvelle thérapeutique, plus efficace, mais toujours assortie d'effets indésirables importants.

Cette période se caractérise par une approche plus globale vis-à-vis des personnes à risque élevé d'infection et des personnes infectées sur le plan : i) du dépistage avec l'élargissement des lieux possibles de dépistage (CDAG, CSAPA) et les premiers développements d'alternatives au prélèvement veineux (test salivaire, prélèvement de sang capillaire) ; ii) de la prise en charge avec une ouverture de celle-ci aux médecins libéraux, notamment aux médecins généralistes, avec le développement de méthodes alternatives à la PBH, la mise en place de l'éducation thérapeutique et d'une approche pluridisciplinaire notamment vis-à-vis des usagers de drogues.

Une véritable approche populationnelle s'est développée au travers de multiples actions s'adaptant aux spécificités des populations à risque d'infection par le VHC (usagers de drogues, population carcérale, migrants, HSH).

4.3 Années 2010 : l'ère de la révolution thérapeutique

Cette troisième période est celle de l'innovation thérapeutique. Plusieurs générations de traitements, de plus en plus efficaces, de mieux en mieux tolérés et avec des durées d'administration de plus en plus courtes, se succèdent. Le cadre dans lequel ces traitements sont mis à disposition évolue considérablement, d'un accès extrêmement encadré à un accès élargi. Du fait de l'efficacité importante de ces nouveaux traitements, la question du dépistage des personnes infectées devient centrale.

A la fin des années 2000, une meilleure compréhension des mécanismes de réplication du VHC, notamment des protéines du VHC impliquées, a conduit au développement d'antiviraux spécifiques du VHC, les AAD [107, 108]. Le bocéprévir et le télaprévir [109-112], inhibiteurs de protéase (IP) de 1^{ère} génération¹ ont été mis à disposition en France fin 2010 dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour les patients adultes ayant une hépatite C chronique de génotype 1, en échec thérapeutique à un traitement précédent (rechute ou réponse partielle) au stade de cirrhose (F4), puis à partir de juillet et septembre 2011 dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Tableau 1). En combinaison avec le Peg-IFN et la ribavirine pendant 24 ou 48

¹ Ces IP de 1^{ère} génération sont nommés « AAD de 1^{ère} génération » dans la suite du rapport.

semaines (selon le stade clinique et les antécédents de traitement), ils ont permis d'atteindre une RVS dans 67 à 75 % des cas chez les patients infectés par un virus de génotype 1 (Figure 3). Cependant, ces traitements présentaient des effets secondaires fréquents (40%) et graves (décès, infections sévères, décompensation hépatique) s'ajoutant aux effets secondaires de la bithérapie et une efficacité en vie réelle plus modérée que dans les essais thérapeutiques [113, 114]. En outre, ces traitements étaient très coûteux (environ 35 000€). Leur prescription était uniquement hospitalière et réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie et leur dispensation se faisait en pharmacie hospitalière.

A partir de fin 2013, de nombreux autres AAD, de plusieurs classes (inhibiteurs de protéases, inhibiteurs de la polymérase NS5B nucléotidiques ou non, inhibiteurs du complexe de réplication NS5A), ont été développés et commercialisés¹ (Tableau 1). Dans un premier temps, ces AAD de 2nde génération ont été associés au Peg-IFN et à la ribavirine, permettant d'obtenir une guérison virologique dans 83% à 96% selon le génotype avec le sofosbuvir par exemple [115, 116] (Figure 3). Puis, des AAD de différentes classes ont été associés entre eux, permettant d'améliorer encore leur efficacité, d'avoir une action contre l'ensemble des génotypes (pangénotypique), de s'affranchir de l'interféron pégylé et de la ribavirine et de leurs effets secondaires et de diminuer la durée des traitements et le nombre de gélules administrées. En 2019, les durées de traitement sont comprises entre 8 et 12 semaines. Ces AAD de 2nde génération présentent également l'avantage d'être bien tolérés.

La principale limite de ces AAD de 2nde génération est leur coût extrêmement élevé (par exemple, près de 60 000€ pour un traitement de 12 semaines par Sofosbuvir en 2014, 134 000€ pour un traitement de 24 semaines par Sofosbuvir/Daclatasvir en 2017 [117]). En raison de ces coûts élevés, leur prescription a été dans un premier temps restreinte aux patients présentant une fibrose sévère (F3/F4 ou F2 sévère) et aux patients ayant une cryoglobulinémie systémique et symptomatique, un lymphome B lié au VHC ou une co-infection VIH quel que soit leur stade de fibrose [118]. Leur prescription ne pouvait être initiée que dans le cadre de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) dans les services experts de lutte contre les hépatites virales (ex-pôles de référence). Leur délivrance était réservée aux pharmacies hospitalières.

¹ Ces AAD sont nommés « AAD de 2nde génération » dans la suite du rapport.

Tableau 1 : Les antiviraux à action directe selon leurs classes et leurs dates de mise à disposition en France

	Molécules	Nom commercial	Classe	Date de mise à disposition
« AAD de 1 ^{ère} génération »	telaprevir	Incivo®	inhibiteur de protéase NS3-4A	ATU de cohorte : décembre 2010 AMM : septembre 2011
	boceprevir	Victrelis®	inhibiteur de protéase NS3-4A	ATU de cohorte : décembre 2010 AMM : juillet 2011
« AAD de 2 ^{nde} génération »	simeprevir	Olysio®	inhibiteur de protéase NS3-4A	ATU de cohorte : octobre 2013 AMM : mai 2014
	sofosbuvir	Sovaldi®	inhibiteur nucléotidique de NS5B	ATU de cohorte : novembre 2013 AMM : janvier 2014
	daclatasvir	Daklinza®	inhibiteur de NS5A	ATU de cohorte : mars 2014 AMM : août 2014
	sofosbuvir ledipasvir	Harvoni®	inhibiteur nucléotidique de NS5B inhibiteur de NS5A	AMM : novembre 2014
	ombitasvir paritaprevir/ritonavir	Viekirax®	inhibiteur de NS5A inhibiteur de protéase NS3-4A	ATU de cohorte : décembre 2014 AMM : janvier 2015
	ombitasvir paritaprevir/ritonavir dasabuvir	Exviera®	inhibiteur de NS5A inhibiteur de protéase NS3-4A inhibiteur de NS5B non nucléosidique	ATU de cohorte : décembre 2014 AMM : janvier 2015
	sofosbuvir velpatasvir	Epclusa®	inhibiteur nucléotidique de NS5B inhibiteur NS5A	AMM : juillet 2016
	elbasvir grazoprevir	Zepatier®	inhibiteur NS5A inhibiteur de protéase NS3-4A	AMM : juillet 2016
	glécaprevir pibrentasvir	Maviret®	inhibiteur de protéase NS3-4A inhibiteur de NS5A	AMM : juillet 2017
	sofosbuvir velpatasvir voxilaprévir	Vosevi®	inhibiteur nucléotidique de NS5B inhibiteur NS5A inhibiteur de protéase NS3-4A	AMM : juillet 2017

AAD : Antiviraux à action directe ; AMM : Autorisation de mise sur le marché ; ATU : Autorisation temporaire d'utilisation.

L'instruction ministérielle du 30/04/2015 permet l'ouverture de RCP aux services d'hépatologie qui en faisaient la demande, hors service expert de lutte contre les hépatites virales.

En mai 2016, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a annoncé l'accès universel aux AAD, d'une part, en élargissant leur prise en charge à tous les stades de fibrose hépatique pour les indications prévues par l'autorisation de mise sur le marché, d'autre part, en limitant la tenue d'une

RCP pour les situations complexes (ex : patients en échec d'un premier traitement par AAD, patients ayant une cirrhose grave un carcinome hépatocellulaire, patients co-infectés par le VHB ou le VIH...) [119]¹. Cet élargissement des recommandations de traitement permet également de renégocier à la baisse les prix de ces traitements.

Enfin, à compter de mars 2018, les AAD de 2nde génération commercialisés sont disponibles en officines de ville. Depuis mai 2019, la prescription de ces traitements a été élargie aux médecins libéraux, notamment aux médecins généralistes dans le cadre du parcours de soins simplifié² [120-122].

Dans le contexte de ces nouveaux traitements la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a chargé, en 2013, l'ANRS de réaliser le premier rapport d'expertise sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, en lien avec l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) [123]. Outre le parcours de soins, ce rapport abordait la question de la prévention et de la réduction des inégalités sociales et territoriales d'accès au dépistage et aux soins. Parmi les nombreuses recommandations de ce rapport, figuraient celles concernant le dépistage. Il était ainsi préconisé, pour la première fois, d'élargir les stratégies de dépistage ciblé. Il était proposé que ce dépistage élargi concerne les hommes âgés de 18 à 60 ans et les femmes enceintes et qu'il associe la recherche des trois virus VHC, VHB et VIH, compte-tenu des similitudes épidémiologiques, de la possibilité et de l'intérêt de tests groupés [124]. La poursuite de la stratégie de dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque, associée à une information de grande ampleur de la population générale et des médecins généralistes était également recommandée. Ce rapport préconisait aussi de favoriser l'utilisation des Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC pour le dépistage des populations ne fréquentant pas les structures médicales classiques. Les TROD pour le VHC permettent la détection rapide (30 minutes maximum) des Ac anti-VHC à partir d'un prélèvement de liquide cravulaire (prélevé entre la gencive et la lèvre) ou de sang total capillaire prélevé au bout du doigt dans un cadre non médicalisé [125]. Malgré une moindre sensibilité par rapport aux méthodes Elisa réalisées sur sérum ou plasma, ils constituent des outils complémentaires pour le dépistage des populations difficiles d'accès. L'une de ses principales limites est la nécessité de confirmer tout test positif par un test Elisa à partir d'un prélèvement veineux, puis, en cas de résultat positif par une recherche de l'ARN

¹ *Instruction ministérielle du 06/08/2017*

² *Les conditions pour un parcours de soins simplifié sont : l'absence de co-infection VHB et/ou VIH, d'insuffisance rénale sévère, de comorbidité hépatique mal contrôlée, de maladie hépatique sévère et de traitement antiviral C. antérieur*

du VHC. Les conditions d'utilisation et la place de ces tests dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C ont fait l'objet de recommandations de la HAS en 2014 [126]. Le papier buvard constitue un autre outil intéressant. Il permet de recueillir le sang, de le conserver sous forme desséchée et d'acheminer les prélèvements par voie postale. Le buvard permet la détection des Ac et de l'ARN du VHC malgré des performances diagnostiques légèrement inférieures par rapport aux méthodes conventionnelles. Son utilisation n'a pas fait l'objet de recommandation de la HAS.

En 2016, dans la perspective d'un accès universel au traitement de l'hépatite C, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a confié à l'ANRS et au Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) la mission de mettre à jour le rapport de recommandations de 2014. Ce nouveau rapport traitait de l'organisation générale des soins dans ce nouveau contexte, notamment de l'assouplissement des règles en matière de RCP, et il comprenait quatre chapitres consacrés aux personnes infectées usagères de drogues, détenues, migrantes ou co-infectées par le VIH assortis de recommandations pour améliorer leur dépistage et favoriser leurs accès aux soins [127]. Ces recommandations mettaient l'accent sur la nécessité de mettre en œuvre des méthodes permettant d'aller-vers (« outreach ») les lieux de vie de ces populations et de proposer sur un même lieu à la fois de la prévention, du dépistage, de l'accès aux soins et de l'éducation thérapeutique. Une approche globale à la fois sanitaire et sociale (accès aux droits notamment), ainsi qu'une prise en charge pluridisciplinaire étaient prônées.

En matière de dépistage, ce rapport préconisait la proposition d'un dépistage systématique du VHC à l'ensemble des personnes adultes au moins une fois au cours de la vie et simultanément avec le VIH et le VHB. Cette recommandation s'appuyait sur une modélisation ayant montré que le dépistage universel de l'ensemble des adultes au moins une fois au cours de la vie serait coût-efficace en cas de traitement universel [128]. La HAS, saisie par la Direction générale de la Santé, est en cours de réévaluation des stratégies de dépistage de l'hépatite C et leurs conditions de mise en œuvre [129]. Un premier avis, rendu public en septembre 2019, conclut que l'efficacité de la stratégie universelle par rapport au dépistage ciblant les personnes les plus à risque d'exposition au VHC n'est pas démontrée et préconise une intensification du dépistage de la population ciblée [130]. Le dépistage des personnes infectées, puis leur accès au traitement, constituent un enjeu important pour atteindre l'objectif d'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2030 fixé par l'OMS [7].

Cette troisième période, celle de l'innovation thérapeutique, marque un véritable tournant dans la prise en charge de l'hépatite C. D'une approche purement biomédicale, hospitalo-centrée et extrêmement spécialisée au début des années 1990, la prise en charge de l'hépatite C ambitionne, à la fin des années 2010, d'être globale, pluridisciplinaire, délocalisée sur les lieux de vie des populations spécifiques particulièrement exposées (« aller-vers ») et universelle. Le dépistage peut dorénavant être réalisé par des non professionnels de santé et son traitement par des antiviraux hautement efficaces peut maintenant être prescrit par l'ensemble des médecins et délivré en pharmacie de ville.

Cette universalité du dépistage et de la prise en charge, ainsi que l'aller-vers apparaissent comme des pré-requis pour atteindre l'objectif d'élimination de l'hépatite C fixé par l'OMS.

5. Données épidémiologiques

5.1 En France

L'évolution des données épidémiologiques témoigne des nombreuses avancées en matière de dépistage et de prise en charge survenues en France au cours des trois dernières décennies.

Au début des années 1990, les premières estimations du nombre de personnes ayant des Ac anti-VHC à partir de plusieurs sources de données, étaient de l'ordre de 500 000 à 600 000 en population générale âgée d'au moins 10 ans, soit un nombre de personnes avec une infection chronique compris entre 400 000 et 500 000 [131]. Ces estimations reposaient sur plusieurs sources de données, notamment sur une première enquête de prévalence, réalisée, en 1994, auprès d'un échantillon aléatoire d'assurés sociaux de 20 à 59 ans bénéficiant d'un examen de santé gratuit dans 4 régions [132]. Cette enquête permit d'estimer à 1,05 % (Intervalle de confiance (IC) 95% : 0,75-1,34) la séroprévalence de l'hépatite C, à 81% la proportion de personnes virémiques et à 24% seulement la proportion de personnes positives pour les Ac anti-VHC connaissant leur statut [132]. Ce faible niveau de diagnostic se traduisait par une proportion élevée de patients présentant une cirrhose (20%) lors de leur première prise en charge dans les pôles de référence [133]. Le poids de cette infection était particulièrement important parmi les usagers de drogues engagés dans des programmes d'échanges de seringues puisque 58% d'entre eux rapportaient avoir des Ac anti-VHC positifs (estimation minimale compte-tenu du sous-diagnostic) [134]. Les personnes avec un antécédent d'usage de drogues par voie IV représentaient 29% des personnes trouvées positives

pour les Ac anti-VHC dans l'enquête de prévalence de 1994, tandis que celles avec des antécédents de transfusion sanguine pesaient pour 31% d'entre elles [132]. Malgré le renforcement des mesures d'hygiène, des épisodes de transmission en milieux de soins lors de procédures médicales invasives (hémodialyse, endoscopie...) étaient rapportés [20, 135-137].

La mise en œuvre en 2004 d'une seconde enquête de prévalence, cette fois nationale, à partir d'un échantillon aléatoire de près de 15 000 personnes âgées de 18-80 ans bénéficiaires du régime général en France métropolitaine permit d'estimer à 367 000 le nombre de personnes porteuses d'Ac anti-VHC, soit une prévalence de 0,84% (IC95% : 0,65-1,10) et à 232 000 le nombre de personnes virémiques, soit une prévalence de 0,53% (IC95% : 0,40-0,70) [138]. Chez les 20-59 ans, la séroprévalence estimée à 0,71% (IC95% : 0,52-0,97) tendait à diminuer par rapport à celle estimée pour 1994 (1,05%). Cette diminution était particulièrement marquée chez les personnes âgées de 20 à 29 ans [139], suggérant une possible diminution de l'incidence, notamment chez les usagers de drogues, probablement en lien avec les mesures de réduction des risques (programmes d'échanges de seringues, TSO) mises en œuvre dès le début des années 1990. Cependant, le niveau de contact avec le VHC de cette population était particulièrement élevé comme en témoignait la prévalence des Ac anti-VHC estimée à 59,8% (IC95% : 50,7-68,3) chez les usagers de drogues recrutés dans des structures de réduction des risques [140]. Parmi les usagers de drogues de moins de 30 ans, la prévalence des Ac anti-VHC, estimée à 28%, témoignait d'une transmission virale importante, comme le montrait l'incidence estimée entre 9 et 11 pour 100 PA dans une cohorte d'usagers de drogues du Nord-Est de la France [141].

Parallèlement à la baisse de la prévalence des Ac anti-VHC en population générale entre 1994 et 2004, la proportion de personnes de 20-59 ans connaissant leur statut parmi les personnes avec des Ac anti-VHC doubla, passant de 24% à 56% et la proportion de personnes virémiques parmi celles ayant des Ac anti-VHC diminua de 81% à 57% (IC95% : 40-72) [139]. Ces évolutions importantes témoignaient d'une amélioration du dépistage et du traitement. Ainsi, probablement du fait des campagnes nationales d'information et d'incitation au dépistage au début des années 2000, l'activité de dépistage des Ac anti-VHC dans les laboratoires publics et privés avait augmenté de 45% entre 2001 et 2005, puis diminué de 15 % entre 2005 et 2007. Le taux de positivité des tests anti-VHC avait été divisé par deux, passant de 1,3% en 2001 à 0,6% en 2007 [142]. Les personnes diagnostiquées positives pour les Ac anti-VHC étaient majoritairement des hommes (61%). Leur distribution d'âge différait significativement selon le sexe, les hommes ayant majoritairement entre 30 et 49 ans (57%) alors que la classe d'âge prédominante chez les femmes était celle des 70 ans

et plus (28%). Ces différences d'âge étaient à mettre en lien avec une répartition des expositions à risque hétérogène selon le sexe. Ainsi, parmi les patients nouvellement dépistés et pris en charge dans les pôles de référence entre 2001 et 2007, la principale exposition à risque retrouvée était la transfusion sanguine avant 1991 chez les femmes (36% en 2001, 33% en 2007) alors qu'il s'agissait de l'usage de drogues par voie IV chez les hommes (40% en 2001, 36% en 2007) [142]. Quels que soient l'âge et le sexe, le diagnostic d'hépatite C chez ces patients nouvellement dépistés et pris en charge dans les pôles de référence, avait le plus souvent été fait de façon fortuite à l'occasion d'un bilan de santé (46% en 2001, 57% en 2007) et en raison de facteurs de risque pour seulement 24% des hommes et 13% des femmes en 2007, témoignant de la difficulté à identifier les personnes à risque élevé d'infection. En effet, parmi les personnes avec des Ac anti-VHC, la proportion de personnes connaissant leur statut était estimée entre 73% et 93% chez les personnes rapportant un usage de drogues au moins une fois au cours de la vie [138, 140], à 67% chez celles rapportant un antécédent de transfusion sanguine avant 1992 et à seulement 26% chez celles ne rapportant ni usage de drogues par voie IV, ni antécédent de transfusion [138]. Or, ces dernières représentaient une proportion non négligeable de personnes infectées puisqu'en 2007, 26% des femmes et 20% des hommes nouvellement dépistés et pris en charge dans les pôles de référence pour une hépatite ne rapportaient aucune exposition à risque [142]. La diminution de la proportion de patients présentant un stade de cirrhose chez les patients nouvellement pris en charge dans les pôles de référence de 20% entre 1993 et 1995 à environ 10% entre 2001 et 2006 témoigne d'un dépistage plus efficace mais encore perfectible [139].

L'amélioration du dépistage, la disponibilité de la bithérapie Peg-IFN / ribavirine plus efficace et possiblement un bilan thérapeutique (méthodes d'évaluation de la fibrose) et des prérequis (abstinence de prise d'alcool et d'usage de drogues) au traitement moins contraignants permirent un accès important au traitement, situant la France parmi les pays européens avec la proportion la plus importante de patients infectés traités [143]. Parmi les patients nouvellement pris en charge dans les pôles de référence pour une hépatite chronique C entre 2005 et 2007, un traitement était instauré ou prévu pour environ 55% d'entre eux [13].

Depuis la fin des années 2000, la diminution de la prévalence de l'hépatite C chronique se poursuit (0,3% en 2015 [12, 144]). Cette diminution s'explique par la disponibilité des AAD de 2^{nde} génération très efficaces depuis fin 2013, la diminution du pool de personnes contaminées avant les années 1990, notamment celles infectées par transfusion (mortalité ou guérison), ainsi que par la très probable baisse de l'incidence. Chez les usagers de drogues, l'incidence est ainsi passée de 7,9

(IC95% : 6,4-9,4) en 2004 à 4,4 (IC95% : 3,3-5,9) pour 100 PA en 2011 [17]. Ces résultats sont encourageants même si le niveau de contamination dans cette population demeure élevé, l'incidence chez les usagers injecteurs au cours du dernier mois étant estimée à 11,2 (IC95% : 9,0-19,0) pour 100 PA en 2011 (vs. 15,4 (IC95% : 11,9-19,3) en 2004) [17]. Cette diminution d'incidence se traduit par une baisse de la prévalence des Ac anti-VHC dans la population usagère de drogues de 59,8% (IC95% : 50,7-68,3) en 2001 à 44% [95% CI: 39,6–47,9] en 2011 [145]. La poursuite de la baisse de la prévalence et de l'incidence de l'hépatite C est également objectivée chez les donneurs de sang. Dans cette population, l'incidence est estimée à 0,15 pour 10 000 PA pour la période 2014-2016 [15]. En revanche, l'incidence de l'hépatite C pourrait être en augmentation parmi les HSH séropositifs pour le VIH, comme en témoignent les données de la cohorte Dat'AIDS montrant une hausse de l'incidence de 0,43 pour 100 PA en 2012 à 1,11 pour 100 PA en 2016 [35]. En outre, l'incidence serait également élevée chez les HSH sous PrEP (1,2% PA en 2016-2017) [37].

Sur le plan du dépistage, l'activité de dépistage des Ac anti-VHC, après une diminution, puis une stagnation entre 2005 et 2009 (exploitation SpFrance des données de l'Assurance Maladie), est de nouveau en augmentation depuis 2009 malgré l'absence de campagnes de dépistage. Le nombre estimé de tests Ac anti-VHC en France entière est passé de 3,4 millions (IC95% : 3,1-3,7) en 2010, à 3,6 millions (IC95% : 3,4-3,9) en 2013 (+6%), puis à 4,1 millions (IC95% : 3,8-4,3) en 2016 (+12%) [146-148]. Le taux de positivité des tests Ac anti-VHC est passé de 0,9% en 2010 et 2013 à 0,7% en 2016 [146-148]. En 2018, les personnes réalisant un dépistage (dans le secteur privé) sont majoritairement des femmes (62%) âgées pour 75% d'entre elles de moins de 45 ans alors que cette proportion est de 57% chez les hommes [149]. Les personnes nouvellement dépistées positives en 2016 restent à l'inverse majoritairement des hommes (56%) âgés de plus de 40 ans pour 78% d'entre eux (72% pour les femmes) [148]. La proportion de personnes ayant une infection chronique connaissant leur statut, estimée par des études de modélisation, serait comprise entre 65 et 74% entre 2013 et 2015 [12, 144, 150, 151]. Chez les usagers de drogues, cette proportion est estimée à 64% en 2011-2013, dont seulement 46% chez les injecteurs actifs au cours du dernier mois (données ANRS-Coquelicot non publiées) [149].

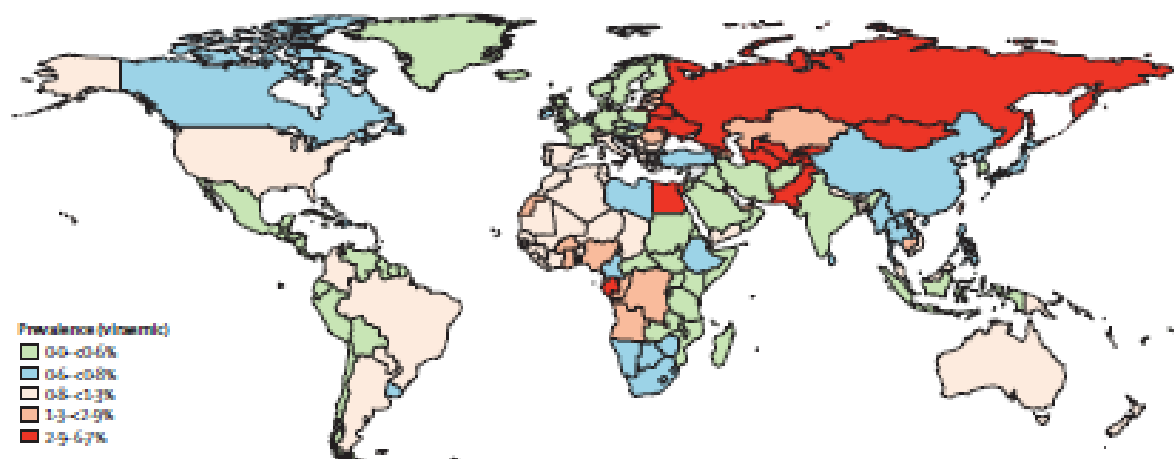
En termes de traitement, grâce à un accès précoce aux AAD avant leur commercialisation en France par l'intermédiaire des ATU de cohorte, les nombres de patients ayant initié un traitement par AAD ont été élevés dès 2014 : 11 500 en 2014, 13 904 en 2015, 14 291 en 2016 et 19 248 en 2017, soit un total de 58 943 patients [117]. Sous l'hypothèse d'une bonne observance au traitement et d'une RVS de 90%, environ 53 000 personnes auraient été traitées par AAD et guéries entre 2014 et 2017.

L'accès à ces traitements très efficaces et la réévaluation des stratégies de dépistage devraient permettre à moyen et long terme une diminution de l'incidence des cirrhoses, des CHC et de la mortalité. En 2001, le nombre de décès de personnes porteuses d'Ac anti-VHC était estimé à 3 618 (IC95% : 2 499-4 735) dont 2 646 (IC95% : 1 641-3 650) attribuables au VHC [152]. Cette estimation, basée sur les certificats de décès, a nécessité un retour auprès des médecins certificateurs car l'hépatite C est mal codée dans les certificats de décès. Depuis cette date, le suivi de cet indicateur n'a pas pu être renouvelé avec la même méthodologie. Des estimations par modélisation ont été réalisées [153] ou des estimations de la mortalité chez les patients hospitalisés (~ 3400 décès personnes porteuses d'Ac anti-VHC en 2011) [154].

5.2 Dans le monde

L'hépatite C chronique est l'une des principales causes de maladie chronique du foie dans le monde. Le nombre estimé de personnes ayant une hépatite C chronique fin 2015 est de 71,1 million (intervalle de crédibilité : 62,5-79,4 million), soit une prévalence de 1,0% (0,8-1,1%) [12]. La prévalence est très hétérogène selon les zones géographiques (Figure 4). Dans les pays à revenus élevés, la prévalence est généralement inférieure à 2% (0,5% en Europe de l'Ouest, 0,9% en Amérique du Nord) [12]. Les pays où la prévalence est la plus élevée sont principalement des pays à revenus faibles ou intermédiaires, tels l'Égypte (6,3%), le Gabon (7,0%), la Mongolie (6,4%), l'Ouzbékistan (4,3%) et la Géorgie (4,2%). Du fait de prévalence ou de taille de population élevées, cinq pays concentrent près de la moitié des cas mondiaux : la Chine (9,8 millions), le Pakistan (7,2 millions), l'Inde (6,2 millions), l'Égypte (5,6 millions) et la Russie (4,7 millions) [12]. Dans l'Union Européenne, 3,2 millions de personnes auraient une hépatite C chronique [144].

Figure 4 : Prévalence estimée de l'hépatite C chronique (ARN VHC) dans le monde fin 2015



Source : [12]

Bien qu'en diminution depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle, notamment grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène lors des actes médicaux, l'incidence de l'hépatite C reste élevée dans le monde, estimée à 1,75 millions de nouvelles infections en 2015 (soit un taux d'incidence de 23,7 / 100 000) [155]. Les principaux modes de transmission restent les défauts d'asepsie lors de soins médicaux (notamment dans la région de l'Est méditerranéen) et l'injection de drogues (notamment en Europe de l'Est) [155]. Il a été estimé qu'en 2010, 5% des injections dans le cadre de soins médicaux avaient été réalisées avec du matériel d'injection réutilisé et non stérile, cette proportion atteignant près de 15 % dans la région de l'Est méditerranéen [156]. En outre, la transfusion sanguine demeure une source de contamination dans certains pays : 3% des pays ayant répondu à une enquête de l'OMS sur la sécurité transfusionnelle ont indiqué ne pas dépister les dons de sang avec des procédures de qualité [157]. Concernant l'usage de drogues, parmi les 71 millions de personnes infectées, 5,6 millions (8%) seraient des usagers de drogues par voie intraveineuse actifs, constituant une source importante de contamination.

Le nombre annuel de décès par cirrhose ou CHC liés à l'hépatite C est estimé entre 400 000 et 700 000 [155, 158]. Il devrait augmenter au cours des prochaines années car une part importante des contaminations sont survenues à la fin du 20^{ème} siècle dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, qui concentrent la majorité des personnes infectées [155].

En 2015, seules 20% des 71 millions de personnes ayant une hépatite C chronique seraient diagnostiquées, soit 14 millions de personnes. C'est dans les pays de l'Union Européenne (36,7%) [144] et en Amérique (36%) [155] que cette proportion est la plus élevée, alors que c'est en Afrique qu'elle est la plus faible (6%) [155]. L'accès au traitement n'est pas homogène dans le monde puisqu'environ 7% des personnes diagnostiquées auraient initié un traitement en 2015, soit 1,1 million de personnes [155], alors que cette proportion est estimée à 12,7% pour les pays de l'Union Européenne pour la même année [144].

6. Questions de recherche

Au cours des trois dernières décennies, les avancées en matière de prévention, de dépistage et de prise en charge, mais aussi en termes d'approche spécifique et adaptée aux populations à risque élevé d'infection, ont été considérables. Avec des traitements d'une efficacité proche de 100%, bien tolérés, de courte durée (8 à 12 semaines) et accessibles à tous, l'élimination de l'hépatite C à moyen terme est désormais envisageable. Cet objectif d'élimination mondiale de l'hépatite virale a été fixé

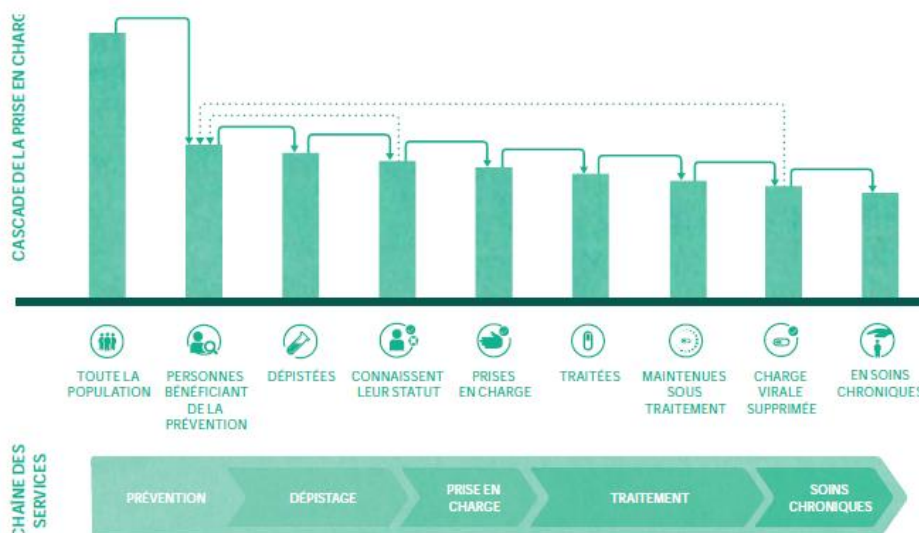
à l'horizon 2030 par l'Assemblée mondiale de la Santé en 2014 [159]. En France, l'élimination de l'hépatite C a été fixée à 2025. Elle constitue l'une des 25 mesures phares du programme national de santé publique « priorité prévention » 2018-2022 dans le cadre de la stratégie nationale de santé 2018-2022 [160, 161].

En 2016, l'OMS a publié un premier plan d'action pour la période 2016-2021, fixant des objectifs et des indicateurs de deux types [7] :

- des objectifs en terme d'impact, soit une réduction de la mortalité de 65% et une réduction de l'incidence de 90% d'ici 2030 ;
- des objectifs opérationnels en termes de prévention, de diagnostic et de prise en charge, notamment une proportion de 90% de personnes ayant une hépatite C chronique diagnostiquées et une proportion de 80% de personnes ayant une hépatite chronique C et éligibles au traitement traitées d'ici à 2030.

L'élimination de l'hépatite C implique une prévention efficace et adaptée en amont de la contamination et en aval de la guérison (pour éviter la réinfection de personnes présentant encore des comportements à risque d'infection), ainsi qu'un dépistage et une prise en charge optimales des personnes ayant une infection chronique (Figure 5).

Figure 5 : La chaîne des services de lutte contre l'hépatite virale et la cascade de prise en charge selon l'Organisation mondiale de la Santé (2016)



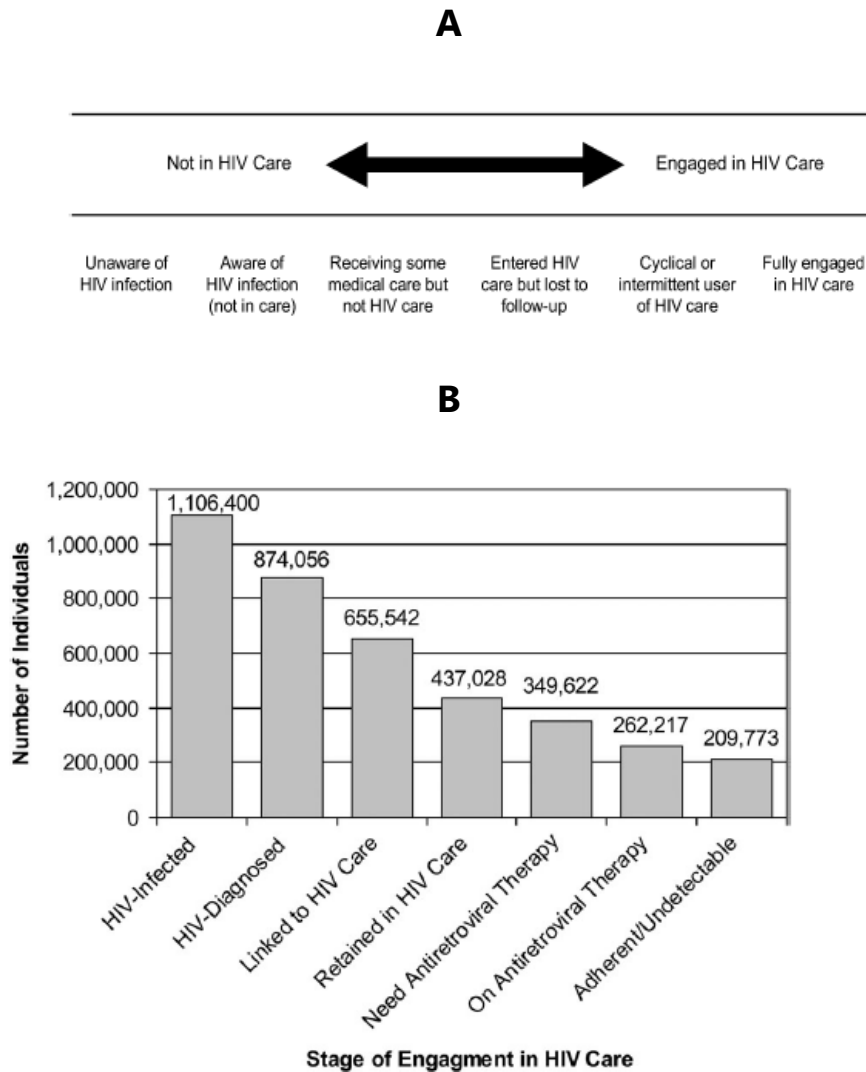
Source : [7]

Dans le cadre du suivi de l'élimination de l'hépatite C, il est indispensable de documenter la situation initiale en matière de prévalence, de dépistage et d'accès aux soins et au traitement, ainsi que de suivre son évolution dans le temps afin d'évaluer si l'objectif d'élimination est atteint.

La « cascade de prise en charge » ou « continuum de soins » est un indicateur synthétique permettant de mesurer l'engagement des personnes infectées dans les différentes étapes du parcours de soins du diagnostic au traitement. Ce concept provient d'un modèle de dépistage et de traitement de la tuberculose développé par Piot en 1967 (Annexe 1) [162]. Il fut ensuite adapté pour les infections sexuellement transmissibles (IST) dans les années 1990 (modèle de Piot-Fransen) [163]. Ces deux modèles portaient sur les aspects opérationnels « dans la vraie vie » susceptibles d'impacter l'efficacité d'interventions cliniques ou de santé publique efficaces dans les conditions idéales d'essais ou d'études [164]. Le modèle de Piot-Fransen pour les IST a également été utilisé pour tester l'efficacité de différentes interventions. La représentation graphique utilisée était une pyramide inversée [163].

Ce concept de cascade de soins a ensuite été adapté pour le VIH dans les années 2010. Dans l'un des articles précurseurs [8], Gardner représente schématiquement l'engagement des personnes infectées par le VIH dans le soin et propose une représentation graphique sous forme d'histogramme (Figure 6).

Figure 6 : Schéma de Gardner sur l'engagement des personnes infectées par le VIH dans le soin (A) et sa traduction sous forme graphique (B)



Source : [8]

La construction de la cascade de soins VIH constitue aujourd'hui un élément central de l'OMS et de l'ONUSIDA pour évaluer le poids de l'infection VIH. L'objectif de l'ONUSIDA (« 90-90-90 »), à savoir 90% de personnes diagnostiquées, 90% sous traitement antirétroviral et 90% avec une charge virale contrôlée, est implicitement adapté du concept de cascade [165].

Dans le cadre de son plan d'action 2016-2021 vis-à-vis de l'élimination de l'hépatite C, les objectifs opérationnels fixés par l'OMS sont calqués sur ce même schéma [7]. La cascade de prise en charge de l'hépatite C semble donc l'outil approprié pour le suivi de ces objectifs. En outre, la construction de cette cascade pourrait également permettre : i) d'identifier les forces et faiblesses dans le parcours de soins des patients ayant une hépatite C chronique ; ii) d'évaluer l'impact des politiques publiques en terme de prévention, de dépistage, d'accès aux soins et au traitement et d'adapter

ces stratégies (Figure 7), ainsi que l'allocation des ressources ; iii) de faire des comparaisons internationales ; iv) de guider et d'impulser la mise en place d'autres travaux, comme par exemple, des analyses coût-efficacité comparant différentes stratégies de prévention, des études pour explorer les freins et les leviers de l'accès au traitement...

Les données actuellement disponibles en France pour construire la cascade de prise en charge sont anciennes, parcellaires ou manquantes. Ainsi, les estimations du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique et du nombre de personnes diagnostiquées en population générale reposent soit sur l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C réalisée en 2004 [138], soit sur des modélisations réalisées à partir de cette enquête et reposant sur de nombreuses hypothèses, fragilisées par l'évolution importante du contexte épidémiologique depuis 2004 [12, 144, 150, 151]. Concernant la prise en charge, il existe différentes données comme celles issues de la cohorte ANRS-CO22 Hepather de patients pris en charge pour une hépatite C dans des services experts (expôles de référence) [72], ou sur le nombre de personnes hospitalisées avec un diagnostic d'hépatite chronique C [154, 166] ou encore sur le nombre de personnes bénéficiant d'une Affection de longue durée (ALD) pour hépatite C chronique [167]. Mais, actuellement, aucune estimation sur le nombre de personnes prises en charge pour une hépatite C chronique en France n'est disponible. Enfin, concernant le traitement, des données sur les initiations de traitement sont disponibles, mais uniquement depuis 2014 et elles ne concernent que les traitements par AAD de 2nde génération [117, 168].

7. Objectifs

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'estimer la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine en 2016 afin de disposer d'un premier point pour l'évaluation de l'objectif d'élimination de l'hépatite C chronique d'ici 2025.

L'estimation de la cascade pour l'année 2011 constitue un objectif secondaire de ce travail. La comparaison des deux cascades 2011 et 2016 permettra d'évaluer l'impact des AAD de 1^{ère} génération et des premiers AAD de 2nde génération.

MATERIELS ET METHODES

1. Les cascades de prise en charge

Le concept de cascade de prise en charge est universellement reconnu comme un outil de mesure de l'engagement des personnes infectées dans le parcours de soins. En revanche, la littérature montre que sa mise en œuvre est nettement moins consensuelle. Tout d'abord, deux types d'approches sont utilisés :

- 1) L'**approche transversale**, qui consiste en un instantané à une période donnée de l'engagement des personnes dans le soin. Elle repose sur l'estimation, à un moment donné, de la taille de différentes populations, le plus souvent emboîtées, tout au long du parcours de soins. La période concernée est généralement d'une année, mais elle peut s'étendre sur plusieurs années, voire une décennie [169], en fonction de la disponibilité des données.
- 2) L'**approche longitudinale**, qui consiste en une cohorte prospective ou rétrospective de personnes le plus souvent recrutées dans un ou quelques services cliniques, structures de réduction des risques, centres de dépistage... La période de suivi peut s'étendre de quelques années à plusieurs décennies [170].

Des approches combinées ont également été proposées : par exemple, en estimant le nombre de personnes prises en charge ou initiant un traitement dans un délai donné après le diagnostic dans le cadre d'une approche transversale [170-172]. La cascade proposée par l'OMS (Tableau 2) avec l'initiation d'un traitement et la guérison au cours de l'année est semi-transversale. Elle implique que la prévalence et la connaissance du statut soient évaluées au 1^{er} janvier de l'année considérée et que soient estimés les nombres de personnes initiant un traitement et de personnes guéries au cours de l'année.

En outre, les étapes identifiées pour la cascade de prise en charge de l'hépatite C, ainsi que leurs définitions, sont extrêmement variables. Les Tableau 2 et Tableau 3 dressent un inventaire non exhaustif des principales cascades de prise en charge de l'hépatite C respectivement à partir d'approches transversales ou longitudinales.

Le choix des étapes de la cascade et leurs définitions est généralement lié aux données disponibles. Pour les cascades longitudinales, les données proviennent le plus souvent de dossiers électroniques des personnes fréquentant la ou les structures concernées par la cascade. Pour les cascades transversales, les données des très rares cascades nationales publiées [169, 173, 174] reposent

essentiellement sur une ou plusieurs enquêtes nationales. Des estimations de cascade par pays et par région OMS ont également été produites par modélisation [144, 155]. Les cascades infranationales transversales sont majoritairement estimées à partir de bases de données cliniques et biologiques locales [175, 176].

Tableau 2 : Revue non exhaustive des cascades de prise en charge de l'hépatite C reposant sur une approche transversale

Source	Localisation	Période	Population	Etapes de la cascade (définitions)
Bartlett, 2019 [177]	Colombie britannique (Canada)	2000-2018	Résidents de Colombie britannique	1) Diagnostiqués pour les Ac 23) Testés positifs ou négatifs pour l'ARN VHC 3) Génotypage VHC 4) Traitement antiviral initié 5) Guéris
European Union HCV Coll., 2017 [144]	Union Européenne	2015	Nationales	1) Infectés chronique 2) Diagnostiqués pour l'ARN VHC 3) Traitement antiviral initié au cours de l'année 4) RVS au cours de l'année
OMS, 2017 [155]	Monde	2015	Nationales	1) Infectés chronique 2) Diagnostiqués pour l'ARN VHC 3) Traitement antiviral initié au cours de l'année 4) RVS au cours de l'année
Iversen, 2017 [178]	Australie	2015	UDIV ayant recours aux programmes d'échanges de seringues	1) Ensemble des UDIV en Australie 2) Testés pour les Ac anti-VHC 3) Diagnostiqués pour les Ac anti-VHC 4) Testés pour l'ARN VHC ou le génotypage VHC 5) ARN VHC positif ou négatif après traitement 6) Testés pour l'ARN VHC ou le génotypage VHC 7) Evaluation par un spécialiste 8) Traitement antiviral initié 9) Guéris
Maier, 2016 [179]	USA	2013	Vétérans	1) Infectés chronique 2) Diagnostiqués pour l'ARN VHC 3) Pris en charge pour le VHC au cours de l'année (au moins une consultation dans l'année) 4) Traitement antiviral reçu avant ou au cours de l'année 5) RVS avant ou au cours de l'année
Janjua, 2016 [176]	Colombie britannique (Canada)	2012 (2009-2012)	Résidents de Colombie britannique	1) Infectés (Ac anti-VHC) 2) Diagnostiqués pour les Ac 3) Testés positifs ou négatifs pour l'ARN VHC 4) Génotypage VHC 5) Traitement antiviral initié 6) Guéris
Papatheodoridis, 2015 [174]	Grèce	2012	Nationale	1) Infectés chronique 2) Diagnostiqués 3) Traitement antiviral au cours de la vie
Viner, 2015 [175]	USA, Philadelphie	2010-2013	Résidents Philadelphie	1) Infectés (Ac anti-VHC) 2) Diagnostiqués pour les Ac 3) Diagnostiqués pour l'ARN VHC 4) Soins médicaux pour le VHC (au moins 2 tests dans les 6 mois ou 1 test prescrit par un spécialiste) 5) Traitement antiviral passé ou en cours
Yehia, 2014 [169]	USA	1999-2010	Nationale	1) Infectés chronique 2) Diagnostiqués (Ac ou ARN ?) 3) Avec accès aux soins (bénéficiant d'une couverture sociale) 4) Positifs pour l'ARN VHC 5) Ayant eu une PBH 6) Avec une prescription de traitement antiviral 6) Guéris
Holmberg, 2013 [173]	USA	1999-2008	Nationale	1) Infectés chronique 2) Diagnostiqués (Ac ou ARN ?) 3) Dans le soin (bénéficiant d'une couverture sociale) 4) Testés pour l'ARN VHC / ayant eu une PBH 5) Traités 6) Guéris

Tableau 3 : Revue non exhaustive des cascades de prise en charge de l'hépatite C reposant sur une approche longitudinale

Source	Localisation	Période	Population	Etapes de la cascade (définitions)
Roza-Hezode 2019 [180]	Créteil, France	2007-2017	Migrants diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC dans 2 Permanences d'accès aux soins de santé (PASS)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC 2) Ayant connaissance de leur statut 3) Dépistés pour l'ARN VHC 4) Diagnostiqués positifs pour l'ARN VHC 5) Accès au traitement antiviral 6) RVS
Doffoel, 2019 [181]	Alsace, France	2012-2017	UDIV suivis dans 8 CSAPA en Alsace	<ol style="list-style-type: none"> 1) Dépistés pour les Ac anti-VHC 2) Diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC 3) Dépistés pour l'ARN VHC 4) Diagnostiqués positifs pour l'ARN VHC 5) Traitement antiviral 6) Guérison
Isenhour, 2018 [182]	USA	2013-2014	Bénéficiaires d'une assurance sociale privée identifiés comme ayant une hépatite chronique C	<ol style="list-style-type: none"> 1) Identifiés comme diagnostiqués pour une hépatite C chronique 2) Recevant des soins pour le VHC (au moins un item parmi une liste de 13 actes biologiques, médicaux ou consultations) 3) Initiation d'un traitement antiviral 4) Suivi de l'ARN VHC après initiation du traitement
Ford, 2017 [183]	New-York, USA (deux cliniques et deux centres de RDR)	2014-2015	Participants à un programme d'intervention VHC	<ol style="list-style-type: none"> 1) Participants au programme 2) Evaluation médicale 3) Eligibles au traitement antiviral 4) Initiation d'un traitement antiviral 5) Traitement achevé 6) RVS
Hermetet, 2017 [170]	Tours, France (centre d'examen de santé)	1993-2013	Individus diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC dans un centre d'examen de santé entre 1993 et 2013	<ol style="list-style-type: none"> 1) Diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC 2) Diagnostiqués positifs pour l'ARN VHC 3) Dans le soin (une consultation par un médecin spécialiste) 4) Traitement antiviral
Hochstatter, 2017 [184]	Wisconsin, USA (11 centres d'échanges de seringues)	2015 ?	UDIV fréquentant les centres d'échanges de seringues inclus dans un essai d'intervention	<ol style="list-style-type: none"> 1) Dépistés pour le VHC (Ac ou ARN VHC) 2) Positifs pour le VHC (Ac ou ARN VHC) 3) Adressés pour des soins pour le VHC (PCR VHC ou génotypage) 4) Evaluation pré-thérapeutique (consultation médicale pour le VHC) 5) Initiation d'un traitement antiviral
Simmons, 2017 [185]	Angleterre	2005-2014	Individus testés pour les Ac anti-VHC dans l'un des 23 laboratoires sentinelles	<ol style="list-style-type: none"> 1) Diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC 2) PCR VHC après le diagnostic Ac 3) Diagnostiqués positifs pour l'ARN VHC 4) Traitement au cours de la période (≥ 4 PCR VHC au cours d'un période de 390 jours après la 1ère PCR VHC positive) 5) RVS au cours de la période (PCR VHC finale négative dans la période des 390 jours)
Hawks, 2016 [186]	Bronx, New-York, USA (une clinique)	2009-2014	Anciens prisonniers suivis dans une clinique de post-incarcération de 2009 à 2014	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ensemble des prisonniers suivis 2) Diagnostiqués positifs pour les Ac anti-VHC 3) Charge virale VHC évaluée 4) Diagnostiqués positifs pour l'ARN VHC 5) Adressés pour soins pour le VHC 6) Evaluation par un médecin spécialiste 7) Initiation d'un traitement antiviral 8) Traitement achevé 9) RVS

Patel, 2016 [187]	USA (21 villes)	2012-2014	Individus nés entre 1945 et 1965 dépistés dans 104 centres de dépistage	<ol style="list-style-type: none"> 1) Positifs pour les Ac anti-VHC 2) Dépistés pour l'ARN VHC 3) Positifs pour l'ARN VHC 4) Adressés pour soins VHC 5) Venus au 1^{er} RDV médical
Wade, 2015 [188]	Melbourne, Australie	2011-2014	UDIV pris en charge dans un centre de soins communautaire (3 cliniques) à ou autour de Melbourne	<ol style="list-style-type: none"> 1) UDIV adressés au centre de soins communautaire 2) Recours au centre de soins (consultation infirmière et test de dépistage) 3) Diagnostiqués positifs pour les Ac et l'ARN VHC 4) Au moins un Fibroscan® valide 5) Au moins une consultation avec un médecin spécialiste 6) Initiation d'un traitement antiviral 7) Eligibles pour l'évaluation de la guérison (RVS) 8) RVS s
Cachay, 2014 [189]	San Diego, Californie, USA	2008-2012	Patients VIH pris en charge dans une clinique de San Diego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Patients VIH suivis dans la clinique entre 2008 et 2012 2) Dépistés pour les Ac anti-VHC 3) Positifs pour les Ac anti-VHC 4) Positifs pour l'ARN VHC 5) Adressés pour traitement antiviral 6) Au moins un rendez-vous médical pour le VHC 7) Décision finale concernant l'initiation d'un traitement antiviral 8) Initiation d'un traitement antiviral anti-VHC 9) Guérison

Quel que soit le type d'approche, la cascade est très majoritairement représentée sous forme d'histogramme présentant les nombres et/ou les proportions de personnes aux différentes étapes de la cascade. Les proportions peuvent être calculées par rapport au nombre de personnes de la première étape de la cascade ou bien par rapport au nombre de personnes de l'étape précédente.

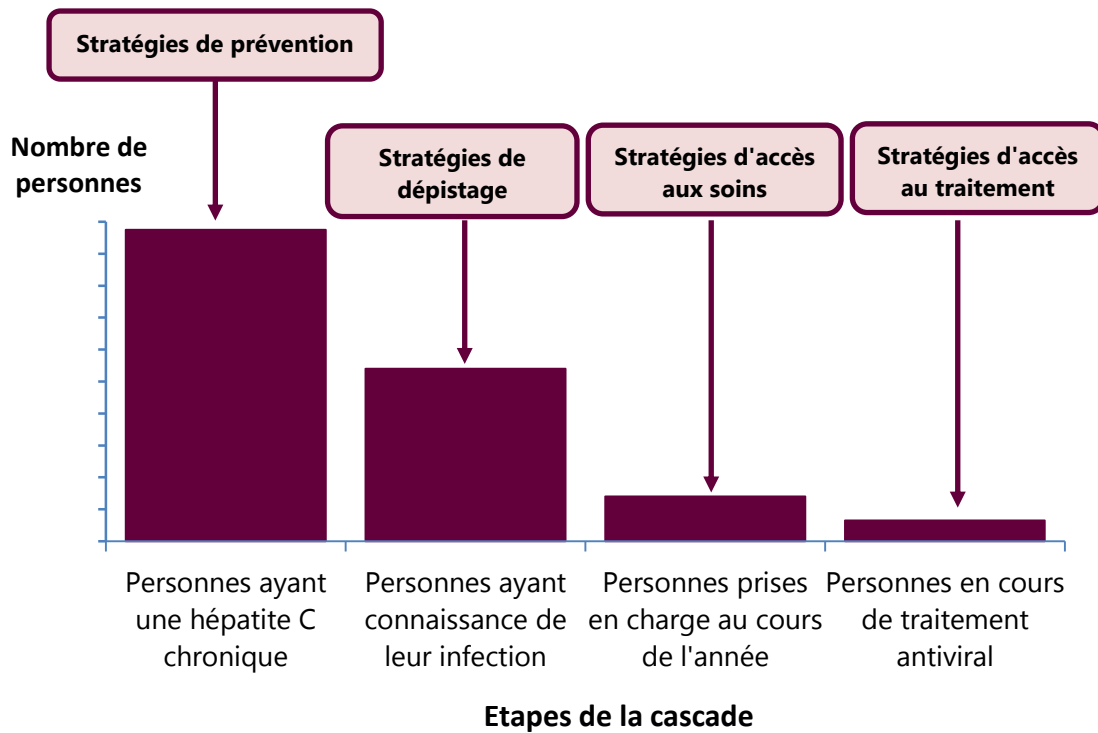
2. Méthodologie

En raison de l'objectif qui est de produire la cascade de prise en charge à l'échelon national pour une année donnée afin de contribuer à l'évaluation de l'objectif d'élimination de l'hépatite C d'ici 2025, l'approche transversale a été choisie.

Les étapes de la cascade sont les suivantes (Figure 7) :

- Personnes ayant une hépatite C chronique (ARN VHC positif) ;
- Personnes ayant connaissance de leur infection ;
- Personnes prises en charge pour une hépatite C chronique au cours de l'année ;
- Personnes en cours de traitement antiviral.

Figure 7 : Construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France



Les différences par rapport aux étapes identifiées par l'OMS (Tableau 2) sont les suivantes :

- l'étape concernant les personnes prises en charge pour une hépatite C chronique au cours de l'année a été ajoutée car il s'agit d'une étape essentielle pour l'accès au traitement ;
- l'étape concernant le traitement porte sur l'ensemble des personnes en cours de traitement et non pas uniquement les personnes ayant initié un traitement au cours de l'année car il s'agit de mesurer l'accès au traitement quelle que soit la date d'initiation ;
- l'étape concernant la guérison n'a pas été considérée pour plusieurs raisons : i) avec les AAD disponibles en 2016, extrêmement efficaces et très bien tolérés, la guérison est quasi-systématique (de l'ordre de 95% [190]) et l'obtention de la guérison relève essentiellement des performances thérapeutiques des traitements et finalement peu de la prise en charge ; ii) l'approche transversale qui a été choisie suppose que les populations soient emboîtées, ce qui ne peut être possible en intégrant la guérison (une personne ne peut pas être infectée chronique et guérie) ; iii) l'estimation du nombre de personnes guéries en 2011 supposerait de disposer de données cliniques et, virologiques permettant de connaître la durée de traitement recommandée, ainsi que la durée effective de traitement.

En termes de représentation graphique, il a été choisi de faire figurer sur l'histogramme :

- le nombre de personnes sur l'axe des ordonnées afin de pouvoir comparer les effectifs des cascades des années 2011 et 2016 ;
- les proportions de personnes à chaque étape par rapport au nombre de personnes ayant une hépatite chronique C afin de pouvoir évaluer si les objectifs opérationnels sont atteints (90% des personnes infectées diagnostiquées, 80% des personnes infectées traitées).

3. Sources de données

L'estimation des nombres de personnes aux différentes étapes de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique repose sur plusieurs méthodes :

- Une **enquête transversale** pour l'estimation du nombre de personnes infectées et du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection en 2016 ;
- des **modélisations** pour l'estimation du nombre de personnes infectées et du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection en 2011 ;
- une **analyse de bases de données médico-administratives**, plus précisément des données individuelles du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie) / SNDS (Système national des données de santé) pour l'estimation du nombre de personnes prises en charge et du nombre de personnes en cours de traitement en 2016 et en 2011.

Les sources de données des estimations des différentes étapes de la cascade pour 2016 et 2011 sont présentées dans le Tableau 4. Les méthodes seront détaillées dans les chapitres concernés.

Tableau 4 : Sources de données des estimations des différentes étapes de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en 2016 et en 2011, France métropolitaine

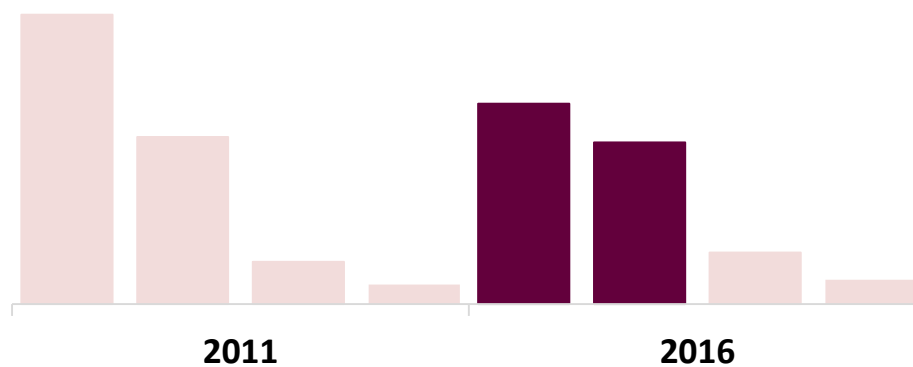
Indicateurs	2016 (18-75 ans)	2011 (18-80 ans)
Nombre estimé de personnes ayant une hépatite C chronique	Enquête transversale BaroTest / Baromètre santé	Modélisation : méthode directe
Nombre estimé de personnes ayant connaissance de leur infection	Enquête transversale BaroTest / Baromètre santé	Modélisation : projections à partir de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C de 2004
Nombre estimé de personnes prises en charge pour une hépatite C chronique au cours de l'année	Analyse des données individuelles du SNDS	Analyse des données individuelles du SNDS
Nombre estimé de personnes en cours de traitement antiviral	Analyse des données individuelles du SNDS	Analyse des données individuelles du SNDS

SNDS : Système national des données de santé

4. Champs des cascades 2016 et 2011

En raison des données disponibles, les cascades 2016 et 2011 portent sur la population vivant en France métropolitaine, âgée de 18 à 75 ans pour 2016 et de 18 à 80 ans pour 2011.

CHAPITRE 1 - ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT UNE HEPATITE C CHRONIQUE ET DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT CONNAISSANCE DE LEUR INFECTION EN 2016



Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, Barin F, Larsen C, Sommen C, Pillonel J, Delarocque-Astagneau E, Lydié N, Lot F. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct 28;19(1):896. doi:10.1186/s12879-019-4493-2. (Annexe 6).

1. Introduction

En 2004, l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C, qui avait pour objectifs d'estimer la prévalence de ces infections, la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur infection et de documenter leurs facteurs de risque, avait reposé sur la sollicitation de 165 000 personnes âgées de 18 à 80 ans bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie en France métropolitaine sélectionnées aléatoirement [138]. Ces personnes étaient invitées à se rendre dans les centres d'examen de santé (CES) de l'Assurance Maladie dont elles dépendaient (sélection aléatoire des CES) pour bénéficier d'un examen de santé gratuit. Au total, 14 416 personnes, soit 9% des personnes sollicitées, avaient participé à l'étude, reposant sur un questionnaire administré en face-à-face par du personnel médical ou paramédical et sur la recherche des marqueurs biologiques des hépatites B et C à partir d'un prélèvement veineux. Cette enquête avait permis d'estimer la prévalence de l'hépatite chronique C (ARN VHC positif) à 0,53% (IC95% : 0,40-0,70), ce qui correspondait à 232 196 personnes (IC95 % : 167 869–296 523) ayant une infection chronique. Parmi elles, 57% (IC95% : 41-71) connaissaient leur statut [138].

Par la suite, malgré le besoin d'actualiser ces estimations, cette enquête n'avait pas pu être renouvelée en raison de son coût extrêmement élevé. Des tentatives pour s'adosser à d'autres études, notamment la cohorte Constances, n'avaient pas pu aboutir du fait de la nécessité de disposer d'un échantillon aléatoire, de grande taille, portant sur une large classe d'âge et de contraintes liées aux prélèvements biologiques. A défaut, des estimations de la prévalence de l'hépatite C, de la proportion ou du nombre de personnes diagnostiquées ou non diagnostiquées ont été produites par des études de modélisation pour 2011 (CHAPITRE 2) [191], 2014 [151, 192, 193] et 2015 [12, 144]. Cependant, ces modélisations reposaient toutes, au moins en partie, sur les données de l'enquête de prévalence de 2004. En raison de l'évolution importante de la situation épidémiologique depuis 2004, notamment du fait de la disponibilité des AAD de 2nde génération depuis fin 2013, il était nécessaire de disposer de données d'enquête pour actualiser ces estimations. En outre, dans le contexte de l'objectif d'élimination de l'hépatite C fixé d'ici 2025 en France par le plan interministériel « priorité prévention » 2018-2022 [160], il était essentiel que des données soient disponibles au moment du lancement de ce programme afin de servir de point de référence pour l'évaluation de son impact. Enfin, ces estimations de la prévalence de l'hépatite chronique C et de la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur statut étaient attendues afin de contribuer à orienter la réévaluation de la stratégie de dépistage de l'hépatite C en cours par la HAS [129]. La principale option envisagée était de compléter la stratégie actuelle, ciblée sur les

personnes à risque élevé d'exposition [93], par le dépistage simultané du VHC, du VHB et du VIH pour tous les adultes au moins une fois dans leur vie (« dépistage universel et combiné »). Cette option, qui avait été proposée par plusieurs rapports d'experts [124, 127], avait été évaluée comme coût-efficace selon une étude médico-économique dans le contexte de l'accès universel au traitement [128].

En 2016, une étude virologique sur l'hépatite C, l'hépatite B et le VIH, appelée BaroTest, a été couplée au Baromètre santé 2016 (BS-2016), enquête conduite auprès d'un large échantillon aléatoire de la population générale métropolitaine. BaroTest consistait à proposer aux participants du BS-2016 de bénéficier d'un dépistage gratuit des hépatites B et C et du VIH par un auto-prélèvement de sang déposé sur buvard réalisé à domicile.

BaroTest avait pour objectif initial d'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité de ce dépistage et pour objectif secondaire, sous réserve d'une acceptabilité et d'une faisabilité suffisante, d'actualiser les estimations de prévalence des hépatites chroniques B et C et du VIH et de proportion de personnes ayant connaissance de leur statut.

Seuls seront présentés ici les résultats pour l'hépatite C.

2. Méthodes

Le protocole détaillé de BaroTest a été publié [194].

2.1 Schéma d'étude et recueil de données

Les Baromètres santé sont un dispositif d'enquêtes téléphoniques sur la santé réalisées auprès d'échantillons aléatoires de la population générale, mis en place en 1992 et porté par Santé publique France [195]. Ces enquêtes déclaratives répétées mono- ou pluri-thématiques visent à suivre les principaux comportements, attitudes et perceptions liés aux prises de risque et à l'état de santé de la population résidant en France (tabagisme, alcoolisation, consommations de drogues illicites, pratiques vaccinales, comportement sexuel, dépistage des cancers...).

L'édition 2016 du BS était plurithématique, mais portait majoritairement sur les maladies infectieuses et la santé sexuelle. Le BS-2016 a été réalisé du 8 janvier au 1^{er} août 2016, par l'institut Ipsos, auprès d'un échantillon aléatoire de la population des 15-75 ans résidant en France métropolitaine et parlant français. La méthode de sondage était identique à celle du BS-2014 [196]. Elle consistait en un sondage aléatoire à deux degrés : 1) génération aléatoire de numéros de

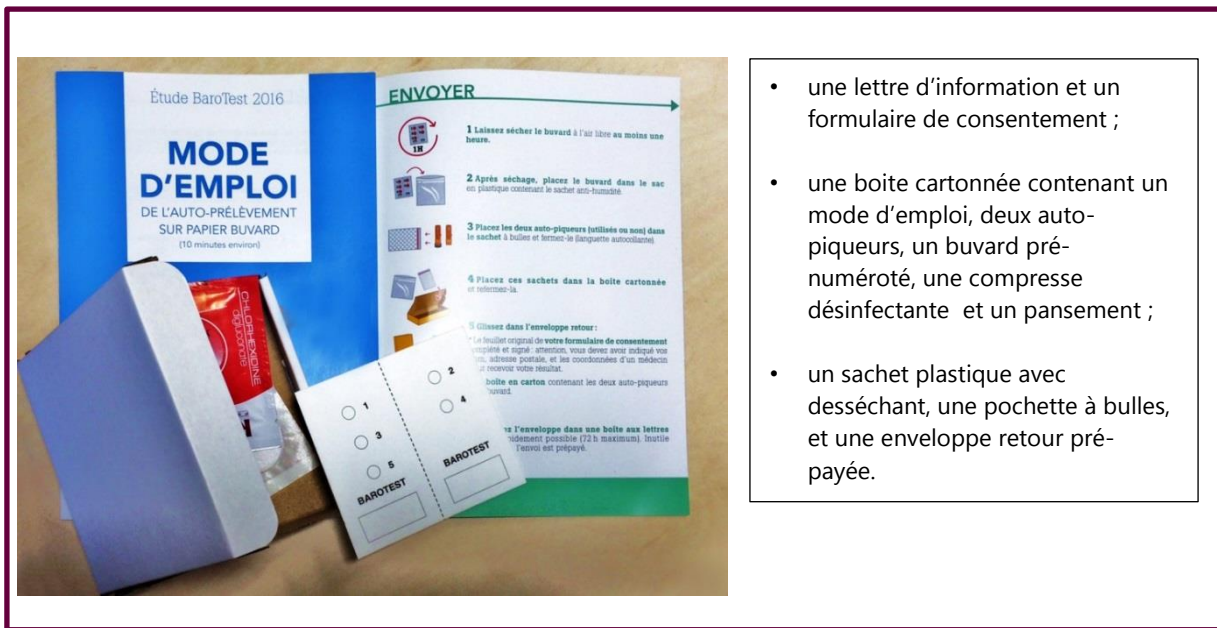
téléphone fixes et mobiles, 2) sélection de la personne interviewée parmi l'ensemble des personnes éligibles du ménage pour les appels sur ligne fixe, ou parmi les utilisateurs réguliers du téléphone pour les appels sur mobiles par la méthode Kish (tirage aléatoire permettant à chaque individu faisant partie du champ de l'enquête d'avoir la même probabilité d'être sélectionné) [197]. L'échantillon national du BS-2016 a été complété par quatre sur-échantillons régionaux (Bourgogne-Franche-Comté, Ile-de-France, Midi-Pyrénées et Provence-Alpes-Côte d'Azur).

Au cours de l'entretien téléphonique d'une durée moyenne de 38 minutes, en complément des caractéristiques socio-démographiques, les données suivantes sur l'hépatite C ont été collectées :

- les antécédents de dépistage au cours de la vie : "Avez-vous déjà effectué un dépistage de l'hépatite C ?" ;
- le résultat du dernier test : " Quel était le résultat de votre dernier test vis-à-vis de l'hépatite C ? Positif / Négatif / NSP" ;
- les antécédents de traitement contre l'hépatite C ;
- les principales expositions à risque vis-à-vis de l'hépatite C : antécédents de transfusion sanguine avant 1992, d'usage de drogues par voie intraveineuse ou pernasale, de soins chirurgicaux, dentaires ou infirmiers en Afrique, en Asie ou au Moyen-Orient, de séjour de plus de 3 mois en Afrique, en Asie ou au Moyen-Orient et de tatouage ou piercing sans matériel à usage unique.

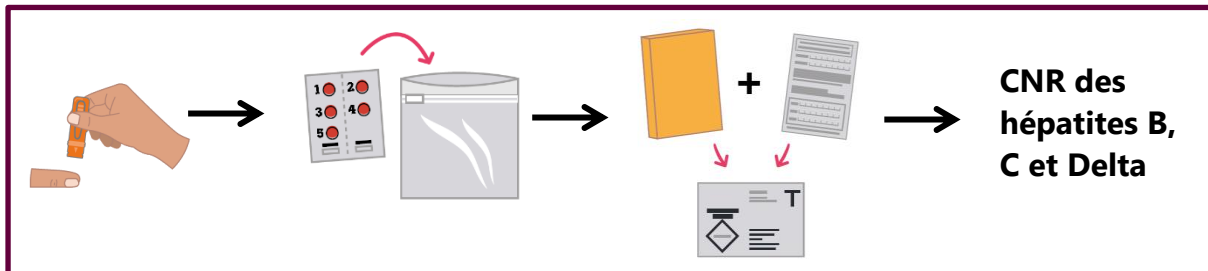
BaroTest était une enquête virologique adossée au BS-2016. A la fin de l'interview du BS-2016, les participants au BS-2016 éligibles à BaroTest, c'est-à-dire ceux âgés de 18 à 75 ans, ayant une couverture sociale et n'étant pas sous tutelle ou curatelle, étaient invités à bénéficier d'un dépistage gratuit pour le VHC, le VHB et le VIH à partir d'un auto-prélèvement sanguin réalisé à domicile. Les personnes ayant accepté de participer à BaroTest recevaient une trousse d'auto-prélèvement par courrier postal (Figure 8).

Figure 8 : Description de la trousse d'auto-prélèvement, BaroTest 2016



Après piqûre au bout du doigt, elles déposaient plusieurs gouttes de sang sur un buvard, le laissaient sécher au moins une heure à température ambiante, le glissaient dans un sachet plastique, puis le renvoyaient accompagné du formulaire de consentement signé au Centre national de référence (CNR) des hépatites virales B, C et Delta, en charge des analyses biologiques (Figure 9).

Figure 9 : Déroulement de l'auto-prélèvement de sang déposé sur buvard réalisé à domicile, BaroTest 2016



Les participants à BaroTest devaient indiquer sur le formulaire de consentement les coordonnées d'un médecin pour le rendu des résultats.

Plusieurs relances par mail et par téléphone étaient réalisées en cas de non réception du buvard par le CNR [194].

2.2 Analyses biologiques

Après élution des spots du buvard, la détection des Ac anti-VHC était réalisée à partir du sang total, à l'aide d'une méthode ELISA de 3ème génération (aHCV Vitros ECI™, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey, USA). Pour les échantillons positifs en Ac anti-VHC, l'ARN du VHC a été

recherché par PCR (Abbott RealTime HCV assay, Abbott Molecular, Des Plaines Illinois, USA).

2.3 Rendu de résultats

Si l'ensemble des résultats pour le VHC, le VHB et le VIH étaient négatifs, le CNR adressait ces résultats, par courrier postal, au participant et au médecin désigné dans le formulaire de consentement. Si au moins l'un des tests était positif ou douteux, le CNR envoyait l'ensemble des résultats par courrier au médecin, en recommandant à celui-ci de contrôler le résultat ou douteux par une méthode conventionnelle. Parallèlement, le CNR adressait au participant un courrier l'invitant à consulter le médecin désigné dans le formulaire de consentement pour obtenir ses résultats.

2.4 Analyses de données

Taille d'échantillon

Le nombre minimal de sujets nécessaire a été estimé à 5 000 en tenant compte d'une prévalence maximale de 0,65% (pour l'antigène HBs) et une précision de 0,22%.

Indicateurs

La prévalence de l'hépatite chronique C a été estimée par la proportion de personnes testées positives pour l'ARN du VHC parmi la population testée pour les Ac anti-VHC dans l'échantillon BaroTest, extrapolée aux 18-75 ans de la population métropolitaine en 2016 (Insee).

La proportion de personnes ayant une hépatite chronique C et ayant connaissance de leur infection a été estimée par la proportion de personnes ayant déclaré, dans BS-2016, avoir été testées pour l'hépatite C et que le résultat de leur dernier test était positif, parmi celles testées positives pour l'ARN du VHC dans BaroTest.

Analyse statistique

Les données de BS-2016 ont été pondérées pour tenir compte de la probabilité d'inclusion, puis redressées par calage sur marges à partir de l'enquête emploi 2014 de l'Insee pour les variables socio-démographiques suivantes : sexe croisé par classes d'âge, région de résidence, taille d'agglomération, niveau d'études, fait de vivre seul [196]. Le poids BS-2016 est noté « *wBS* ».

Pour l'échantillon BaroTest, des poids supplémentaires ont été appliqués :

- Le premier poids permettait de prendre en compte les différences de participation selon le sexe, l'âge, le pays de naissance, la région de résidence, le niveau d'études, le revenu mensuel du ménage et la taille d'agglomération. Pour cela, la méthode des scores par quantile a été utilisée [198]. Après une régression logistique permettant d'estimer la probabilité de réponse, l'échantillon a été divisé

en dix groupes de réponse homogène de taille égale selon la probabilité de réponse de chaque groupe prédite par le modèle. Dans chaque groupe, l'inverse du taux de réponse observé a été utilisé comme facteur correctif de la non-réponse [198-201].

- Le second poids permettait de caler la structure socio-démographique de l'échantillon du BaroTest sur les données de l'Insee pour les variables suivantes : sexe croisé par classes d'âge, région de résidence, taille d'agglomération, niveau d'études, fait de vivre seul (enquête emploi 2014 pour l'ensemble de ces variables) et pays de naissance (recensement de population 2014).

Le poids final BaroTest est noté « *wBT* ».

Pour les analyses, les individus ont été regroupés selon le niveau d'endémicité pour l'hépatite C de leurs pays de naissance [202]. Les distributions ont été comparées à l'aide de tests de Chi-2. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata 13 (Stata-Corp. USA).

2.5 Ethique

Pour le BS-2016, un consentement oral des participants (et de leurs parents ou responsables légaux pour les participants âgés de moins de 16 ans) a été obtenu, après information sur les objectifs de l'enquête.

Pour BaroTest, une lettre d'information a été adressée aux participants du BS-2016 acceptant de participer à BaroTest. Les participants à BaroTest devaient adresser le formulaire de consentement complété et signé avec le buvard au CNR des hépatites B, C et Delta.

Le protocole de recherche a été validé par le Comité de protection des personnes (numéro : 2015-A01252-47).

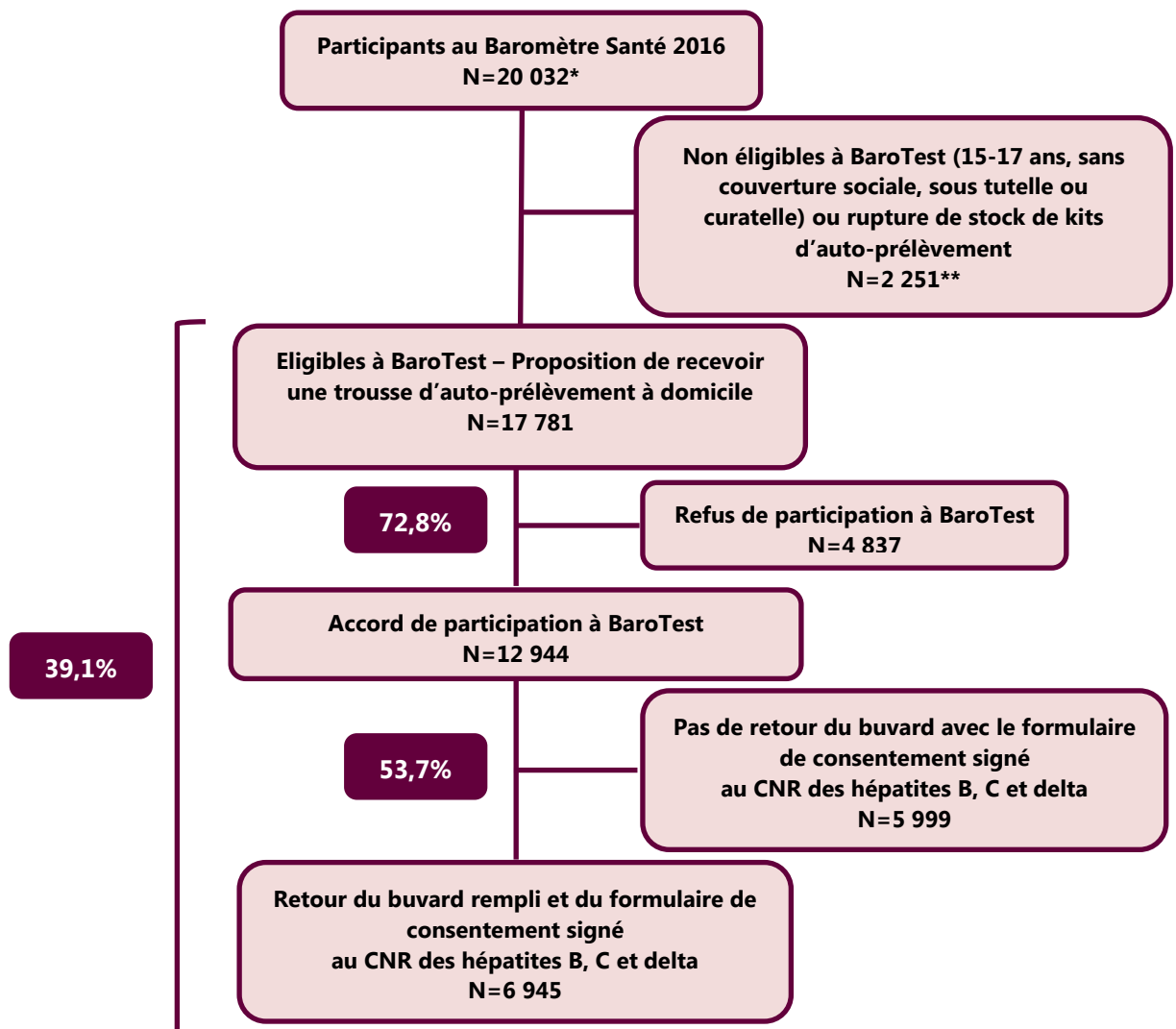
3. Résultats

3.1 Participation

Le taux de participation au BS-2016 était de 52% pour l'échantillon des téléphones fixes et de 48% pour celui des mobiles.

Parmi les 20 032 répondants au BS-2016 (15 216 issus de l'échantillon national, et 4 816 des quatre sur-échantillons régionaux), 17 781 personnes éligibles à BaroTest ont été invitées à recevoir un kit d'auto-prélèvement à domicile (Figure 10). Parmi elles, 12 944 (72,8%) ont donné leur accord oral de participation à BaroTest et 6 945 (53,7%) ont renvoyé un buvard exploitable et un formulaire de consentement signé au CNR, soit 39,1% des personnes invitées à participer.

Figure 10 : Diagramme d'inclusion, BaroTest 2016



* 15 216 participants sont issus de l'échantillon national et 4 816 des suréchantillons régionaux.

** 598 personnes non éligibles et 1 653 personnes non sollicitées pour BaroTest en raison d'une rupture de stock de kits d'auto-prélèvement.

CNR : Centre national de référence

3.2 Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques socio-démographiques des participants au BS-2016, ainsi que des participants et des non-participants à BaroTest sont présentées dans le Tableau 5. Avant la pondération BaroTest, les participants à BaroTest (colonne 3) différaient significativement des non-participants (colonne 4) pour toutes les variables socio-démographiques, à l'exception du sexe.

Tableau 5 : Caractéristiques socio-démographiques dans les échantillons BaroTest et Baromètre santé 2016, France métropolitaine, 2016

Caractéristiques		BaroTest (éligibles, n=17 781) 18-75 ans			BS-2016 (n= 20 032) 15-75 ans
		Participants (n=6 945)		Non participants (n=10 836)	
		wBT % ¹	wBS % ¹	wBS % ¹	wBS % ¹
Sexe	Hommes	48,7	47,7	49,3	48,8
	Femmes	51,3	52,3	50,7	51,2
Age	18-30 ans	22,1	19,0 ***	23,9	25,4
	31-45 ans	27,6	26,3	27,3	26,3
	46-60 ans	29,1	30,7	28,4	27,9
	61-75 ans	21,2	24,0	20,4	20,4
Niveau d'études	< baccalauréat	49,7	46,3 ***	53,0	52,1
	Baccalauréat	20,0	20,4	19,4	19,2
	> baccalauréat	29,8	33,1	27,3	28,5
	Non précisé	0,5	0,2	0,3	0,2
Lieu de résidence	Ile-de-France	19,0	15,6 ***	18,7	19,0
	Nord-Ouest	19,9	22,3	20,4	19,9
	Nordth-Est	22,5	22,7	23,7	22,5
	Sud-Est	20,5	21,1	19,2	20,5
	Sud-Ouest	18,1	18,3	18,0	18,1
Taille d'agglomération	Milieu rural	23,5	27,3 ***	22,1	23,6
	< 20000 habitants	16,6	17,9	16,2	16,7
	20000 – 99999 habitants	12,3	11,7	13,1	12,3
	≥ 100000 habitants	31,2	29,9	32,5	31,1
	Agglomération parisienne	16,4	13,2	16,1	16,3
Revenu mensuel du foyer	1 ^{er} tercile (faible)	34,5	27,4 ***	37,9	34,9
	2 nd tercile	31,1	32,9	29,3	30,2
	3 ^{ème} tercile (élevé)	31,5	37,8	27,9	30,2
	Non précisé	2,9	1,9	4,9	4,7
Lieu de naissance	France métropolitaine	84,8	90,6 ***	85,9	87,4
	DOM-TOM-COM	0,9	0,9	1,2	1,1
	Europe	4,4	2,9	3,6	3,4
	Maghreb	5,2	3,0	4,7	4,0
	Afrique Sub-saharienne	2,1	1,5	3,0	2,7
	Autres pays	2,6	1,1	1,6	1,4
Couverture sociale	CMU/AME ²	6,0	4,5 ***	7,6	6,6
	Autres que CMU/AME	91,6	93,9	90,0	90,0
	Autres ³	2,4	1,6	2,4	3,4

*** p < 0,001 entre les distributions wBS des participants et des non participants à BaroTest.

¹ wBS % : pourcentage pondéré Baromètre santé; wBT % : pourcentage pondéré BaroTest.

² CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale d'état.

³ Inclut : "Pas de couverture sociale", "Oui, mais je ne sais pas laquelle" et "Non spécifiée".

Plus particulièrement, par rapport aux éligibles non participants à BaroTest, les participants étaient plus souvent âgés de 46-60 ans ou de 61-75 ans ($p < 10^{-3}$), avaient plus fréquemment un niveau d'études supérieur au baccalauréat ($p < 10^{-3}$), vivaient plus souvent dans un foyer avec un revenu mensuel situé dans le tercile le plus élevé ($p < 10^{-3}$), étaient plus nombreux à vivre en milieu rural ou dans une agglomération de moins de 20 000 habitants ($p < 10^{-3}$) et à être né en France métropolitaine ($p < 10^{-3}$).

Concernant les expositions à risque vis-à-vis de l'hépatite C, les participants à BaroTest ne différaient des éligibles non-participants que pour le niveau d'endémicité VHC du pays de naissance (ils étaient moins nombreux à être nés dans un pays d'endémicité intermédiaire ou élevée, $p < 10^{-3}$) et pour les antécédents de soins invasifs ou de séjour de plus de 3 mois en Afrique, Asie ou au Moyen-Orient (les participants en rapportant moins souvent que les non participants, $p < 0,05$) (Tableau 6). Concernant les antécédents rapportés de dépistage de l'hépatite C au cours de la vie, il n'y avait pas de différence significative entre les participants à BaroTest et les éligibles non participants.

Tableau 6 : Expositions à risque vis-à-vis de l'hépatite C et antécédents déclarés de dépistage de l'hépatite C au cours de la vie dans les échantillons BaroTest et Baromètre santé 2016, France métropolitaine, 2016

Caractéristiques		BaroTest (éligibles, n=17 781) 18-75 ans			BS-2016 (n= 20 032) 15-75 ans	
		Participants (n=6 945)		Non participants (n=10 836)		wBS % ¹
		wBT % ¹	wBS% ¹	wBS % ¹		
Niveau d'endémicité VHC du pays de naissance ²	Faible	91,1	94,8 ***	91,4	92,4	
	Intermédiaire ou élevé	8,9	5,2	8,6	7,6	
Soins ou séjour > 3 mois en Afrique, Asie ou au Moyen-Orient	Oui	12,6	11,0 *	12,5	11,9	
	Non	87,4	89,0	87,5	88,1	
Transfusion sanguine avant 1992	Oui	6,3	6,8	6,2	6,0	
	Non	92,7	92,4	92,7	93,0	
	Non précisé	1,0	0,8	1,1	1,0	
Usage de drogues au cours de la vie	Oui, usage IV avec ou sans usage per-nasal	0,6	0,5	0,4	0,4	
	Oui, usage per-nasal uniquement	5,9	5,2	4,7	4,8	
	Non	93,5	94,3	94,9	94,8	
Rapports sexuels avec d'autres hommes au cours de la vie ³	Oui	3,8	3,7	3,9	3,7	
	Non	96,1	96,2	95,7	96,0	
	Non précisé	0,1	0,1	0,4	0,3	
Infection(s) sexuellement transmissible(s) au cours des 12 derniers mois ⁴	Oui	1,3	1,1	1,0	1,1	
	Non	98,7	98,9	99,0	98,9	
Tatouage ou piercing sans matériel à usage unique	Oui	2,1	2,0	2,1	2,0	
	Non	97,9	98,0	97,9	98,0	
Dépistage de l'hépatite C au cours de la vie	Oui	19,9	19,2	19,8	19,2	
	Non	76,2	77,0	76,4	76,9	
	Non précisé	3,9	3,8	3,8	3,9	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ entre les distributions wBS des participants et des non participants à BaroTest.

1 wBS % : pourcentage pondéré Baromètre santé; wBT % : pourcentage pondéré BaroTest.

2 Pays avec un faible niveau d'endémicité pour le VHC : Europe, Amérique, Caraïbes; pays avec un niveau d'endémicité moyen ou élevé : Afrique, Moyen-Orient, sous-continent Indien, Asie, Iles du Pacifique.

3 Parmi les hommes rapportant avoir déjà eu des rapports sexuels au cours de la vie (avec des hommes ou des femmes).

4 Parmi les personnes rapportant avoir déjà eu des rapports sexuels au cours de la vie. Les mycoses ont été exclues.

Après pondération BaroTest, les distributions des principales variables socio-démographiques des participants à BaroTest (colonne 2 du Tableau 5) étaient proches de celles de la population nationale (données de l'Insee).

3.3 Estimation de la prévalence de l'hépatite chronique C et de la proportion de personnes infectés ayant connaissance de leur statut

L'ARN du VHC a été détecté chez 11 individus. La prévalence de l'HCC dans la population générale âgée de 18 à 75 ans vivant en France métropolitaine a été estimée à 0,30% (IC95% : 0,13-0,70), correspondant à 133 466 individus (IC95% : 56 880 – 312 616).

Cette prévalence estimée n'était pas significativement différente entre les hommes (0,34%) et les femmes (0,26%) (Tableau 7). Elle était plus élevée parmi les 46-75 ans (0,51%) que parmi les 18-45 ans (0,08%, $p < 0,05$), parmi les individus n'ayant pas le baccalauréat (0,52%) comparativement à ceux ayant un diplôme supérieur ou égal au baccalauréat (0,08%, $p < 10^{-2}$) et pour ceux dont le revenu mensuel du foyer appartenait au tercile des revenus les plus faibles (0,74%) comparé à ceux vivant dans un foyer avec un revenu mensuel figurant parmi les terciles moyen ou élevé (0,07%, $p < 10^{-3}$). Concernant les expositions à risque vis à vis de l'hépatite C, la prévalence de l'HCC atteignait 12,1% parmi les individus ayant rapporté avoir utilisé de la drogue par voie intraveineuse au cours de leur vie (vs. 0,24% pour ceux n'ayant pas déclaré d'usage de drogue, $p < 10^{-3}$) et était plus élevée pour les individus avec un tatouage ou un piercing réalisé sans matériel à usage unique (2,55% vs. 0,25% chez les autres, $p < 10^{-2}$). Elle était plus élevée (mais non significativement) chez les personnes ayant déclaré un antécédent de transfusion sanguine avant 1992 (1,12%) que chez celles n'en ayant pas rapporté (0,24%).

Parmi les personnes avec une hépatite chronique C, la part de celles connaissant leur infection a été estimée à 80,6% (IC95% : 44,2-95,6%), correspondant à 107 574 (IC95%: 58 992-127 594) personnes âgées de 18 à 75 ans en population générale métropolitaine.

Tableau 7 : Prévalence estimée de l'hépatite chronique C selon les variables socio-démographiques et les expositions à risque en population générale de 18-75 ans, BaroTest, France métropolitaine, 2016

Caractéristiques		wBT %	IC95%	p
Total		0,30	0,13-0,70	
Sexe	Hommes	0,34	0,14-0,84	NS
	Femmes	0,26	0,05-1,21	
Age	18-45 ans	0,08	0,01-0,45	*
	46-75 ans	0,51	0,20-1,32	
Niveau d'études	< baccalauréat	0,52	0,19-1,37	**
	≥ baccalauréat	0,08	0,03-0,22	
Revenu mensuel du foyer	1 ^{er} tercile (bas)	0,74	0,27-1,96	***
	2 ^{ème} et 3 ^{ème} tercile (moyen ou élevé)	0,07	0,03-0,19	
Région de résidence	Ile-de-France	0,31	0,05-1,79	NS
	Autres régions	0,30	0,11-0,78	
Lieu de naissance	France métropolitaine	0,35	0,15-0,82	
	Autre	0		
Bénéficiaire de la CMU ou AME ²	Oui	0,66	0,09-4,5	NS
	Non	0,27	0,10-0,69	
Usage de drogues au cours de la vie	Oui, usage IV avec ou sans usage per-nasal	12,1	2,93-38,4	***
	Oui, usage per-nasal uniquement	0		
	Non	0,24	0,09-0,67	
Transfusion sanguine avant 1992	Oui	1,12	0,24-5,03	NS
	Non	0,24	0,09-0,67	
Soins ou séjours ≥ 3 mois en Afrique, Asie ou Moyen-Orient	Oui	0,33	0,06-1,85	NS
	Non	0,29	0,11-0,76	
Tatouage ou piercing sans matériel à usage unique	Oui	2,55	0,36-15,9	**
	Non	0,25	0,10-0,64	
Homme ayant eu des rapports sexuels avec des hommes au cours de la vie ³	Oui	0,31	0,04-2,19	NS
	Non	0,34	0,14-0,87	
Infection sexuellement transmissible dans les 12 derniers mois ⁴	Oui	0,46	0,06-3,22	NS
	Non	0,3	0,13-0,72	

wBT % : pourcentage pondéré BaroTest ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; NS : Non significatif ; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (analyses bivariées avec test du Chi-2).

¹ ARN du VHC positif.

² CMU : Couverture maladie universelle ; AME : Aide médicale de l'Etat.

³ Parmi les hommes rapportant avoir déjà eu des rapports sexuels au cours de la vie (avec des hommes ou des femmes).

⁴ Parmi les personnes rapportant avoir déjà eu des rapports sexuels au cours de la vie. Les mycoses ont été exclues.

4. Discussion

Grâce à BaroTest, étude originale reposant sur un auto-prélèvement de sang déposé sur buvard réalisé à domicile, accolée à une enquête téléphonique de grande ampleur, de nouvelles estimations de la prévalence de l'hépatite chronique C et de la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur infection en population générale adulte métropolitaine ont pu être produites. La réalisation de ces deux estimations constituait un objectif secondaire de l'étude BaroTest, celle-ci ayant pour objectif principal d'évaluer, en population générale, l'acceptabilité et la faisabilité d'un dépistage gratuit des hépatites B et C et du VIH à partir d'un auto-prélèvement de sang déposé sur buvard. Avec un taux d'acceptation du kit de prélèvement de 72,8% et un taux de retour du buvard de 53,7% grâce au système de relances mis en place, l'acceptabilité de ce dispositif s'est révélée satisfaisante, puisque près de 40% des personnes auxquelles ce dépistage a été proposé ont renvoyé un buvard exploitable au CNR des hépatites B, C et Delta. Ainsi, cette méthodologie a permis d'obtenir un taux de participation à l'étude (19,5%¹ en tenant compte de la participation au BS-2016 (49,8%)) largement plus élevé que pour l'enquête de prévalence de 2004 (9%), qui nécessitait de se rendre dans un centre d'examen de santé. La faisabilité de ce dispositif a en outre été excellente puisque 99% des buvards reçus au CNR ont pu être testés pour les 3 virus [203].

Ce taux de participation élevé a permis d'atteindre près de 7 000 buvards reçus, dépassant largement le nombre minimal de sujets nécessaire, estimé à 5 000, et rendant ainsi possible l'estimation de la prévalence de l'hépatite chronique C. En population générale âgée de 18 à 75 ans vivant en France métropolitaine, cette prévalence a ainsi été estimée à 0,30% (IC95% : 0,13-0,70), correspondant à 133 466 personnes ayant une hépatite chronique C (IC95% : 56 880 – 312 616). En 2004, l'enquête nationale de prévalence avait produit une estimation de 0,53% (IC95%: 0,40–0,70) chez les personnes de 18-80 ans vivant en France métropolitaine [138]. Depuis, cette estimation avait été actualisée à partir d'études de modélisation à : 0,42% (Intervalle de crédibilité (ICr) 95% : 0,33-0,53) en 2011 et 0,3% (II95% : 0,1-0,3) et 0,29% (II95% : 0,14-0,34) toutes deux en 2015 [12, 144, 191]. Du fait de différences méthodologiques, toutes ces estimations doivent être comparées avec prudence. Plus particulièrement, par rapport à l'enquête de prévalence de 2004 reposant sur un prélèvement veineux, l'utilisation de sang total déposé sur buvard dans BaroTest pourrait avoir entraîné une légère sous-estimation de la prévalence en raison d'un possible défaut de sensibilité. Cependant, plusieurs études, incluant des méta-analyses, ont montré de très bonnes performances

¹ 39,1% sans tenir compte du taux de participation au BS-2016.

diagnostiques (avec des spécificités et sensibilités supérieures à 98%) avec les buvards par rapport aux prélèvements de sang veineux pour la détection des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC [204-206]. Bien que non statistiquement significative, la baisse observée de la prévalence depuis 2004 est sans doute liée à la diminution (par guérison ou décès) du pool de personnes ayant été contaminées plusieurs décennies auparavant, notamment celles infectées par transfusion sanguine avant 1992¹, à la disponibilité, depuis fin 2013, des très efficaces AAD de 2^{nde} génération, ainsi qu'à la probable baisse de l'incidence du VHC. En effet, l'incidence du VHC parmi les usagers de drogues (UD), population où survient la majorité des nouvelles contaminations, a diminué de 7,9/100 PA en 2004 à 4,4/100 PA en 2011 [17]. Grâce à la mise en place du dépistage systématique des dons de sang pour les Ac anti-VHC depuis 1992, l'amélioration de la sélection des donneurs de sang et à l'utilisation de tests de dépistage de plus en plus performants incluant le dépistage génomique viral du VHC depuis 2001, le risque résiduel de contamination par transfusion est devenu extrêmement faible, passant de 4,6 par million de dons en 1992-1994 [207] à 0,015 par million de dons en 2014-2016 [15]. Enfin, grâce à l'amélioration des mesures d'hygiène, le risque d'infection par le VHC associé aux soins a probablement continué à diminuer depuis 2004, même si des cas de transmission du VHC en milieu de soins sont encore documentés [208]. L'estimation de prévalence reposant sur BaroTest est cohérente avec les estimations nationales récentes [12, 144], comme l'illustre la Figure 46 de l'Annexe 5. Elle est également proche de celles de pays d'Europe de l'Ouest, tels l'Allemagne avec une prévalence estimée à 0,2% en 2011 [209], 0,25% (II95% : 0,11-0,39) [144] et 0,3% (II95% : 0,1-0,4) [12], toutes deux en 2015, ou encore le Royaume-Uni avec 0,29% (II95% : 0,14-0,33) [144] et 0,3% (II95% : 0,1-0,3) [12] en 2015.

Comme le BS-2016 était principalement dédié aux maladies infectieuses et à la santé sexuelle, il a été possible d'estimer la prévalence de l'hépatite chronique C selon les principales expositions à risque vis-à-vis de l'hépatite C. Ainsi, en analyse univariée, celle-ci était significativement plus élevée chez les personnes ayant rapporté une expérimentation de drogues par voie IV (12,1%) que chez celles n'en ayant pas rapporté (0,24%, $p < 10^{-3}$) ou encore chez celles ayant indiqué la réalisation d'un tatouage ou d'un piercing sans matériel à usage unique (2,55%) par rapport à celles n'en ayant pas rapporté (0,25%, $p < 10^{-2}$). De plus, la prévalence estimée était significativement plus élevée chez les personnes avec un statut socio-économique faible (niveau d'études et de revenus) comme cela avait été documenté par l'enquête de prévalence de 2004 [138]. Cela conforte la validité de nos résultats, même si une analyse multivariée n'a pas pu être réalisée en raison du faible nombre de

¹ Le vieillissement de ces personnes au-delà des classes d'âge ciblées par les enquêtes de prévalence contribue également à la tendance à la diminution de la prévalence observée.

personnes trouvées positives pour l'ARN du VHC dans l'échantillon (n=11). Probablement du fait d'une puissance insuffisante, mais aussi possiblement à cause d'un biais de mémorisation, la prévalence estimée chez les personnes rapportant des antécédents de transfusion sanguine avant 1992 (1,12%) n'était pas statistiquement plus élevée que chez celles n'en rapportant pas (0,24%).

Le très faible nombre de participants testés positifs pour l'ARN du VHC a également conduit à un manque de robustesse de l'estimation de la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur statut (80,6% (IC95% : 44,2-95,6%)) et rend impossible la description du profil des personnes non diagnostiquées, comme cela avait pu être réalisé à partir des données de l'enquête de prévalence de 2004 [124, 193]. En effet, la sur-représentation des personnes bénéficiaires de la CMUc et des personnes âgées de plus de 65 ans, chez lesquelles la prévalence attendue était plus élevée, avait permis en 2004, d'obtenir un échantillon de personnes virémiques suffisamment large (n=142) pour permettre une description de cette population. Cette stratégie d'échantillonnage n'était pas envisageable pour BaroTest, adossé au BS-2016, enquête plurithématique ciblant des populations de tous âges. L'estimation de la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur statut à partir de BaroTest peut également être affectée par l'imprécision de la question concernant le résultat du dernier test de dépistage de l'hépatite C, celle-ci ne pouvant comporter, dans une enquête en population générale, le marqueur virologique considéré (Ac anti-VHC ou ARN du VHC). Ainsi, une sur-estimation de la proportion de personnes ayant une hépatite chronique C connaissant leur statut ne peut pas être exclue.

De plus, il convient d'être prudent en extrapolant nos résultats à l'ensemble de la population. En effet, les populations marginalisées, pour lesquelles la prévalence de l'hépatite C est probablement plus élevée et la connaissance du statut plus faible, étaient soit non représentées du fait des critères d'éligibilité au BaroTest ou au BS-2016 (personnes francophones et avec couverture sociale) ou probablement sous-représentées (UD actifs, personnes sans domicile fixe par exemple) du fait du recrutement du BS-2016 par téléphone. Ainsi, nos estimations sous-estiment probablement le nombre de personnes infectées dans l'ensemble de la population métropolitaine tout en surestimant la proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur statut.

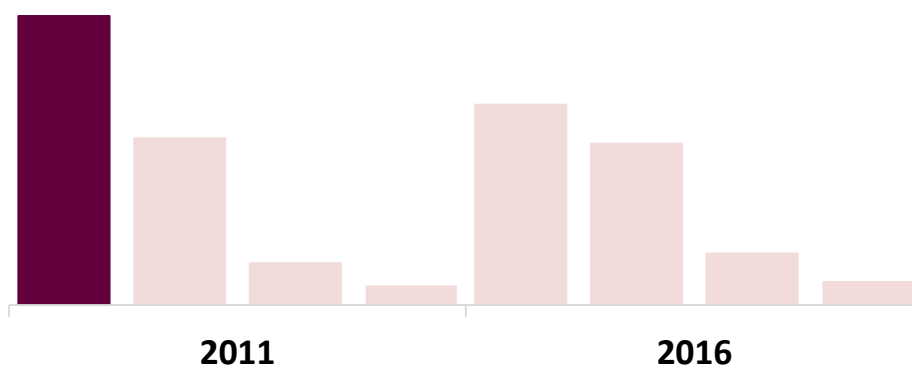
Malgré ces limites, cette étude a permis de conforter par des données de terrain les dernières estimations de prévalence produites par des modélisations [12, 144, 191]. Grâce à son large échantillon et à sa stratégie d'échantillonnage performante [196], le BS-2016 a constitué une excellente opportunité pour mettre en place BaroTest, étude nichée reposant sur une méthodologie innovante [194], tout en optimisant les ressources financières et humaines. A l'instar de BaroTest,

plusieurs études ont reposé sur l'auto-prélèvement de sang. Cependant, elles concernaient principalement des populations à risque élevé pour le VIH (HSH, personnes d'origine africaine) [210, 211] ou des personnes malades [212]. Nous n'avons identifié qu'une seule étude recourant à cette méthodologie en population générale, plus spécifiquement chez des femmes participant au programme norvégien de dépistage du cancer du sein [213]. Aussi, à notre connaissance, BaroTest est la première étude, en population générale, sur les hépatites B et C et le VIH basé sur un auto-prélèvement de sang déposé sur buvard, réalisé à domicile. Le taux de participation à l'étude BaroTest, de près de 40%, démontre que cette méthodologie pourrait constituer un outil efficace et peu coûteux pour les études épidémiologiques, mais aussi comme outil complémentaire de dépistage. Il pourrait en outre être mis en œuvre dans les DROM également et non pas uniquement en France métropolitaine lors de prochaines enquêtes.

5. Implication

- Contribution à l'élaboration du protocole d'étude, à la constitution de la trousse d'auto-prélèvement et aux dossiers réglementaires (Cnil, CPP).
- Contribution à la formation initiale des enquêteurs et au débriefing final avec Ipsos et les enquêteurs.
- Contribution au suivi du terrain, notamment gestion de l'interface avec le CNR des hépatites B, C et Delta et le CNR du VIH, élaboration bi-hebdomadaire d'un point d'avancement sur les buvards reçus et transmission aux acteurs de l'étude.
- Organisation du retour d'expérience avec les CNR.
- Analyse des données de dépistage et de prévalence pour les hépatites B et C à partir du BS-2016 et de BaroTest, notamment rédaction d'un article international (Annexe 6), communications orales et affichée.
- Contribution aux autres valorisations sur BaroTest et sur les données de dépistage du VIH du BS-2016.

CHAPITRE 2 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN 2011



1. Introduction

Le contexte de ce travail a été décrit dans le chapitre précédent. En l'absence de mise en place d'une enquête de prévalence *ad hoc* en population générale, ce travail avait pour objectif d'actualiser, à partir d'une méthode alternative et pour l'année 2011, les estimations de prévalence des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC produites à partir de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C en 2004 [138]. Il s'agissait en outre de disposer d'une estimation permettant à la fois d'évaluer l'évolution de la prévalence depuis 2004 et de constituer un point de référence avant l'arrivée des AAD de 2^{nde} génération, qui serait utile pour mesurer l'impact de ceux-ci lorsque cette estimation serait renouvelée.

2. Méthodes

Ce travail est basé sur la méthode directe d'estimation de la prévalence. La population générale âgée de 18 à 80 ans résidant en France métropolitaine a été subdivisée en sous-groupes en fonction de leur exposition à risque vis-à-vis du VHC. La taille de chaque sous-groupe et les prévalences des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC dans chaque sous-groupe ont été déterminées à partir des données disponibles, ou ont été estimées, lorsque les données n'étaient pas disponibles. A partir des prévalences et des tailles de population, les nombres de sujets Ac anti-VHC positifs et ARN VHC positifs ont été calculés dans chaque sous-groupe, puis sommés pour obtenir le nombre de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives à l'échelle du pays. La prévalence globale a été calculée en rapportant ce nombre à la population totale des 18-80 ans.

Le choix des sous-groupes de population exposés au VHC a reposé sur plusieurs critères : (i) le sous-groupe de population est connu dans la littérature comme étant exposé au risque d'infection par le VHC ; (ii) la taille de chacun de ces sous-groupes de population est connue ; (iii) la prévalence des Ac anti-VHC et/ou de l'ARN VHC pour chaque sous-groupe est connue ou peut être estimée ; (iv) les sous-groupes doivent être indépendants.

Cinq sous-groupes ont été définis : les usagers de drogues injecteurs, les usagers de drogues n'ayant pas eu recours à l'injection, les personnes immigrées, les personnes transfusées avant 1992 et les personnes ne présentant aucun de ces principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC.

La définition utilisée pour les usagers de drogues est celle établie par l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) : elle correspond à la notion d'usagers de drogues dits « problématiques » qui incluent les usagers d'opiacés, les personnes sous TSO, les usagers de

cocaïne ou de crack, d'amphétamines et ceux ayant eu recours à l'injection intraveineuse au cours du mois, qui fréquentent les structures de réduction des risques.

La définition utilisée pour les immigrés est celle de l'INSEE selon laquelle : «un immigré est une personne née étrangère à l'étranger et résidant en France ».

2.1 Paramètres et sources de données

Les usagers de drogues injecteurs (UDI)

Taille de la population

A partir de l'enquête NEMO 2011 [214], l'OFDT a estimé à 280 000 le nombre d'usagers de drogues en France (donnée non publiée). Parmi eux, le nombre d'injecteurs est estimé à 148 000 (donnée OFDT non publiée).

Prévalence

L'enquête Coquelicot 2011 [215] réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 1 418 usagers de drogues fréquentant les dispositifs de soins ou de prévention a permis d'estimer à 63,8% [IC95% : 59,4-68,3] la prévalence des Ac anti-VHC chez les usagers ayant injecté au moins une fois au cours de la vie. Dans cette étude, 46,5% [IC95% : 40,5-52,7] des usagers de drogues (injecteurs ou non injecteurs) ayant des Ac anti-VHC étaient positifs pour l'ARN VHC.

Les usagers de drogues non-injecteurs (UDNI)

Taille de la population

Le nombre d'UDNI en France en 2011 a été obtenu par différence entre le nombre total d'usagers de drogues issu de l'enquête NEMO 2011 (280 000) et le nombre d'UDI estimé par l'OFDT (148 000), soit un total de 132 000 UDNI.

Prévalence

Dans l'enquête Coquelicot 2011 [215], la prévalence des Ac anti-VHC a été estimée à 4,9% [IC95% : 2,4-7,4] chez les UDNI. En raison des effectifs faibles d'usagers non injecteurs, la proportion de personnes ARN VHC positives parmi celles ayant des Ac anti-VHC utilisée est celle estimée pour l'ensemble des usagers de drogues (46,5%).

Les personnes immigrées

Taille de la population

Le nombre de personnes immigrées de 18 à 80 ans vivant en France métropolitaine en 2011 a été estimé à 4,9 millions à partir des données de l'Insee.

Prévalence

A défaut d'estimations de prévalence disponibles pour les personnes immigrées vivant en France, les prévalences des Ac anti-VHC dans chaque pays d'origine ont été utilisées. Ces estimations sont issues de l'article de Gower *et al.* [216] ou, à défaut, de celui Lavanchy *et al.* [217]. Elles ont été appliquées aux effectifs de la population des immigrés 18 à 80 ans résidant en France métropolitaine en 2011, selon leur pays de naissance (Insee). En sommant les nombres de personnes Ac anti-VHC positives ainsi obtenus, on estime à 1,83% la prévalence des Ac anti-VHC chez les personnes migrantes vivant en France métropolitaine.

La proportion des immigrés ARN VHC positifs parmi ceux ayant des Ac anti-VHC a été obtenue à partir de celle estimée dans l'enquête de 2004 (65%), en appliquant la diminution de la proportion de donneurs de sang ARN VHC positifs parmi ceux Ac anti-VHC positifs observée entre 2004 et 2011 (-12,3%) (donnée non publiée du Laboratoire associé au CNR hépatites B, C et Delta). Cette proportion a ainsi été estimée à 57%.

Les personnes transfusées avant 1992

En l'absence d'estimation pour 2011 de la taille de la population des transfusés avant 1992, les estimations de l'enquête de prévalence de 2004 [138] ont été utilisées en tenant compte de la mortalité et du vieillissement de ce sous-groupe entre 2004 et 2011.

A partir de l'enquête de 2004, la population estimée des transfusés avant 1992 a été divisée en trois groupes :

- (i) les transfusés Ac anti-VHC négatifs auxquels a été appliquée la mortalité naturelle par sexe et classe d'âge ;
- (ii) les transfusés ARN VHC positifs auxquels a été appliquée une surmortalité de 3 par rapport à la mortalité naturelle [218] ;
- (iii) les transfusés Ac anti-VHC positifs/ARN VHC négatifs qu'ils aient guéri spontanément ou après traitement. Pour ceux considérés comme ayant guéri spontanément (proportion estimée à 30%) [46], la mortalité naturelle par sexe et classe d'âge a été appliquée. Pour ceux guéris après traitement (70%), une surmortalité de 1,5 a été utilisée en faisant l'hypothèse d'une mortalité intermédiaire entre les personnes ARN VHC positives et celles qui ont guéri spontanément.

Par ailleurs, les personnes ayant dépassé 80 ans en 2011 ont été exclues.

A partir de ces estimations, le nombre de personnes ayant été transfusées avant 1992, âgées de 18

à 80 ans en 2011, a été estimé à environ 2,8 millions (Tableau 8).

La prévalence des Ac anti-VHC a été obtenue en rapportant la somme de (ii) et (iii) à 2,8 millions.

La prévalence de l'ARN du VHC a été calculée en rapportant le nombre (ii) à 2,8 millions.

Les personnes sans les principaux risques d'infection vis-à-vis du VHC

Taille de la population

Le nombre de personnes en France sans les principaux facteurs de risque d'infection vis-à-vis du VHC précédemment cités a été obtenu par différence entre la population des 18-80 ans, résidant en France métropolitaine en 2011 (Insee), et le nombre total de personnes présentant un facteur de risque (usagers de drogues, transfusés avant 1992 et personnes migrantes), soit un total de près de 38 millions d'individus (Tableau 8).

Prévalence

En l'absence d'estimation de la prévalence des Ac anti-VHC dans cette population pour 2011, deux hypothèses ont été formulées : i) la prévalence en 2011 est restée stable par rapport à 2004 (0,20% [IC95% : 0,12-0,29]) [138]; ii) la prévalence a diminué entre 2004 et 2011 dans la même proportion que celle observée chez les nouveaux donneurs de sang (-47%), soit une prévalence estimée à 0,10% dans le sous-groupe en 2011 [219]. Un scénario intermédiaire (prévalence de 0,15%) a finalement été retenu.

Comme pour la population des immigrés, la proportion des personnes ARN VHC positives parmi celles ayant des Ac anti-VHC a été estimée à partir de l'enquête de 2004 et de l'évolution observée de cette proportion chez les donneurs de sang entre 2004 et 2011, soit une proportion de 57% en 2011.

Tableau 8 : Taille des sous-groupes et prévalence des Ac anti-VHC et de l'ARN VHC chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011

Sous-groupes de population	Taille		Ac anti-VHC		ARN VHC	
	Effectifs	Source	Prévalence % (IC95%)	Source	Prévalence %	Source
Usagers de drogues injecteurs	148 000	A partir des données de l'OFDT [214]	63,8% (59,4-68,3)	Coquelicot 2011 [215]	29,6%	A partir de la proportion de personnes ARN VHC positives parmi les personnes Ac anti-VHC positives (46,5%) estimée dans Coquelicot 2011 [215]
Usagers de drogues non injecteurs	132 000		4,9% (2,4-7,4)		2,2%	
Personnes transfusées avant 1992	2 831 391	Enquête de prévalence de 2004 [138] avec prise en compte de l'évolution de la population entre 2004 et 2011	3,41%	Calculée à partir de l'enquête de prévalence de 2004 [138] avec prise en compte de l'évolution de la population entre 2004 et 2011	2,1%	Enquête de prévalence de 2004 [138] avec prise en compte de l'évolution de la population entre 2004 et 2011
Personnes migrantes	4 938 439	Insee 2011	1,83%	Calculée à partir des données de la littérature [216, 217]	1,0%	A partir : - de l'estimation de la prévalence des Ac anti-VHC en 2011 dans cette population - de la proportion de personnes ARN VHC positives parmi les personnes Ac anti-VHC positives dans l'ensemble de la population de l'enquête de 2004 [138] - de l'évolution de la proportion de personnes ARN VHC positives parmi les personnes Ac anti-VHC positives chez les donneurs de sang entre 2004 et 2011
Personnes sans les principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC	38 114 942	Différence entre l'effectif de la population des 18-80 ans en France métropolitaine (Insee 2011) et les effectifs des autres sous-groupes de population	0,15%	Calculée à partir de l'enquête de prévalence de 2004 [138] et de l'évolution de la prévalence des nouveaux donneurs de sang entre 2004 et 2011	0,09%	A partir : - de l'estimation de la prévalence des Ac anti-VHC en 2011 dans cette population - de la proportion de personnes ARN VHC positives parmi les personnes Ac anti-VHC positives dans l'ensemble de la population de l'enquête de 2004 [138] - de l'évolution de la proportion de personnes ARN VHC positives parmi les personnes Ac anti-VHC positives chez les donneurs de sang entre 2004 et 2011

2.2 Analyse statistique

Un modèle Bayésien a été utilisé afin de mettre en commun ces différentes sources de données pour estimer les prévalences assorties de leurs intervalles de crédibilité.

Les principaux paramètres du modèle étaient les prévalences des Ac anti-VHC dans chaque sous-population et celles de l'ARN VHC, quand elles étaient disponibles. Ces paramètres ont été modélisés avec des lois Beta. Par tirage au sort dans ces lois, nous avons généré un échantillon de 80 000 simulations de Monte Carlo par Chaîne de Markov permettant de décrire la distribution de chaque paramètre d'intérêt, notamment la prévalence des Ac anti-VHC et de l'ARN VHC dans la population cible. La médiane et les 2,5ème et 97,5ème centiles de ces distributions ont été choisis respectivement comme estimation ponctuelle et bornes de l'intervalle de crédibilité à 95% (ICr) pour chacun des sous-groupes, ainsi que pour le total. Les logiciels WinBUGS, version 14.3 [220], Stata 12® (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) et R (version 3.1 – The R project for Statistical Computing) ont été utilisés.

3. Résultats

3.1 Prévalence des Ac anti-VHC

Le nombre total de personnes Ac anti-VHC positives, chez les 18-80 ans en France métropolitaine en 2011, est estimé à 344 500 (ICr95% : 287 373-423 549), correspondant à une prévalence de 0,75% (ICr95% : 0,62-0,92) (Tableau 9).

3.2 Prévalence de l'ARN du VHC

Le nombre total de personnes ARN VHC positives est estimé 192 700 (ICr95% : 150 935-246 055), chez les 18-80 ans en France métropolitaine en 2011, soit une prévalence de 0,42% (ICr95% : 0,33–0,53) (Tableau 9).

Tableau 9 : Estimation des nombres de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011

	Ac anti-VHC		ARN VHC	
	Estimation (médiane)	ICr95%	Estimation (médiane)	ICr95%
Usagers de drogues injecteurs	94 450	87 732-100 900	43 860	37 513-50 532
Usagers de drogues non injecteurs	6 325	3 573-10 155	2 935	1 632-4 797
Personnes transfusées avant 1992	93 219	44 652-167 123	59 859	29 485-105 356
Personnes immigrées	90 035	75 151-108 902	51 166	36 169-69 834
Personnes sans les principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC	58 718	39 587-83 579	33 210	20 443-51 455
Ensemble de la population	344 503*	287 373 - 423 549	192 737*	150 935 - 246 055

ICr95% : intervalle de crédibilité à 95%

*La médiane de la somme n'est pas nécessairement égale à la somme des médianes

4. Discussion

Ce travail a permis d'estimer les prévalences des Ac anti-VHC et de l'ARN VHC à respectivement 344 500 (ICr95% : 287 373-423 549) et 192 700 (ICr95% : 150 935-246 055) dans la population métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2011. Ces estimations tendent à diminuer par rapport à celles de 2004 estimées à, respectivement 367 100 (IC95% : 269 400-464 800) et 232 200 (IC95% : 167 900-296 500), même si les intervalles de précision se chevauchent [138]. Ces estimations doivent cependant être comparées avec prudence. En effet, elles reposent sur des schémas méthodologiques différents : pour 2004, une enquête de séroprévalence transversale auprès d'un échantillon aléatoire de la population générale versus pour 2011, un modèle épidémiologique prenant en compte les principaux groupes exposés au VHC. De plus, les estimations réalisées pour 2011 ne sont pas indépendantes de celles de 2004, puisqu'en l'absence de données pour certains sous-groupes, des données de 2004 actualisées ont été utilisées.

La tendance à la diminution du nombre de personnes infectées chroniques par le VHC entre 2004 et 2011 est cohérente avec les données épidémiologiques françaises disponibles. Ainsi, chez les usagers de drogues, principal réservoir de transmission du VHC, la prévalence des Ac anti-VHC a

significativement diminué, passant de 60 % [IC95 % : 51-68] en 2004 à 44% [IC95%: 39-48] en 2011 [140], impliquant une diminution du nombre de personnes infectées chroniques dans cette population. Cette tendance est également observée chez les nouveaux donneurs de sang, pour lesquels la prévalence des Ac anti-VHC est passée de 0,059% à 0,031% au cours de la période [15]. Les hypothèses explicatives de cette évolution ont été présentées dans la discussion du CHAPITRE 1.

La méthode directe repose sur la combinaison d'estimations de taille de populations et de prévalences dans des sous-groupes d'exposition au VHC variée. Les sous-groupes retenus sont les plus importants même si certains groupes n'ont pas pu être considérés, tel celui des personnes en situation de précarité sociale, en raison de l'absence de données disponibles (taille de la population et prévalence), ou du chevauchement avec d'autres sous-groupes déjà considérés, comme par exemple la population carcérale qui se recoupe en partie avec celle des usagers de drogues [221]. Il est néanmoins possible que les sous-groupes retenus ne soient pas totalement indépendants les uns des autres. De plus, cette méthode nécessite de disposer d'estimations fiables des tailles et des prévalences dans chacun des sous-groupes. Pour les usagers de drogues, les estimations de prévalence semblent solides, car basées sur des enquêtes, avec des prélèvements biologiques, auprès d'échantillons aléatoires d'usagers de drogues fréquentant les structures de réduction des risques et de prise en charge des addictions [215]. L'estimation de la taille de cette population repose sur une enquête multicentrique de l'OFDT [214] qui présente un certain degré d'incertitude, cette population étant difficile à atteindre et hétérogène. En raison de l'absence de données disponibles (taille de la population et prévalence), les usagers de drogues injecteurs et non injecteurs ne fréquentant pas ces structures n'ont pas pu être pris en compte, entraînant une probable sous-estimation du nombre d'usagers de drogues Ac anti-VHC positifs et ARN VHC positifs. A l'inverse, les estimations des nombres de personnes immigrées positives pour les Ac anti-VHC et l'ARN du VHC constituent une fourchette haute puisque, en l'absence d'autres données, les prévalences des Ac anti-VHC dans les pays d'origine ont été utilisées. Pour les personnes transfusées avant 1992, la taille de la population et la prévalence en 2011 ont été estimées à partir de celle de 2004 en tenant compte de la mortalité (naturelle et à l'excès de mortalité lié à l'hépatite C) et du vieillissement de cette population depuis 2004. Il n'est cependant pas exclu que la mortalité appliquée à cette population, comprenant notamment des polytransfusés en raison de pathologies chroniques, ait été sous-évaluée, conduisant à une sur-estimation du nombre de personnes ayant une hépatite chronique C en 2011. A l'inverse, la non prise en compte des personnes de ce sous-groupe qui ont pu être traitées et guérir de leur hépatite C entre 2004 et 2011 conduit probablement à une estimation un peu élevée du nombre de personnes infectées chroniques pour

ce sous-groupe, même si le génotype 1, prédominant chez les personnes contaminées par transfusion sanguine avant 1992 [13], était associé à un taux de guérison faible avant l'arrivée des nouveaux traitements anti-VHC. Enfin, pour les personnes ne présentant pas les principales expositions à risque considérées, les choix qui ont été faits pour estimer la taille de la population et la prévalence nous semblent raisonnables.

Ainsi, les incertitudes concernant les paramètres utilisés pour chaque sous-groupe doivent conduire à interpréter, avec une grande prudence, les estimations du nombre de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives dans chaque sous-groupe. Compte-tenu des limites évoquées, le nombre de personnes infectées chroniques par le VHC dans la population des 18-80 ans en 2011 doit être considéré comme un ordre de grandeur, correspondant à une estimation haute (en raison de la surestimation de la prévalence parmi les personnes immigrées et de la taille importante de cette population).

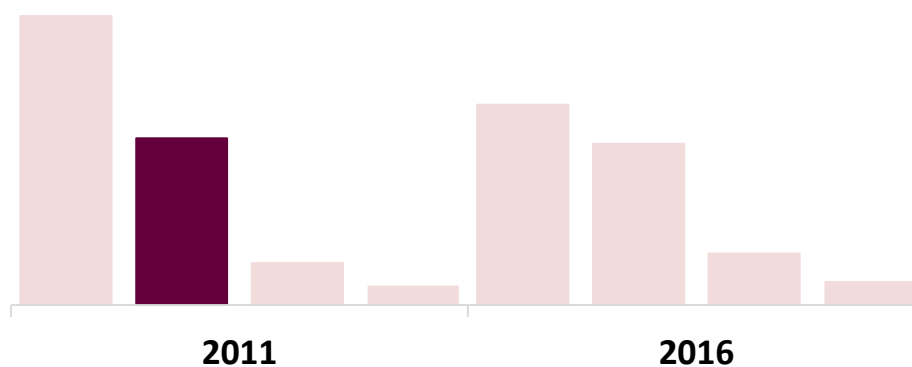
En conclusion, ce travail a fourni, en l'absence de possibilité de réalisation d'une nouvelle enquête de prévalence en population générale, une estimation du nombre de personnes infectées chroniques par le VHC en 2011, possiblement en diminution par rapport à celle réalisée pour 2004. Cette estimation constituait un point intermédiaire avant l'arrivée des AAD de 2nde génération.

5. Implication

Suite à la réalisation de la recherche bibliographique et de la mise au point de la méthode statistique dans le cadre d'un stage de master 2, contribution aux étapes suivantes :

- Choix final des sous-groupes de population et des paramètres du modèle,
- Une partie des analyses de données,
- Valorisation des données, notamment à la rédaction d'un article publié dans le BEH.

CHAPITRE 3 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT CONNAISSANCE DE LEUR INFECTION EN 2011



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. doi: 10.1371/journal.pone.0126920 (Annexe 7).

1. Introduction

Principalement du fait du caractère majoritairement asymptomatique de l'hépatite chronique C jusqu'à un stade avancé et parce que de nombreuses personnes infectées n'ont pas notion d'avoir été à risque en raison d'expositions anciennes et d'un niveau de connaissance vis-à-vis des hépatites B et C qui demeure insuffisant en population générale [222-224], l'hépatite C reste largement sous-diagnostiquée. Grâce à l'élaboration des premières recommandations de dépistage à partir de 1997 et aux campagnes d'information et d'incitation au dépistage au début des années 2000, la proportion de personnes de 20-59 ans avec des Ac anti-VHC ayant connaissance de leur statut avait plus que doublé entre 1994 et 2004 (passant de 24% à 56%). Pour autant, en 2004, la proportion de personnes ayant une hépatite C chronique (ARN VHC positif) ayant connaissance de leur infection n'avait été estimée qu'à 57% (IC95% : 41-71) en population générale de 18-80 ans vivant en France métropolitaine, soit 131 328 personnes (IC95% : 77 550-185 105) [124, 138]. Une actualisation du nombre et de la proportion de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique était nécessaire pour évaluer l'impact des stratégies de dépistage mises en œuvre depuis 2004, pour estimer le nombre de personnes qui pourraient bénéficier des AAD de 2nde génération dès leur mise à disposition et pour la construction de la cascade de prise en charge pour l'année 2011.

L'objectif de cette partie est d'estimer le nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique parmi les personnes de 18-80 ans en France métropolitaine en 2011.

2. Méthodes

2.1 Principe général

Le nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique (ARN VHC positif) en France métropolitaine en 2011 a été estimé par la différence entre le nombre estimé de personnes ayant une hépatite C chronique [191] et le nombre estimé de personnes méconnaissant leur infection en France métropolitaine en 2011. L'intervalle de plausibilité de cette estimation a été obtenu en combinant l'intervalle de crédibilité¹ de l'estimation du nombre de personnes infectées et l'intervalle de plausibilité² de l'estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection.

¹ Méthode bayésienne.

² Projections selon différents scénarii.

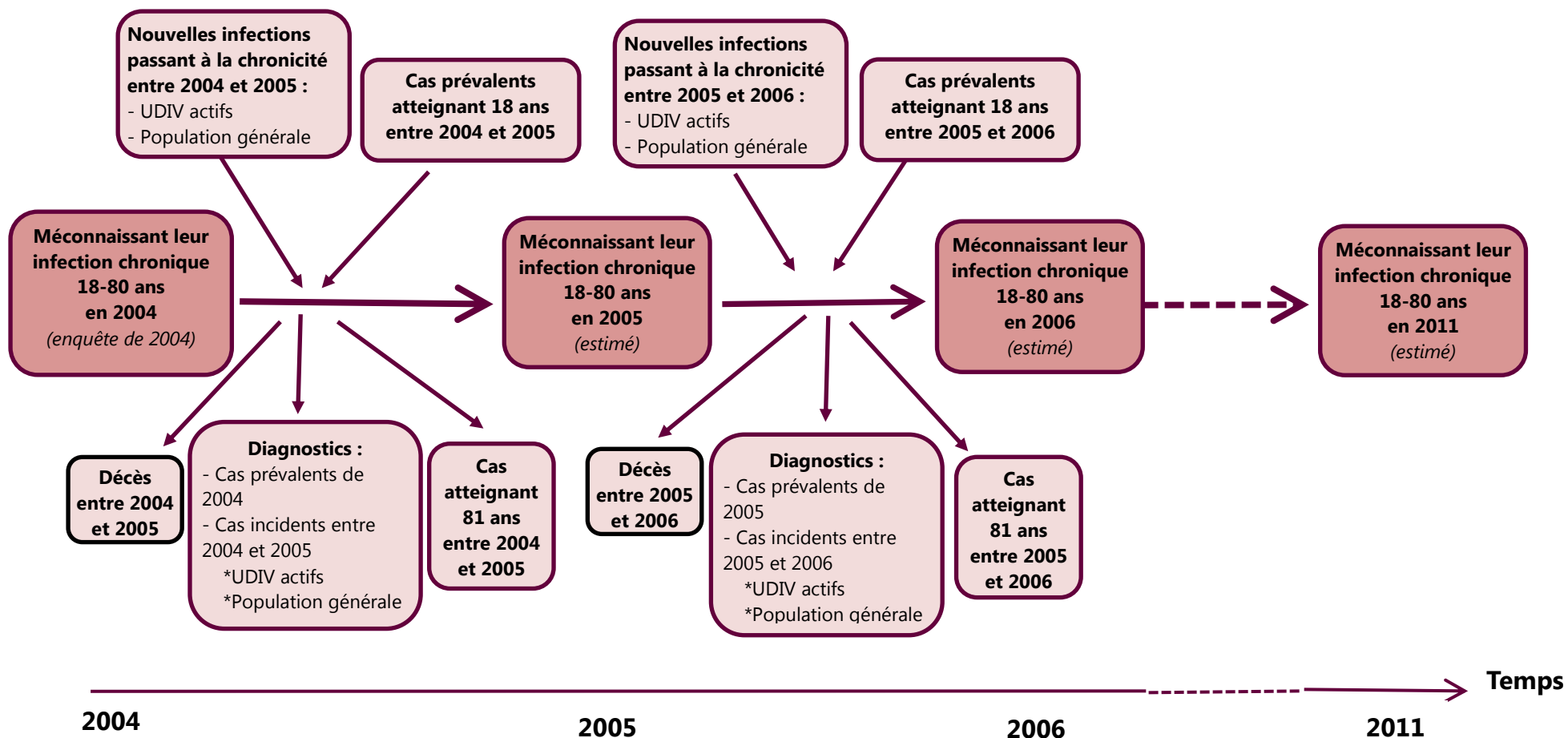
2.2 Sources de données

L'estimation du nombre de **personnes ayant une hépatite chronique C** en France métropolitaine en 2011 repose sur la méthode directe (CHAPITRE 2) [191].

L'estimation du nombre de **personnes méconnaissant leur infection** en France métropolitaine en 2011 est basée sur un modèle ayant permis d'estimer ce nombre en 2014 [192, 193]. Il s'agit d'un modèle épidémiologique reposant sur les estimations du nombre et de la distribution par sexe et classe d'âge des personnes méconnaissant leur infection en 2004, issues de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C [138]. La méthodologie de cette enquête a été précédemment décrite. La méconnaissance de l'infection VHC était évaluée à partir des questions sur les antécédents de dépistage (réalisation d'un test sérologique, résultat du dernier test sérologique) [138].

Les analyses ont été réalisées par année, de 2004 à 2011, par sexe et classe d'âge décennale (Figure 11). Le principe est le suivant : chaque année, de nouveaux individus entrent dans le pool des personnes méconnaissant leur infection chronique par le VHC, d'une part les personnes nouvellement infectées et dont l'infection devient chronique (« cas incidents »), d'autre part les personnes déjà infectées chroniques et méconnaissant leur statut (« cas prévalents ») qui rentrent dans la classe d'âge des 18-80 ans au cours de la période 2004-2011. A l'inverse, chaque année, des cas sortent du pool des personnes méconnaissant leur infection chronique par le VHC : 1) les personnes diagnostiquées entre 2004 et 2011 (qu'il s'agisse de cas prévalents ou de cas incidents entre 2004 et 2011) ; 2) les personnes décédées ; 3) les cas méconnaissant leur infection qui atteignent 81 ans entre 2004 et 2011 (la population d'étude étant les 18-80 ans).

Figure 11 : Schéma du modèle épidémiologique utilisé pour l'actualisation des estimations du nombre de personnes méconnaissant leur infection chronique par le virus de l'hépatite C en France métropolitaine en 2011



Note : Chaque année, des individus entrent et sortent du pool des personnes méconnaissant leur infection chronique par le VHC. Les analyses ont été réalisées par sexe et classe d'âge. UDIV : usagers de drogues par voie intraveineuse.

De multiples sources de données ont été utilisées pour alimenter ce modèle (Tableau 10). Pour inclure de l'incertitude sur les paramètres du modèle, huit scénarii ont été considérés, faisant varier trois paramètres, afin de déterminer un intervalle de plausibilité autour du nombre estimé de personnes méconnaissant leur infection chronique par le VHC en 2011 (Tableau 11).

Nouvelles infections passant à la chronicité

Nous avons fait l'hypothèse que celles-ci ont majoritairement concerné des UDIV « actifs », c'est-à-dire des personnes ayant injecté au moins une fois au cours du mois précédent et que d'autres cas sont également survenus en population générale.

➤ **Estimation du nombre de nouvelles infections chroniques chez les UDIV actifs**

Les estimations d'incidence de l'hépatite C à partir de l'étude ANRS-Coquelicot n'étant pas encore disponibles, les taux d'incidence estimés dans des pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord ont été utilisés. Ils variaient de 2% à 33% avec un taux moyen et médian de 12% [33, 141, 225-233]. Comme ce paramètre avait un impact important sur les estimations finales, un taux d'incidence compris entre 6% (hypothèse basse) et 18% (hypothèse haute) a été utilisé. De plus, nous avons fait l'hypothèse d'un taux 3,5 fois plus élevé chez les moins de 30 ans par rapport aux 30 ans et plus d'après les données de la littérature [141, 231, 233].

Le nombre annuel de nouvelles infections passant à la chronicité chez les UDIV actifs a été estimé en appliquant ce taux d'incidence au nombre estimé d'UDIV actifs susceptibles à l'infection par le VHC en France. Ce nombre a été évalué à partir (Tableau 10 et Annexe 2) :

- i) du nombre d'UDIV actifs en France estimé à 81 000 en 2006 par l'OFDT [234] et supposé compris entre 70 000 et 90 000 en 2011 [214] ;
- ii) de la distribution par sexe et classe d'âge des UDIV actifs et de leur prévalence des anticorps anti-VHC estimées à partir des éditions 2004 et 2011 de l'enquête ANRS-Coquelicot [140, 215] ;
- iii) du taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC afin de prendre en compte uniquement les nouvelles infections passant à la chronicité [43, 46].

➤ **Estimation du nombre de nouvelles infections chroniques en population générale**

Le nombre de nouvelles infections passant à la chronicité en population générale a été estimé avec la même méthode que pour les UDIV actifs en utilisant le taux d'incidence du VHC estimé chez les donneurs de sang réguliers (proxy de l'incidence du VHC en population générale) (Annexe 2) [235], la prévalence estimée des anticorps anti-VHC en population générale adulte en 2004 (Annexe 2)

[138], la distribution par sexe et âge de la population générale (Insee) et le taux de guérison spontanée [43, 46].

Cas prévalents méconnaissant leur infection atteignant 18 ans entre 2004 et 2011

Ce nombre a été calculé à partir du nombre estimé de cas âgés de 18 ans méconnaissant leur infection chronique par le VHC en 2004 (Tableau 10) [138].

Diagnostics

Pour les cas prévalents méconnaissant leur infection, le nombre annuel de diagnostics entre 2004 et 2011 a été estimé à partir du taux de dépistage estimé en population générale en 2004 [138] en supposant une augmentation annuelle de 1% [150]. Le nombre annuel de diagnostics parmi les cas incidents en population générale a été estimé à partir de ce taux de dépistage en prenant en compte la distribution des délais entre l'infection et le diagnostic, observée pour les personnes incluses dans la surveillance nationale de l'hépatite C à partir des services experts en hépatologie [139]. Pour les cas incidents chez les UDIV actifs, l'estimation du nombre de diagnostics a reposé sur le taux de dépistage, l'âge à l'initiation de l'injection [140, 215] et la distribution des délais entre l'infection et le diagnostic observée pour les personnes incluses dans la surveillance nationale de l'hépatite C à partir des services experts en hépatologie dont le mode de transmission présumé était l'usage de drogues par voie IV [139].

Décès des cas prévalents et incidents

Ce nombre a été estimé en appliquant, aux nombres de cas méconnaissant leur infection chronique, un taux de mortalité naturelle à partir des tables de mortalité de l'Insee. Pour les cas incidents chez les UDIV actifs, un facteur de surmortalité de 5,27 pour les hommes et 9,74 pour les femmes [236] a été appliqué à la mortalité naturelle pour tenir compte d'une sur-mortalité par rapport à la population générale en raison de leurs comportements à risques (overdoses, suicides etc. [237]).

Cas méconnaissant leur infection atteignant 81 ans entre 2004 et 2011

Ces cas ont été exclus de l'estimation finale car la population d'étude était les 18-80 ans.

A partir des huit scénarii étudiés combinant des estimations basses et hautes pour trois paramètres (nombre d'UDIV actifs en 2011, taux d'incidence du VHC chez les UDIV actifs et taux de guérison spontanée), nous avons obtenu l'estimation centrale et son intervalle de plausibilité.

Tableau 10 : Paramètres et sources de données utilisés pour réaliser les estimations du nombre de personnes méconnaissant leur infection en France métropolitaine en 2011

Paramètres	Données	Estimations utilisées dans le modèle	Références
Nouvelles infections passant à la chronicité chez les UDIV actifs	Nombre estimé d'UDIV actifs en France en :	2006 : 81 000 2011 : Basse : 70 000 ; haute: 90 000	[234] Hypothèse d'après [214]
	Distribution par sexe et classe d'âge des UDIV actifs en France en :	2004	[140]
		2011	[215]
	Séroprévalence du VHC des UDIV actifs en France par sexe et classe d'âge en :	2004 : Tableau 22, Annexe 2 2011 : Tableau 23, Annexe 2	[140] [215]
	Incidence du VHC chez les UDIV dans les pays occidentaux	Basse : 6%, haute : 18%	[33, 141, 225-233]
	Taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC	Basse : 30%, haute : 40%	[43, 46]
Nouvelles infections passant à la chronicité dans la population générale	Incidence annuelle du VHC chez les donneurs de sang réguliers en France par sexe et classe d'âge	Tableau 24, Annexe 2	Méthode décrite dans [235] Insee
	Distribution de la population générale française par sexe et classe d'âge	2004	[138]
	Séroprévalence du VHC dans la population générale métropolitaine par sexe et classe d'âge en : Taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC	Basse : 30%, haute : 40%	[43, 46]
Cas prévalents atteignant 18 ans entre 2004 et 2011	Nombre estimé de cas méconnaissant leur infection chronique âgés de 18 ans en 2004, par sexe, en France métropolitaine		[138]
Diagnostiques de cas prévalents en population générale métropolitaine	Proportion estimée de personnes infectées chroniques par le VHC ayant connaissance de leur statut en 2004, par classe d'âge et par sexe, en France métropolitaine		[138]
	Hypothèse d'une augmentation annuelle de 1% de la proportion de cas ayant connaissance de leur statut		[150]
Diagnostiques des cas incidents entre 2004 et 2011 en population générale	Proportion estimée de personnes ayant une hépatite C chronique ayant connaissance de leur statut en 2004, par classe d'âge et par sexe, en France métropolitaine		[138]
	Distribution du délai entre l'infection et le diagnostic en population générale		[139]
Diagnostiques des cas incidents entre 2004 et 2011 parmi les UDIV actifs	Proportion estimée d'UDIV actifs infectés chroniques par le VHC ayant connaissance de leur statut		[140, 215]
	Age à l'initiation de l'injection		[140, 215]
	Distribution du délai entre l'infection et le diagnostic parmi les UDIV actifs		[139]
Décès	Mortalité naturelle calculée à partir des tables d'espérance de vie		Insee
	Facteur de surmortalité pour les UDIV actifs	Hommes : 5,27 ; Femmes : 9,74	[236]
Cas atteignant 81 ans entre 2004 et 2011	Exclusion du nombre estimé de cas méconnaissant leur infection chronique ayant plus de 80 ans en 2011		

Les analyses ont été réalisées à l'aide de SUDAAN (RTI International, Research Triangle Park, North Carolina), Stata® 12.1 (Stata Corporation, College Station TX) et Excel.

3. Résultats

3.1 Estimation du nombre et de la distribution par sexe et par classe d'âge des personnes méconnaissant leur infection chronique en 2011

Sur la période 2004-2011, les estimations des paramètres du modèle varient selon les scénarii : entre 6 669 (scenario 1) et 24 559 (scenario 8) pour les nouvelles infections devenant chroniques, entre 15 923 et 20 321 pour les diagnostics et entre 7 757 et 8 068 pour les décès (Tableau 11). Les nombres de cas prévalents atteignant 18 ans et de cas dépassant 80 ans sont stables quel que soit le scénario (1 404 et 10 361 respectivement).

En 2011, le nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique est estimé entre 74 885 et 88 056 selon le scénario (intervalle de plausibilité), avec une estimation centrale de 81 471, en diminution de 19% par rapport à 2004.

3.2 Estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique en 2011

A partir des estimations du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique (192 737 (Icr95% : 150 935-246 055)) et du nombre de personnes méconnaissant leur infection, le nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique est estimé à **111 266 (intervalle de plausibilité : 76 050-157 999)**.

Tableau 11 : Estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection chronique par le virus de l'hépatite C selon huit scénarii en 2011, France métropolitaine

		Estimation centrale	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5	Scenario 6	Scenario 7	Scenario 8
Paramètres des analyses de sensibilité	Incidence du VHC chez les UDIV		6%	6%	6%	6%	18%	18%	18%	18%
	Nombre d'UDIV actifs en 2011		70 000	70 000	90 000	90 000	70 000	70 000	90 000	90 000
	Taux de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC		40%	30%	40%	30%	40%	30%	40%	30%
Données	Nouvelles infections passant à la chronicité		6 669	7 690	7 405	8 548	18 921	21 984	21 128	24 559
	Cas prévalents atteignant 18 ans		1 404	1 404	1 404	1 404	1 404	1 404	1 404	1 404
	Diagnostiques		15 923	16 185	16 056	16 341	19 068	19 854	19 468	20 321
	Décès		7 757	7 775	7 768	7 788	7 976	8 031	8 008	8 068
	Cas prévalents atteignant 81 ans		10 361	10 361	10 361	10 361	10 361	10 361	10 361	10 361
Estimations	Total	81 471	74 885	75 625	75 477	76 316	83 764	85 984	85 541	88 056

UDIV : usagers de drogues par voie intraveineuse

4. Discussion

L'estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection chronique par le VHC en 2011 a reposé sur la différence entre le nombre estimé de personnes infectées chroniques et le nombre estimé de personnes méconnaissant leur infection. Ce choix méthodologique était motivé par la disponibilité : i) de l'estimation du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique en 2011 [191] ; ii) du modèle épidémiologique mis en œuvre pour estimer le nombre et les caractéristiques démographiques des personnes méconnaissant leur infection par le VHC en 2014 [192, 193], données qui avaient contribué à l'élaboration d'une préconisation de dépistage universel pour les hommes de 18-59 ans et combiné pour le VHC, le VHB et le VIH, dans le cadre du premier rapport d'experts sur la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [123, 124].

L'estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique en 2011 aurait pu reposer sur un même type de modèle épidémiologique ayant comme point de départ les données sur les personnes ayant connaissance de leur infection issues de l'enquête de 2004. Cependant, cette méthode aurait nécessité de prendre en compte un certain nombre de paramètres, notamment le nombre annuel de personnes guéries sous traitement par sexe et par classe d'âge. Compte-tenu de la période d'étude (2004-2011) au cours de laquelle seule la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine était disponible, cela aurait nécessité de disposer de la distribution des génotypes parmi la population infectée (et non uniquement parmi les personnes prises en charge) et des proportions annuelles de personnes traitées et ayant une RVS par sexe, classe d'âge et génotype. En outre, il aurait fallu prendre en compte la proportion de personnes avec un stade avancé de la maladie, par sexe, classe d'âge et génotype, et la létalité associée. L'indisponibilité de toutes ces données aurait conduit à des scénarii extrêmes et donc à une incertitude probablement encore plus importante qu'avec la méthode d'estimation présentée ici.

L'estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique diagnostiquée cumule les limites des deux méthodes d'estimation dont elle est issue. Celles de la méthode directe utilisée pour estimer le nombre de personnes infectées ont été décrites dans le chapitre précédent.

Concernant la méthode d'estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection chronique par le VHC, l'une des principales faiblesses est qu'elle repose sur les estimations issues de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C de 2004. Malgré le redressement mis en œuvre, la faible participation (9%) a pu entraîner un biais de participation, dont l'impact sur les

estimations est difficile à évaluer [138, 238]. Les autres limites concernent le modèle épidémiologique simple utilisé pour actualiser les données. En l'absence d'incertitude pour la plupart des paramètres, la variance globale n'a pas pu être calculée. Pour ajouter de l'incertitude, nous avons étudié différents scénarii, combinant des variations importantes des paramètres ayant le plus d'impact sur les estimations et calculé une estimation centrale et un intervalle de plausibilité. Cette approche repose en outre sur de nombreuses hypothèses. Par exemple, nous avons utilisé, pour les UDIV actifs, un taux d'incidence du VHC variant entre 6% et 18%, à partir de données de la littérature [33, 141, 225-233], en attendant les estimations d'incidence à partir des enquêtes ANRS-Coquelicot. Postérieurement à la réalisation de ce travail, ces enquêtes ont permis d'estimer à 15,4 (IC95% : 11,9-19,3) et 11,2 (IC95% : 9,0-19,0) pour 100 PA, l'incidence pour les UDIV actifs, respectivement en 2004 et 2011 [17], soit des estimations comprises dans la fourchette utilisée pour notre modèle. Ces estimations d'incidence ont été appliquées à une taille de population susceptible estimée à partir des Ac anti-VHC, en l'absence de données sur l'ARN du VHC dans la première édition de l'enquête ANRS-Coquelicot. Ceci aurait pu conduire à sous-estimer le nombre de nouvelles infections et donc le nombre de personnes méconnaissant leur infection. De même, les estimations des taux d'incidence utilisées reposaient principalement sur la séroconversion VHC, et n'incluaient pas les réinfections, conduisant à une sous-estimation du nombre de nouvelles infections, et donc du nombre de personnes méconnaissant leur infection. En outre, il convient de rappeler la difficulté d'estimer avec précision la taille de la population des UDIV actifs, cette population étant difficile à atteindre [214, 234], sans qu'il soit possible d'en déterminer l'impact sur nos estimations.

Pour les diagnostics, en l'absence de données disponibles, nous avons dû faire l'hypothèse d'une augmentation annuelle de 1% de la proportion de personnes diagnostiquées, déjà utilisée dans de précédents modèles en France [150].

Concernant les décès, nous avons utilisé la mortalité naturelle (hormis pour les cas incidents survenus chez des UDIV). Cette hypothèse d'une mortalité comparable à celle de la population générale pourrait sous-estimer la mortalité dans cette population et donc conduire à une possible sur-estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection. Cette hypothèse ne semble cependant pas déraisonnable dans la mesure où une atteinte hépatique sévère est peu probable dans cette population n'ayant pas connaissance de leur infection (donc très probablement asymptomatique). En outre, l'excès de mortalité associé au VHC décrit dans la littérature concerne des patients qui sont pris en charge dans les services cliniques pour leur hépatite C, soit des patients

présentant très certainement plus souvent des formes avancées de la maladie [218].

Enfin, du fait de données parcellaires, nous n'avons pas pu tenir compte des migrations. Cela a pu conduire à une sous-estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection chronique par le VHC, mais celle-ci est probablement limitée, du fait du faible poids des personnes migrantes parmi la population non diagnostiquée en 2004 (moins de 15%) [138] et de flux migratoires peu modifiés depuis 2004 (Insee).

L'impossibilité de calculer une variance globale à l'estimation du nombre de personnes méconnaissant leur infection a impacté la prise en compte de l'incertitude de l'estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique, qui combine donc l'intervalle de crédibilité de l'estimation du nombre de personnes infectées et l'intervalle de plausibilité de l'estimation du nombre de personnes méconnaissant leur statut vis-à-vis de l'hépatite C.

Malgré toutes ces faiblesses, cette estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur hépatite C chronique constitue un ordre de grandeur (probablement la fourchette haute), permettant la construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C pour l'année 2011.

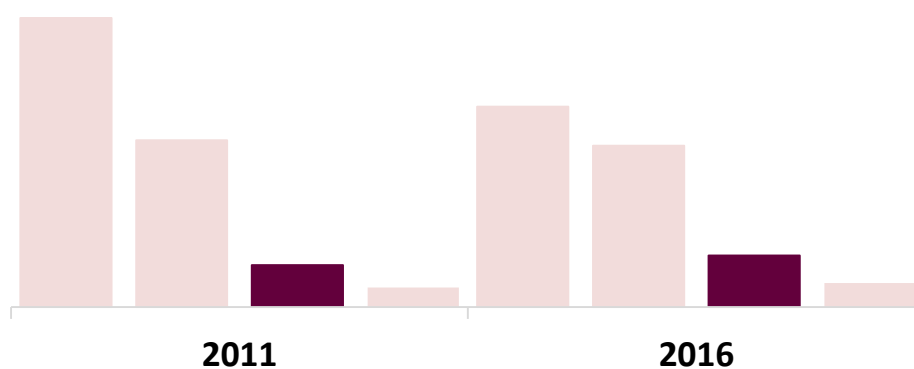
5. Implication

L'implication dans l'estimation du nombre de personnes infectées a été décrite dans le chapitre précédent.

Concernant l'estimation du nombre de personnes non diagnostiquées, l'implication a consisté, avec l'appui des co-auteurs, en :

- La mise au point de la méthode d'estimation,
- La réalisation de la recherche bibliographique,
- Le choix des paramètres,
- La réalisation de l'analyse de données,
- La valorisation des données, notamment sous forme d'articles.

CHAPITRE 4 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES PRISES EN CHARGE POUR UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN 2016 ET EN 2011



1. Introduction

En France, la prise en charge des patients ayant une hépatite C a fait l'objet de multiples travaux dès les années 1990. Ils ont principalement porté sur les patients pris en charge dans les pôles de référence, par le biais d'enquêtes transversales [133, 239], d'une surveillance pérenne de 2001 à 2007 [240, 241] et, depuis 2012, à travers la cohorte ANRS-CO22 Hepather [242]. La plupart des travaux réalisés avaient pour objectifs principaux de décrire et de suivre l'évolution des caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge, expositions à risque, délais de diagnostic et de prise en charge), cliniques (stade clinique, comorbidités), biologiques et virologiques (génotype, charge virale, co-infections) des patients pris en charge. La cohorte observationnelle ANRS-CO22 Hepather, mise en place dès l'arrivée des AAD, visait principalement à l'évaluation des différents schémas thérapeutiques qui se sont succédés en termes d'efficacité, de tolérance [243, 244], de coût-efficacité [245] et de bénéfices cliniques [72], mais elle comportait également une dimension santé publique [246]. Tous ces travaux ont, en outre, permis d'étudier certains facteurs de gravité tels l'alcool [54], le génotype 3 chez les usagers de drogues [247] ou la co-infection VHB [248], de décrire l'évolution des pratiques de prise en charge (par exemple l'utilisation du génotypage ou la diminution du recours à la PBH au profit des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique), mais aussi de contribuer à l'évaluation de l'impact des plans nationaux de lutte contre l'hépatite C [139].

Quelques études ont également été réalisées sur les hospitalisations en lien avec l'hépatite C à partir du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Elles avaient des objectifs variés : évaluer le poids et le coût des hospitalisations liées à l'hépatite C [249, 250], estimer la prévalence, la morbidité et la mortalité hospitalières associées à l'hépatite C [154] ou encore étudier la contribution de l'alcool au poids de l'hépatite C [251].

En raison de leur recrutement principalement hospitaliers (dans certains pôles de référence ou d'autres services hospitaliers [252] ou bien parmi les séjours hospitaliers), ces différents travaux n'ont pas permis de fournir une vision globale de l'ensemble des patients pris en charge pour une hépatite C chronique en France quel que soit leur mode de prise en charge et de quantifier ce nombre. Dans cette perspective, les Bases de données médico-administratives (BDMA), grâce à leur quasi-exhaustivité, constituent un outil intéressant. Elles ont montré leur pertinence pour l'étude de différentes maladies infectieuses [253] et sont utilisées en routine pour la surveillance épidémiologique de très nombreuses pathologies tels les cancers [254, 255], le diabète [256, 257], les maladies cardio-vasculaires [258, 259].

Dans la perspective de la construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en 2016 et en 2011 en France métropolitaine, l'objectif de cette partie est d'estimer le nombre de personnes âgées de 18-75 ans (pour 2016) ou de 18-80 ans pour 2011, vivant en France métropolitaine, qui ont eu un recours aux soins pour une hépatite C chronique au cours de ces deux années à partir des BDMA.

2. Méthodes

Les données individuelles du Système national d'information inter-régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et du Système national des données de santé (SNDS) ont été utilisées (Annexe 3).

2.1 Le SNIIRAM et le SNDS

Le SNIIRAM est un entrepôt national de données, créé en 1999 par la loi de financement de la Sécurité sociale, dans l'objectif de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leur activité [260]. Il a intégré progressivement les différents régimes d'Assurance Maladie et couvre actuellement la quasi-totalité de la population vivant en France.

Il comprend des données individuelles anonymisées issues des remboursements effectués par les régimes d'Assurance Maladie, essentiellement pour les soins du secteur privé, ainsi que les données sur les séjours hospitaliers du PMSI recueillies et transmises par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) (Annexe 3). Ainsi, les données disponibles concernent :

- Les **bénéficiaires** : âge, sexe, commune et département de résidence, diagnostic (codé à l'aide de la 10^{ème} version de la Classification internationale des maladies (CIM-10)) d'ALD, date de décès, Couverture maladie universelle complémentaire (CMUc), Aide médicale d'état (AME)... ;
- Les remboursements de **consommations de soins réalisés en médecine de ville ou en ambulatoire dans les établissements de santé privés** : actes médicaux ou chirurgicaux (codés à l'aide de la Classification commune des actes médicaux (CCAM)), actes de biologie médicale (codés à l'aide de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)), médicaments (codés selon la classification ATC (Anatomique, thérapeutique et chimique)), dispositifs médicaux, transports, consultations... ;

- Les **consommations de soins hospitaliers** en établissements publics ou privés qui concernent :
 - o Les séjours hospitaliers dans des établissements de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO), de soins de suite et de réadaptation (SSR), psychiatriques ou dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD). Ces données du PMSI proviennent des résumés de sortie anonyme qui sont établis à la fin de chaque séjour et qui renseignent notamment la durée du séjour, la date de sortie, la provenance et la destination des patients avant et après le séjour, les actes techniques médicaux et les diagnostics principal (DP), relié (DR) et associé (DA) codés à l'aide de la CIM-10. Depuis 2010, le DP est défini comme le problème de santé qui, a posteriori, a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale (s'il existe plusieurs problèmes de santé, celui qui est retenu est celui qui a mobilisé l'essentiel de l'effort de soins). Le DR n'est à renseigner que lorsque le DP ne code pas une maladie, mais des motifs de recours aux soins du type « surveillance », « bilan », « soins palliatifs etc (codes Z du chapitre XXI de la CIM-10). Dans ce cas, le DR renseigne la maladie ou l'état de santé expliquant la prise en charge enregistrée comme DP. Les DA sont des diagnostics, symptômes et autres motifs de recours ayant entraîné une majoration de l'effort de soins et de l'utilisation des moyens par rapport aux DP et DR. Il peut s'agir d'une complication du DP/DR ou d'une comorbidité [261]¹. A noter que les actes de biologie médicale et certains actes médicaux ou chirurgicaux, ou certaines investigations non classantes (c'est-à-dire n'influençant pas le coût du séjour) réalisés au cours d'un séjour hospitalier ne sont pas codés.
 - o Les consultations externes, les actes de biologie médicale et les actes médicaux réalisés en ambulatoire.

Il convient de bien noter que le SNIIRAM ne comprend pas d'information sur les motifs ou les diagnostics des consultations, sur les indications de traitement ou d'examen complémentaires, ni aucun résultat d'examen cliniques, biologiques, histologiques, radiologiques... Il ne renseigne pas non plus les facteurs de risque.

¹ Par exemple, pour une personne ayant une « tumeur maligne de la prostate » (code CIM-10=C61) : i) si elle vient pour une prise en charge initiale de sa tumeur, le DP sera C61 ; ii) si elle revient pour un bilan post-opératoire de sa tumeur, le DP sera Z208.0 (« examen de contrôle après traitement chirurgical d'une tumeur maligne ») et le DR sera C61 ; iii) si elle revient pour une appendicite, le DP sera K35.9 (« appendicite aiguë, sans précision ») et le DA sera C61.

Les données individuelles du SNIIRAM sont restituées par la Caisse nationale d'Assurance Maladie (Cnam) sous forme de deux datamarts : le Datamart des consommations inter-régimes (DCIR) qui est une base exhaustive des consommations de soins et des séjours hospitaliers, et l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), qui est un échantillon aléatoire au 1/97^e des bénéficiaires de l'Assurance Maladie, ayant bénéficié ou non de remboursements de soins.

Le Système national des données de santé (SNDS) a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016. Il rassemble et met à disposition, pour des finalités définies, des données individuelles de santé pseudonymisées¹ issues des principales sources médico-administratives. A ce jour, le chaînage est effectif entre le SNIIRAM, le PMSI et les données statistiques relatives aux causes médicales de décès (Annexe 3). Le SNDS est géré par la Cnam. Les données qui le composent sont conservées pendant une durée de dix-neuf ans en plus de l'année au cours de laquelle elles ont été recueillies. Passé ce délai, ces données sont archivées pour une durée de dix ans.

Pour cette analyse, les données individuelles du DCIR et du PMSI issues du SNIIRAM / SNDS ont été utilisées.

En l'absence de diagnostics en dehors de l'ALD et des séjours hospitaliers et de résultats d'analyses, l'étude d'une pathologie donnée implique d'identifier des informations ou des combinaisons d'informations spécifiques, sous forme d'algorithme, afin de repérer les personnes prises en charge pour la pathologie considérée.

2.2 Construction de l'algorithme de repérage des patients

Prérequis

Plusieurs prérequis ont orienté la construction de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique :

- 1) La spécificité par rapport à l'hépatite C chronique. Dans le cadre de ce travail de construction de la cascade de prise en charge, l'objectif était d'estimer combien de personnes parmi l'ensemble des personnes ayant une hépatite C chronique (personnes virémiques) avaient eu un recours aux soins pour leur hépatite au cours de l'année considérée. Il s'agissait donc à la fois de repérer des personnes ayant une hépatite C

¹ La pseudonymisation est un codage irréversible des identifiants des bénéficiaires de soins, mais la ré-identification reste possible par le croisement de données contenues dans la base (à l'inverse de l'anonymisation pour laquelle la ré-identification des bénéficiaires de soins n'est pas possible même à partir d'autres données que les identifiants des bénéficiaires).

chronique (personnes virémiques) et un recours aux soins pour ce motif. **Cela supposait donc d'éviter de prendre en compte les patients guéris de leur hépatite et pris en charge pour une complication de celle-ci ou pour tout autre motif.** Ce prérequis important a joué un rôle essentiel dans la sélection de l'algorithme final.

- 2) L'exhaustivité. Malgré cette contrainte de spécificité, l'objectif était d'être le plus exhaustif possible afin de ne pas sous-estimer la proportion de patients pris en charge parmi les patients infectés. Cela impliquait notamment d'essayer de repérer les patients à différentes étapes de la prise en charge de leur hépatite C chronique (bilan initial, suivi, traitement, hospitalisation). Cela a également conduit à utiliser le maximum d'informations (tables, régimes, complétude des informations) disponibles une année donnée.
- 3) L'approche transversale qui a été choisie pour la construction de la cascade impliquait d'identifier les patients préférentiellement de façon ponctuelle, une année donnée, et non pas par des séquences d'actes espacés dans le temps.
- 4) La robustesse de l'algorithme aux évolutions des pratiques et des recommandations. Au cours de la période d'étude (2009-2017) et au-delà, la prise en charge de l'hépatite C chronique a considérablement évolué. Il convient donc d'élaborer un algorithme qui puisse être stable dans le temps (afin de permettre les comparaisons) tout en s'adaptant à ces évolutions.

Méthodologie générale

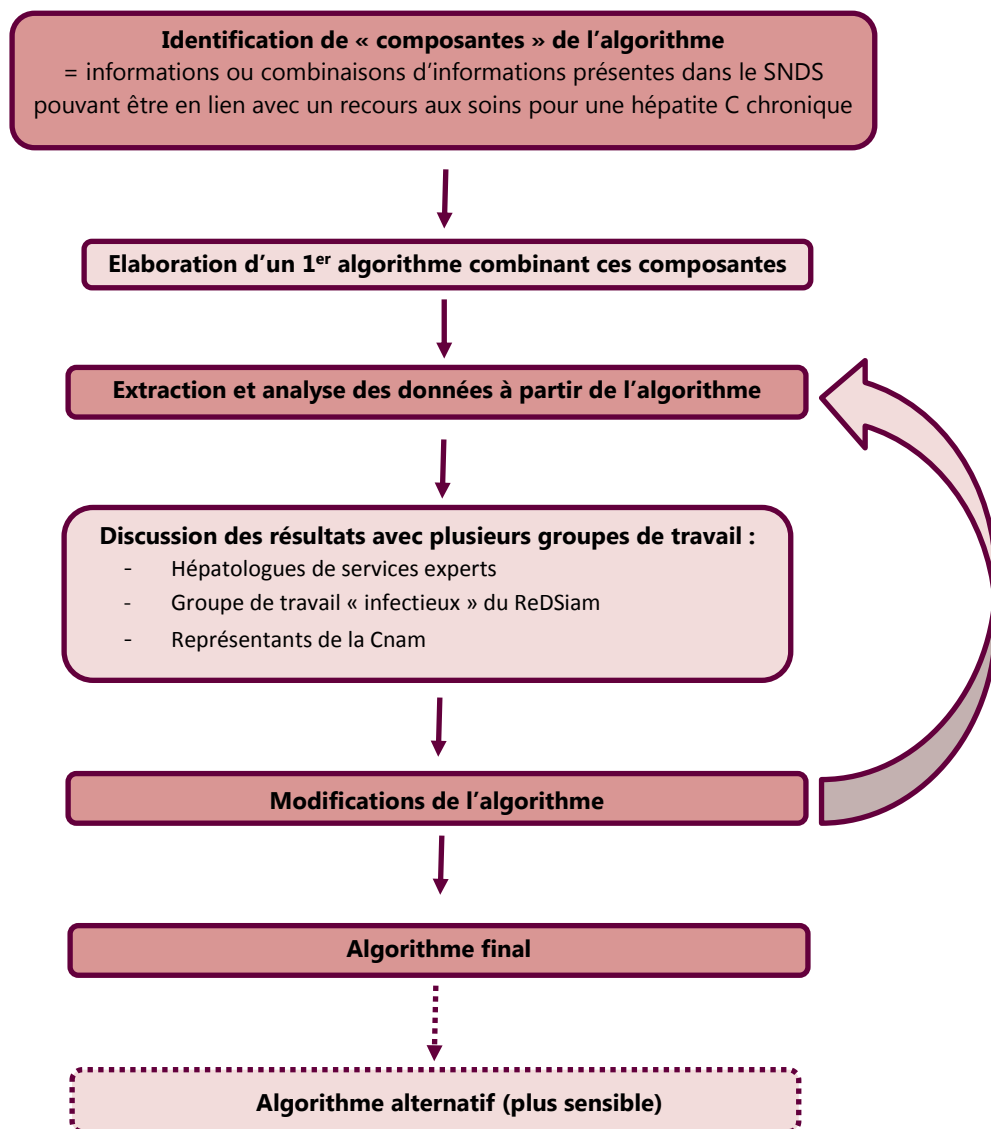
Les données SNIIRAM / SNDS de l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie ont été utilisées afin d'être le plus exhaustif possible. Pour le PMSI, seules les données MCO ont été analysées, un précédent travail ayant montré un apport très limité du PMSI HAD pour l'hépatite C [154]. Les données du PMSI SSR et psychiatrie n'ont pas été prises en compte car l'objectif de ce travail était de repérer les patients ayant un recours aux soins pour leur hépatite C chronique et non pas l'ensemble des patients ayant une hépatite C et un recours aux soins quel qu'en soit le motif. Les données de 2009 à 2017 (lorsqu'elles étaient disponibles) ont été analysées afin de disposer de données d'évolution et d'apprécier leur cohérence avec des données de terrain pour guider le choix de l'algorithme final.

La méthode de travail comportait plusieurs étapes (Figure 12). La première étape consistait à identifier les informations pouvant être en lien avec un recours aux soins pour une hépatite C chronique (« composantes de l'algorithme ») et à construire un premier algorithme *a priori* afin

d'extraire les données. L'élaboration de l'algorithme final reposait ensuite sur plusieurs étapes itératives d'analyse de données, de discussion des résultats avec plusieurs groupes de travail et de modification de l'algorithme. Ces groupes de travail avaient une expertise :

- clinique : hépatologues de centres experts,
- technique sur l'exploitation du SNDS et la construction d'algorithmes : représentants de la Cnam et groupe de travail « infectieux » du ReDSiam (Réseau pour mieux utiliser les Données du Système national des données de santé [253, 262, 263]).

Figure 12 : Etapes de construction de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite chronique C dans le Système national des données de santé



ReDSiam : Réseau pour mieux utiliser les Données du Système national des données de santé
Cnam : Caisse nationale d'Assurance Maladie

Un algorithme alternatif, plus sensible que l'algorithme final, a été élaboré afin de constituer une

fourchette haute de l'estimation du nombre de personnes prises en charge.

Composantes de l'algorithme

Les composantes suivantes sont des informations (actes, diagnostics) retrouvés dans le SNDS, qui prises isolément ou combinées entre elles ont été identifiées comme pouvant être spécifiques de la prise en charge d'un patient pour une hépatite C chronique. Les données correspondant à chacune de ces composantes ont été extraites et analysées pour la période d'étude 2009-2017 (sous réserve de disponibilité des données).

PCR ARN VHC

La réalisation d'une PCR pour détecter ou quantifier l'ARN VHC est le plus souvent réalisée en cas de sérologie anti-VHC positive. Elle est ainsi effectuée dans le cadre du dépistage pour vérifier si l'infection par le VHC est active ou guérie et s'il s'agit d'une hépatite aiguë ou chronique (au moins 2 PCR positives à 6 mois d'intervalle). Elle est également utilisée pour les bilans initiaux ou pré-thérapeutiques, pour le suivi de patients non traités (essentiellement avant la mise à disposition des AAD), ainsi que dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique (suivi en cours de traitement et post-traitement pour vérifier la guérison virologique). Il ne peut pas être exclu que la PCR ARN VHC puisse également être réalisée chez des patients à distance d'une guérison virologique.

Si la réalisation d'une PCR au cours d'une année donnée n'est en aucun cas spécifique d'une hépatite C chronique, la question principale qui se posait était le nombre de PCR réalisées une année donnée à utiliser dans l'algorithme pour s'assurer d'une spécificité et d'une sensibilité satisfaisantes. Les autres interrogations portaient :

- sur le fait d'utiliser la réalisation de plusieurs PCR ARN VHC isolément ou d'au moins une PCR combinée à une autre composante,
- sur la prise en compte ou non de la PCR qualitative dans l'algorithme.

Ces différents points ont été discutés dans le cadre des groupes de travail à partir des données du SNDS pour la période 2009-2017.

Les données ont été extraites en utilisant les codes NABM des PCR quantitative et qualitative (Tableau 12) à partir : i) des remboursements de l'Assurance Maladie sur l'ensemble de la période d'étude (2009-2017) ; ii) des tables de biologie du PMSI pour la période 2012-2017 (tables disponibles à partir de 2012). Les données issues de ces deux sources ont été fusionnées et en cas

de doublons (même code NABM à la même date pour un même patient) entre les deux sources¹, seules les données de l'Assurance Maladie ont été conservées.

Tableau 12 : Codes NABM utilisés pour la PCR ARN VHC

Code	Libellé
4123	GENOME (ARN) VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) : HYBRIDATION MOLECULAIRE : DETECTION QUALITATIVE
4124	GENOME (ARN) VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) CHARGE VIRALE : DETECTION QUANTITATIVE

NABM : Nomenclature des actes de biologie

Génotypage VHC

Le génotypage du VHC est réalisé en cas d'ARN VHC positif dans le cadre du bilan initial ou pré-thérapeutique ou en cas de rechute après traitement. Il s'agit donc d'un acte très spécifique de la prise en charge d'une hépatite C chronique même s'il peut être réalisé dans le cadre d'une hépatite aiguë.

L'extraction des données du SNDS a été réalisée de la même façon que pour la PCR ARN VHC en utilisant le code NABM « 4125 : génotypage du VHC, biologie moléculaire ».

Evaluation de la fibrose hépatique

Les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique considérées étaient la PBH et les méthodes non invasives recommandées par la HAS en 2008 [105, 264], à savoir l'Elastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et les marqueurs sériques suivants : FibroTest®, Fibromètre® et Hepascore®.

Les indications de la PBH restent nombreuses et dépassent largement le cadre de l'hépatite C. Concernant les méthodes non invasives, les seules indications recommandées par la HAS et devant donner lieu à un remboursement sont :

- pour les marqueurs sériques : l'évaluation d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose), recommandée depuis 2008 [105] (depuis 2006 pour le FibroTest® [265]) et remboursée depuis juin 2011 ;
- pour l'Elastographie impulsionnelle ultrasonore :
 - o l'évaluation d'une hépatite chronique C non traitée, sans comorbidité ou en cas de co-infection par le VIH chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose),

¹ Ce cas de figure concerne les consultations externes des établissements hospitaliers privés.

recommandée depuis 2006 [265] et remboursée depuis juin 2011 ;

- le diagnostic d'une cirrhose chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique, non traités (hors diagnostic évident de cirrhose), recommandé depuis 2014 [266] et remboursé depuis juillet 2018.

Il n'est cependant pas exclu que ces examens non invasifs soient remboursés en dehors de ces indications théoriques, ce d'autant que les recommandations d'experts ou des sociétés savantes ne sont pas toujours cohérentes avec les recommandations de la HAS [123, 267].

Ainsi, qu'il s'agisse de la PBH ou des méthodes non invasives, ces différentes méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique ne sont aucunement spécifiques de la prise en charge d'une hépatite C chronique et doivent être combinées avec d'autres composantes pour accroître leur spécificité.

L'extraction des données du SNDS a été réalisée :

- pour les marqueurs sériques de la même façon que pour la PCR et le génotypage VHC en utilisant les codes NABM du Tableau 13 sur la période 2011-2017 (remboursement de ces actes à partir de juin 2011) ;
- pour la PBH et le Fibroscan® en utilisant les codes CCAM du Tableau 13 (codes validés par le groupe d'hépatologues) à partir : i) des remboursements de l'Assurance Maladie ; ii) des tables du PMSI pour la période 2009-2017 pour la PBH et pour la période 2011-2017 pour le Fibroscan® (remboursé à partir de juin 2011). La même procédure que celle précédemment décrite a été appliquée en cas de doublons entre ces deux sources.

Tableau 13 : Codes NABM et CCAM utilisés pour les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique

Type de méthode	Nomenclature	Code	Libellé
PBH	CCAM	HLHB001	Biopsie du foie, par voie transcutanée sans guidage
		HLHH001	Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, sans prise de pression intraveineuse
		HLHH005	Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse
		HLHJ003	Biopsie non ciblée du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique
Elastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	CCAM	HLQM002	Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle ultrasonore
Marqueurs sériques	NABM	1000	SCORE BIOLOGIQUE FIBROSE HEPATIQUE – FIBROTEST
		1001	SCORE BIOLOGIQUE FIBROSE HEPATIQUE - FIBROMETRE V
		1002	SCORE BIOLOGIQUE FIBROSE HEPATIQUE - HEPAScore

NABM : Nomenclature des actes de biologie

CCAM : Classification commune des actes médicaux

Affection de longue durée (ALD)

Le dispositif des ALD est un dispositif financier de l'Assurance Maladie qui a pour objectif de prendre en charge à 100 % (exonération du ticket modérateur) les soins et traitements en lien avec une maladie chronique comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Il existe une trentaine d'ALD qui correspond à une pathologie ou une famille de pathologies. L'obtention de cette prise en charge est subordonnée à une demande du médecin à la caisse d'affiliation de l'assuré et donc à l'accord du service du contrôle médical. Jusqu'en 2016, le protocole de soins pour tout patient entrant dans ce dispositif était établi conjointement par le médecin traitant et par le médecin conseil de l'Assurance Maladie. Depuis la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé, le médecin traitant rédige seul le protocole de soins, certifie la conformité de l'état de son patient aux critères médicaux d'admission en ALD sur liste prévus et s'engage sur un projet thérapeutique conforme aux recommandations de la HAS. A défaut d'observations du service du contrôle médical transmises dans un délai fixé par voie réglementaire, l'avis de ce service est réputé favorable [268].

L'ALD n°6 concerne les maladies chroniques actives du foie et cirrhoses, parmi lesquelles l'hépatite C chronique. Selon les décrets n° 2011-74-75-77 du 19 janvier 2011 et n° 2011-716 du 24 juin 2011, les critères d'admission sont les suivants : « hépatites virales C prouvées par la présence de l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum et :

- une indication de bilan initial de sévérité de l'affection ;
- la nécessité d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé ».

Jusqu'en 2017, l'exonération était accordée pour une durée initiale de deux ans, renouvelable si le patient recevait le traitement antiviral. Depuis 2017, l'exonération est accordée pour une durée initiale de cinq ans, renouvelable par période de dix ans si le patient reçoit le traitement antiviral. L'apparition de séquelles graves dont le lien de causalité avec le traitement est établi conduit à la reprise de l'exonération du ticket modérateur [269].

Les données d'ALD des régimes d'Assurance Maladie transmises par les caisses au niveau local sont centralisées dans le SNIIRAM/SNDS (uniquement depuis 2014 pour la Mutualité sociale agricole (MSA) et depuis 2016 pour le Régime social des indépendants (RSI) [260]). Les données d'ALD comportent des informations administratives, notamment la date de début d'ALD (qui reste inchangée, y compris en cas de renouvellement) et la date de fin d'ALD, et médicales, en particulier le motif médical de l'exonération codé en CIM-10.

Les données d'ALD n°6 pour hépatite chronique C (code CIM-10 : B.182) ont été extraites pour la période 2009-2017 en tenant compte des dates de début et de fin d'ALD. Seules les personnes ayant eu au moins une consommation de soins exonérée pour une ALD (pour l'hépatite C ou une autre pathologie) au cours de l'année considérée ont été conservées¹. Deux groupes ont ensuite été constitués :

- d'une part, l'ensemble des personnes bénéficiant d'une ALD pour hépatite C au cours de l'année en cours (n), c'est-à-dire ayant une date de début antérieure ou égale au 31 décembre de l'année n et une date de fin égale ou postérieure au 1^{er} janvier de l'année n ou manquante, « ALD prévalentes » ;
- d'autre part, un sous-ensemble de celles-ci, à savoir celles ayant une date de début d'ALD comprise entre le 1^{er} janvier et la 31 décembre de l'ALD, « ALD incidentes ».

Hospitalisations

Avec les ALD, les données d'hospitalisation sont les seules données du SNIIRAM/SNDS comportant des diagnostics. Les données ont été extraites pour le PMSI MCO pour la période 2009-2017 pour l'ensemble des séjours ayant une hépatite chronique C (code CIM-10 : B.182) comme diagnostics principal, relié ou associé. Les séances² ont été exclues de cette analyse. Des analyses stratifiées selon le type de diagnostic ont été réalisées.

Traitements antiviraux

Qu'il s'agisse de la bithérapie Peg-IFN/ribavirine ou des AAD de 1^{ère} génération ou de 2^{nde} génération, ces traitements antiviraux présentent l'avantage d'être spécifiques vis-à-vis de l'hépatite C.

Les données ont été extraites pour la période 2009-2017 à partir : i) des remboursements de l'Assurance Maladie ; ii) des tables du PMSI, concernant les médicaments en sus et les médicaments délivrés dans le cadre d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. En effet, au cours des premières années, les AAD ont été, dans un premier temps, délivrés dans le cadre d'ATU de cohorte (et, dans de rares cas, dans le cadre d'ATU nominatives).

¹ Il existe une variable dans le SNDS indiquant si les personnes ayant eu au moins un remboursement de soins dans l'année ont eu une exonération au titre d'une ALD, mais elle ne précise pas de quelle ALD il s'agit pour les personnes ayant au moins deux ALD.

² Au sens du PMSI, une séance est une venue dans un établissement de santé – « venue pour séance » – d'une durée inférieure à 24 heures, impliquant habituellement sa fréquentation itérative pour l'un des motifs thérapeutiques suivants à l'exclusion de tout autre : épuration extrarénale, chimiothérapie pour tumeur, radiothérapie (préparation et irradiation), transfusion sanguine, oxygénothérapie hyperbare, aphérèse sanguine.

Les molécules pour lesquelles les données ont été extraites sont celles qui étaient utilisées au cours de la période d'étude, soit : Peg-interferon α 2a et α 2b, ribavirine, AAD de 1^{ère} génération (telaprevir, bocéprévir), AAD de 2^{nde} génération (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, sofosbuvir+ledipasvir, ombitasvir+ritonavir-paritaprevir, dasabuvir, grazoprevir+elbasvir et velpatasvir+sofosbuvir).

Pour l'extraction, deux types de codes ont été utilisés :

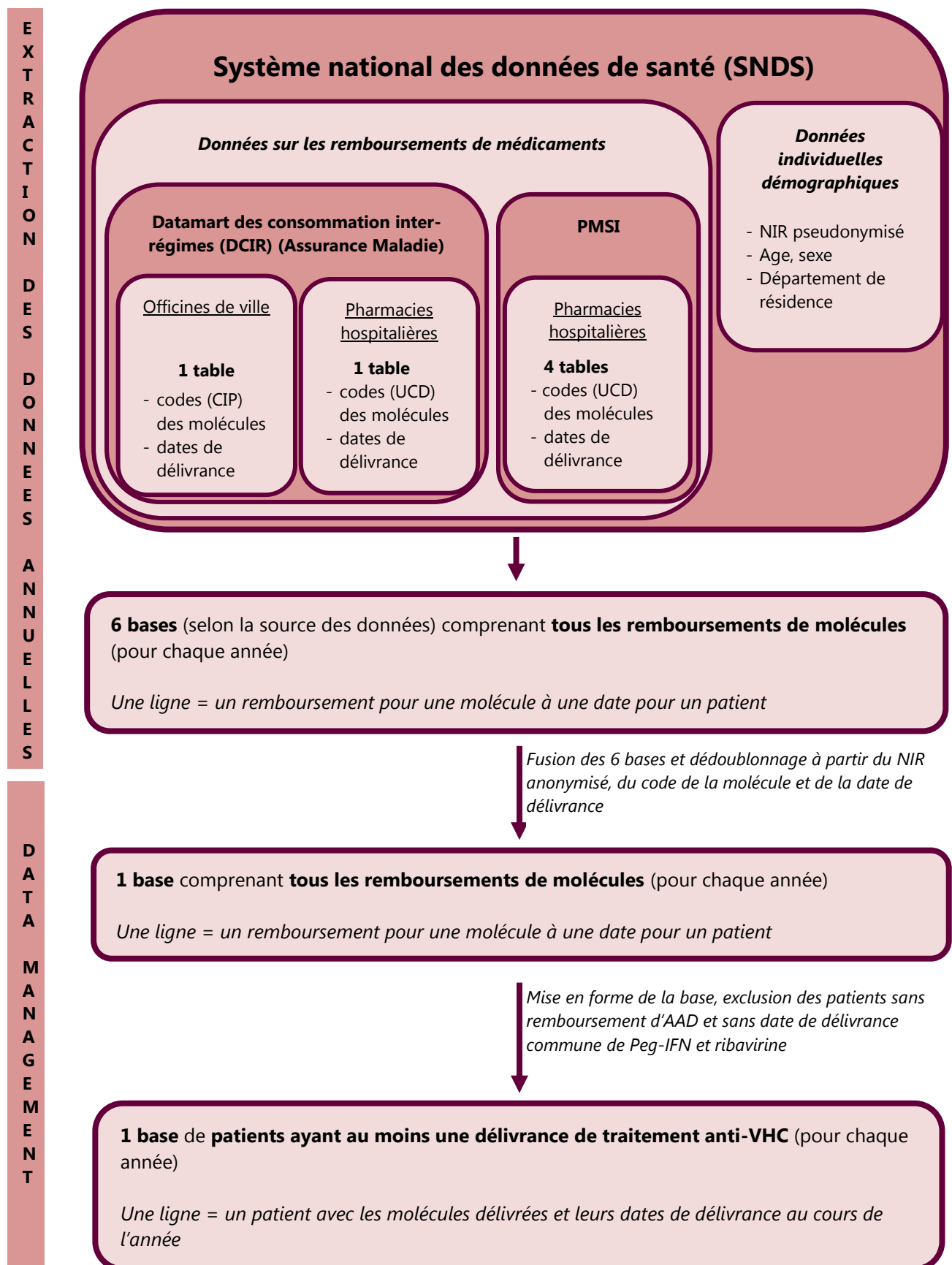
- les codes CIP (Code identifiant de présentation) pour les médicaments délivrés en officines de ville (essentiellement la bithérapie au cours de la période d'étude),
- les codes UCD (Unité commune de dispensation) pour les médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières.

L'ensemble des codes CIP et UCD utilisés figurent dans le Tableau 26 de l'Annexe 4.

Cette étape d'extraction des données de remboursement des différentes molécules avec leurs dates de délivrance à partir des différentes tables a été suivie d'une étape de data-management afin de sélectionner les patients traités pour une hépatite C et de reconstruire pour chaque patient et pour chaque année les molécules délivrées et leurs dates de délivrance (Figure 13).

Les patients traités pour une hépatite C au cours de l'année considérée ont été définis comme ceux ayant eu au moins une délivrance des molécules listées ci-dessus et, pour la bithérapie, au moins une date commune de délivrance de Peg-IFN et de ribavirine au cours de l'année. Les patients ont été classés selon le type de traitement à partir de l'algorithme suivant : 1) AAD de 1^{ère} génération en cas de délivrance de télaprevir ou de bocéprévir ; 2) AAD de 2^{nde} génération en cas de délivrance d'un AAD de 2^{nde} génération ; 3) bithérapie en cas de délivrance de bithérapie et d'absence de délivrance d'AAD de 1^{ère} ou de 2^{nde} génération au cours de l'année.

Figure 13 : Description des principales étapes d'extraction et de data-management des données de traitement anti-VHC



6 bases (selon la source des données) comprenant **tous les remboursements de molécules** (pour chaque année)

Une ligne = un remboursement pour une molécule à une date pour un patient

1 base comprenant **tous les remboursements de molécules** (pour chaque année)

Une ligne = un remboursement pour une molécule à une date pour un patient

1 base de **patients ayant au moins une délivrance de traitement anti-VHC** (pour chaque année)

Une ligne = un patient avec les molécules délivrées et leurs dates de délivrance au cours de l'année

NIR : Numéro d'inscription au répertoire = numéro de sécurité sociale

Fusion des composantes selon les algorithmes

Une fois les données de chaque composante extraites, mises en forme pour obtenir des bases de données par patient (et non par remboursement) et analysées, les données des différentes composantes ont été fusionnées à l'aide des identifiants présents dans le SNDS selon des algorithmes successifs (Figure 12).

Le 1^{er} algorithme figure dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Premier algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique

Composantes	Définitions
PCR ARN VHC	≥ 3 remboursements pour une PCR ARN VHC, dont au moins 2 PCR quantitatives au cours de l'année
Génotypage VHC	≥ 1 remboursement pour un génotypage du VHC au cours de l'année
Evaluation de la fibrose hépatique	≥ 2 remboursements pour une PCR ARN VHC (dont au moins une PCR quantitative) ET une évaluation de la fibrose hépatique par : recherche des marqueurs sériques, élastographie impulsionnelle ou PBH au cours de l'année
ALD	Patients en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année
Hospitalisation	Patients ayant eu au moins une hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite C chronique au cours de l'année
Traitement anti-VHC	≥ 1 remboursement de Peg-IFN ET ribavirine (avec au moins une date commune de délivrance) ou d'AAD de 1 ^{ère} ou 2 ^{nde} génération au cours de l'année

ALD : Affection de longue durée ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique.

L'algorithme final et celui de l'algorithme alternatif, ainsi que leurs résultats sont présentés dans la partie Résultats.

2.3 Sélection de la population d'étude

Après sélection de l'algorithme final et dans l'objectif de la construction de la cascade pour la population adulte de France métropolitaine, la population a été restreinte aux personnes âgées de 18-75 ans (pour la cascade 2016) ou de 18-80 ans (pour la cascade 2011) vivant en France métropolitaine.

2.4 Logiciel

Les données du SNDS ont été extraites et analysées sur le portail SNDS à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide, version 7.13.

3. Résultats

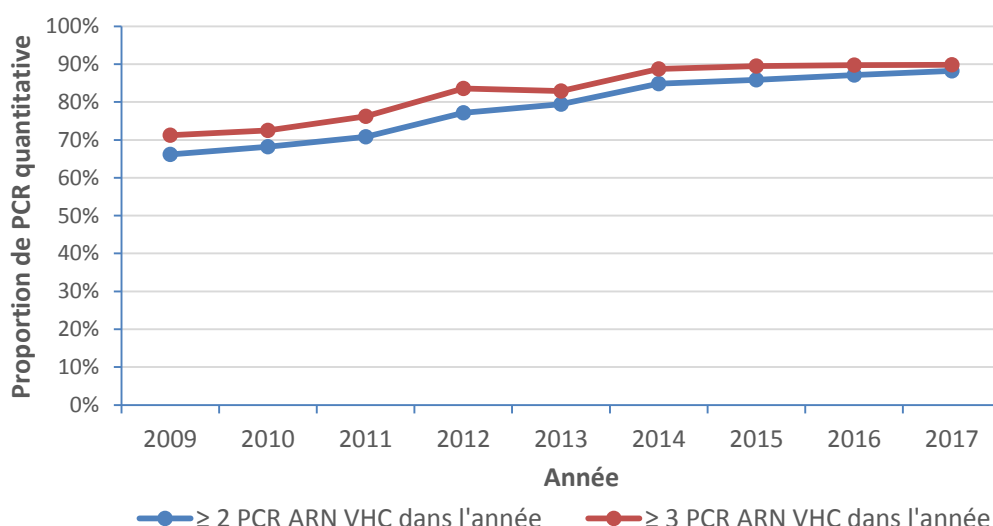
Les résultats des extractions et analyses des données du SNDS, ainsi que les contributions les plus significatives des différents groupes de travail sollicités et les principales décisions pour la construction de l'algorithme final, sont présentés dans cette partie.

3.1 Composantes de l'algorithme

PCR ARN VHC

L'une des interrogations portait sur le fait de prendre en compte ou non la PCR qualitative. Les données montrent que la proportion de PCR quantitatives parmi l'ensemble des PCR remboursées n'a cessé de croître entre 2009 et 2017, passant de 66% à 88% parmi les personnes ayant eu au moins deux remboursements de PCR dans l'année et de 71% à 90% parmi les personnes ayant eu au moins trois remboursements de PCR dans l'année (Figure 14). La faible et décroissante proportion de la PCR qualitative, son utilisation principalement dans le cadre du dépistage (en cas de détection d'Ac anti-VHC), ainsi que la recommandation de la HAS, en 2017, de supprimer cet acte de la NABM [270], ont conduit à ne prendre en compte que la PCR quantitative dans l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.

Figure 14 : Evolution de la proportion de PCR quantitative chez les personnes ayant eu au moins deux ou au moins trois remboursements de PCR ARN VHC dans l'année, France entière, 2009-2017

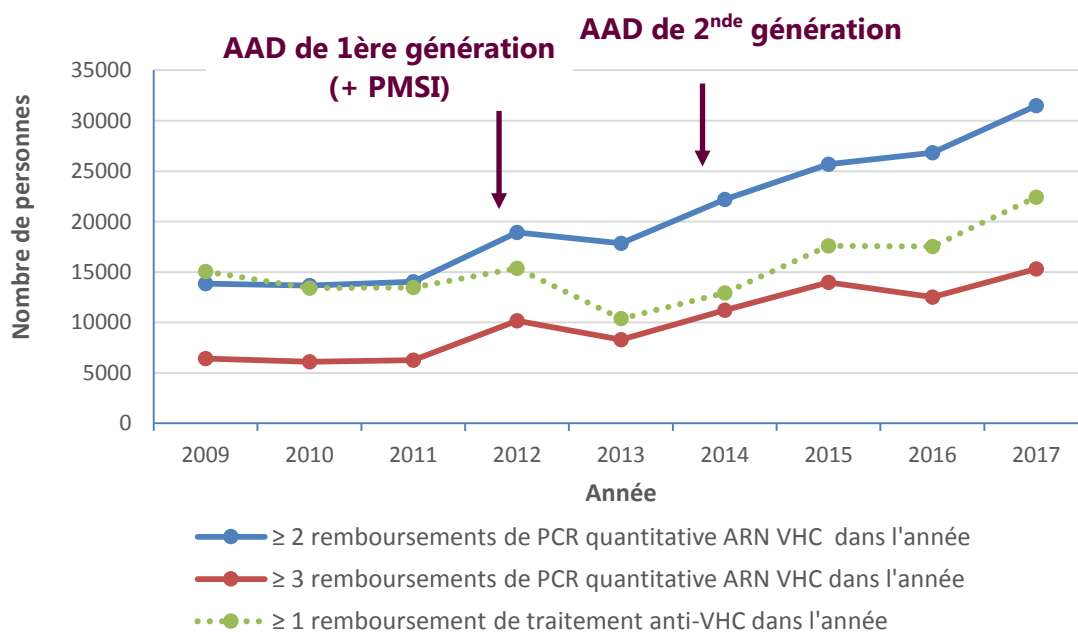


Source : SNDS, exploitation Santé publique France

L'évolution, au cours de la période 2009-2017, du nombre de personnes ayant eu au moins deux

ou au moins trois remboursements de PCR quantitatives dans l'année était proche (Figure 15) : après une stagnation entre 2009 et 2011, ce nombre a fortement augmenté entre 2011 et 2012, puis a diminué en 2013 avant de réaugmenter à partir de 2014. Cette évolution, ainsi que les nombres de personnes remboursées pour au moins deux ou trois PCR quantitatives dans l'année, étaient assez superposables à ceux observés pour les personnes ayant eu au moins un remboursement de traitement anti-VHC (Figure 15). Ainsi, l'augmentation du nombre de personnes remboursées pour au moins deux ou trois PCR quantitatives en 2012 coïncidait avec la disponibilité des AAD de 1^{ère} génération (télaprévir, bocéprévir) et celle observée à partir de 2014 avec le début de la période de disponibilité des AAD de 2^{nde} génération. L'augmentation entre 2011 et 2012 du nombre de personnes ayant eu au moins deux ou trois remboursements de PCR, plus importante que celle du nombre de personnes sous traitement, pourrait s'expliquer par la disponibilité, à partir de 2012, de tables de biologie dans le PMSI permettant d'accéder notamment à une partie des actes de biologie réalisés en ambulatoire dans les établissements hospitaliers publics. Ainsi, entre 2012 et 2015, le PMSI a permis d'identifier entre 12 et 14% de personnes en plus du DCIR selon les années. Cette proportion était plus faible en 2016 (8%) et 2017 (4%). Ce recours aux tables de biologie du PMSI a été recommandé dans le cadre du groupe de travail infectieux du ReDSiam.

Figure 15 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins deux ou au moins trois remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année, France entière, 2009-2017



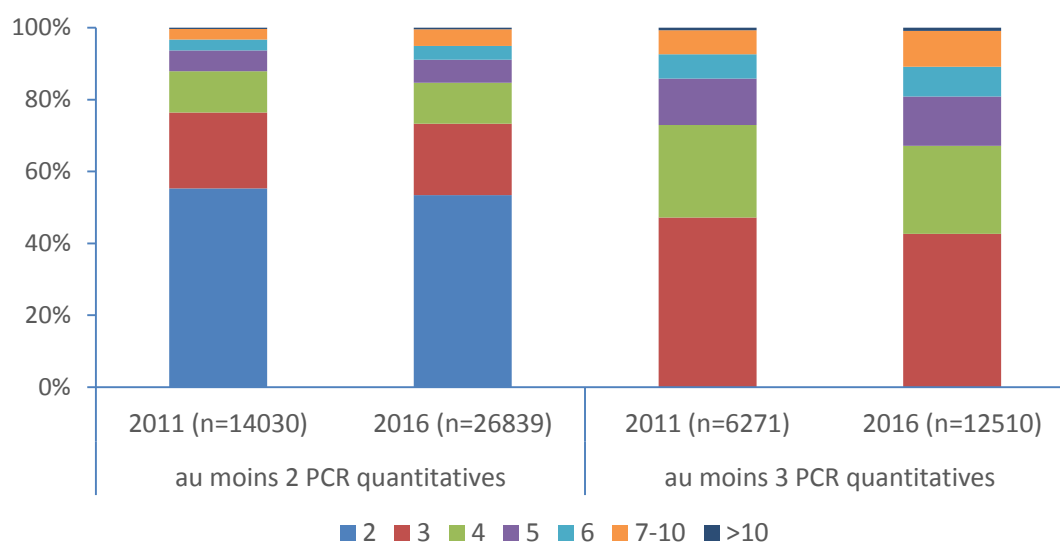
Source : SNDS, exploitation Santé publique France

La Figure 15 montre également que, quelle que soit l'année, le nombre de personnes ayant eu au moins deux remboursements de PCR quantitatives dans l'année était environ deux fois plus élevé

que le nombre de personnes en ayant eu au moins trois.

En effet, parmi les personnes ayant eu au moins deux PCR quantitatives dans l'année, un peu plus de la moitié en avait eu uniquement deux (Figure 16).

Figure 16 : Distribution du nombre de PCR quantitatives ARN VHC remboursées au cours de l'année pour les personnes ayant eu au moins deux ou au moins trois remboursements, France entière, 2011 et 2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Cette analyse de données, notamment le nombre élevé de personnes ayant deux PCR quantitatives dans l'année, a relancé la question initiale du nombre minimal de PCR quantitatives dans l'année à partir duquel la spécificité vis-à-vis de l'hépatite C chronique pouvait être satisfaisante. Ce point a fait l'objet de discussions au sein du groupe de travail, notamment avec les hépatologues :

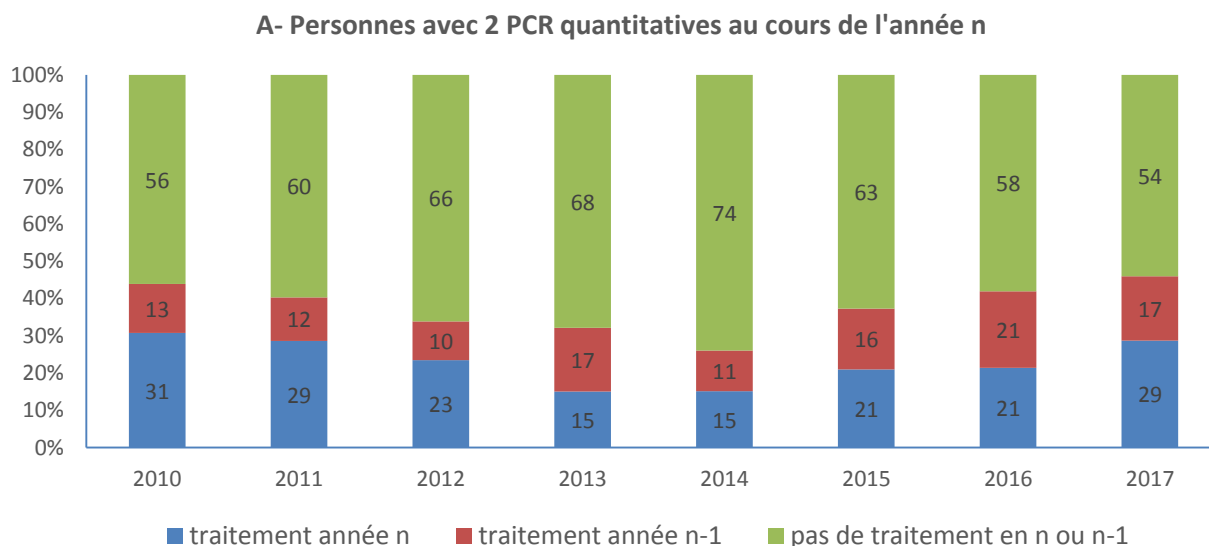
- la réalisation d'au moins trois PCR quantitatives dans l'année était jugée comme très spécifique de l'hépatite C chronique, ce cas de figure concernant majoritairement des personnes en cours de traitement ou en fin de traitement pour le contrôle de la guérison virologique.
- la réalisation de deux PCR quantitatives dans l'année pouvait également être en lien avec le traitement anti-VHC, mais elle pouvait également correspondre à d'autres situations (plus ou moins fréquentes), telles :
 - le suivi d'une personne ayant une hépatite chronique C non traitée (situation fréquente),
 - le diagnostic d'une hépatite aiguë ou chronique en cas de positivité des Ac anti-

VHC (situation fréquente),

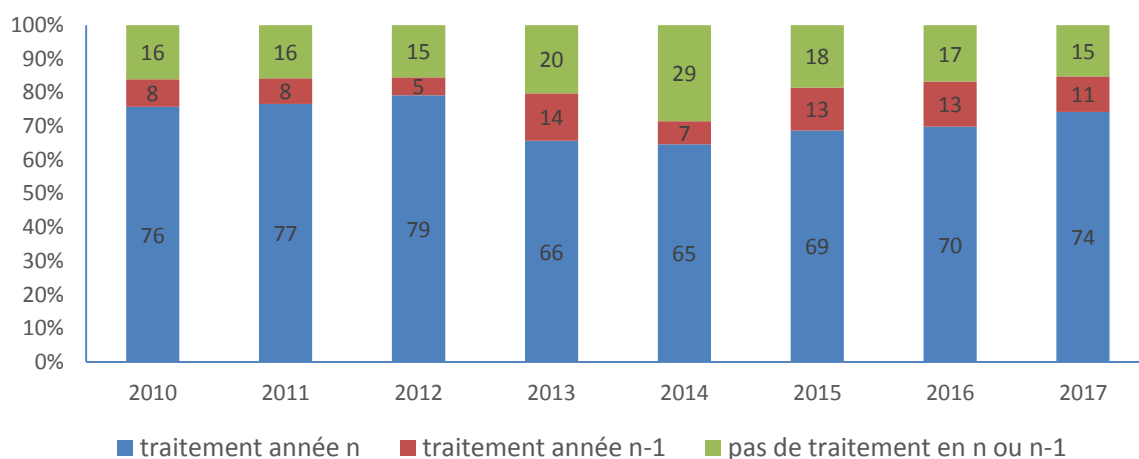
- le dépistage d'une personne immuno-déprimée en cas d'exposition à risque récente (situation très peu fréquente),
- le dépistage régulier après guérison de personnes ayant des expositions à risque (UDIV, HSH) (situation peu fréquente).

Une analyse de données complémentaires a montré que, selon les années, entre 71% et 85% des personnes ayant eu au moins trois PCR quantitatives dans l'année avaient eu au moins un remboursement de traitement anti-VHC dans l'année ou au cours de l'année n-1, confirmant la spécificité de cette composante par rapport à la prise en charge d'une hépatite chronique C (Figure 17B). Ces données montraient qu'entre 21% et 35% des personnes, selon les années, n'avaient pas de remboursement de traitement au cours de l'année n et pourraient donc être identifiées par le remboursement d'au moins trois PCR (en complément de celles identifiées par le traitement). A l'inverse, seules 26 à 46% des personnes ayant eu deux remboursements de PCR quantitatives avaient au moins un remboursement de traitement anti-VHC au cours de l'année ou de l'année antérieure (Figure 17A).

Figure 17 : Distribution de l'existence d'un traitement anti-VHC au cours de l'année ou de l'année antérieure chez les personnes ayant eu deux ou au moins trois remboursements de PCR quantitative ARN VHC dans l'année, France entière, 2010-2017



B- Personnes avec ≥ 3 PCR quantitatives au cours de l'année n



Note : Les personnes ayant eu au moins un remboursement de traitement au cours de l'année n et de l'année n-1 figurent dans la modalité « traitement année n ».

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

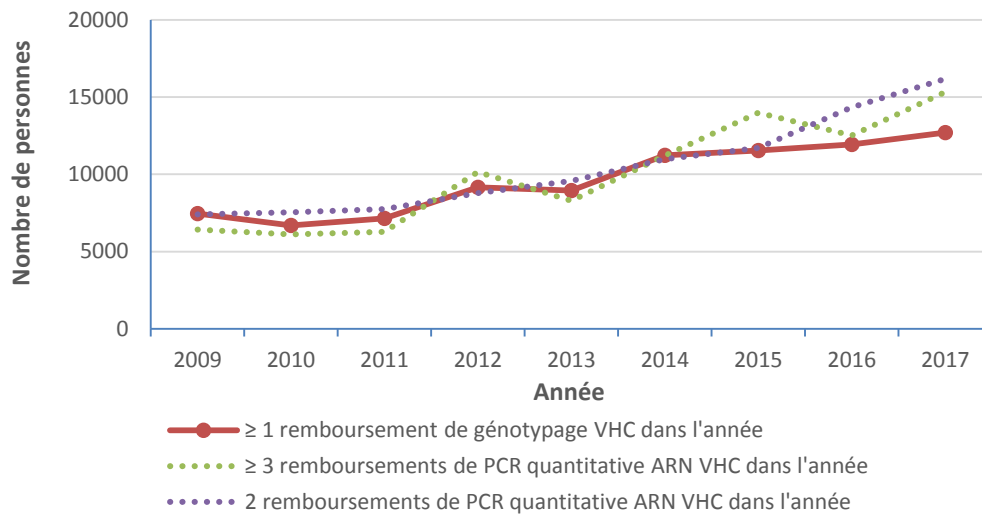
Au total, les résultats de ces analyses et des discussions des groupes de travail plaidaient pour :

- ne prendre en compte que la PCR quantitative ;
- utiliser le remboursement d'au moins trois PCR quantitatives sans association avec une autre composante pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique ;
- utiliser le remboursement de deux PCR quantitatives en association avec une (d') autre(s) composante(s) pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.

Génotypage VHC

Entre 2009 et 2017, l'évolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de génotypage VHC au cours de l'année était proche de celle observée pour les personnes ayant eu deux ou au moins trois remboursements de PCR quantitatives ARN VHC, à l'exception d'une augmentation moins importante depuis 2015 (Figure 18). Les effectifs étaient en outre du même ordre.

Figure 18 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de génotypage VHC au cours de l'année, France entière, 2009-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

L'apport du PMSI était plus important que pour la PCR ARN VHC, puisqu'il permettait d'identifier entre 24 et 31% de personnes en plus du DCIR selon les années entre 2012 et 2015, puis 16% en 2016 et 9% en 2017.

Cette composante a fait l'objet de peu de discussions au sein des groupes de travail en raison de sa spécificité élevée vis-à-vis de l'hépatite C chronique, même s'il ne pouvait pas être exclu que quelques cas d'hépatite C aiguë aient pu être inclus à tort.

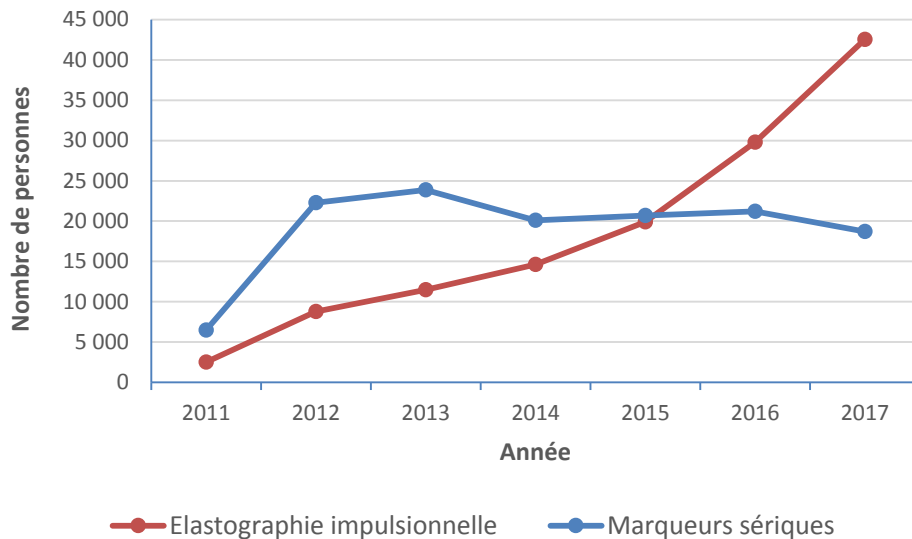
Evaluation de la fibrose hépatique

Méthodes non invasives

Les données montrent une évolution assez différente du recours aux marqueurs sériques d'évaluation de la fibrose hépatique (FibroTest®, Fibromètre® et Hepascore®) et à l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) depuis leur remboursement à compter de juin 2011 (Figure 19). Ainsi, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de marqueur sérique, après une forte augmentation entre 2011 et 2012, tendait à diminuer. A l'inverse, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de Fibroscan® a plus faiblement augmenté en début de période (peut-être du fait d'un délai d'équipement / de formation des établissements hospitaliers et des professionnels de santé en Fibroscan®), mais augmentait de façon très importante, notamment depuis 2015. Depuis 2016, ce nombre était plus élevé que celui des personnes ayant eu au moins un remboursement de marqueur sérique. Il atteignait près de

45 000 en 2017.

Figure 19 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement d'élastographie impulsionnelle ou de marqueur sérique d'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'année, France entière, 2011-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Les discussions, notamment avec les hépatologues, ont porté sur la spécificité de ces tests vis-à-vis de l'hépatite C chronique. Il a ainsi été indiqué que ces tests étaient utilisés depuis plusieurs années pour d'autres pathologies, notamment pour l'hépatite B chronique bien que les indications initiales de remboursement de ces tests non invasifs concernaient uniquement l'évaluation d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte. Ce recours à ces méthodes pour l'hépatite B est d'ailleurs indiqué dans les recommandations européennes et françaises en 2012 et 2014 respectivement [123, 267]. En 2014, la HAS a recommandé l'élastographie impulsionnelle pour le diagnostic d'une cirrhose chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique, non traités (hors diagnostic évident de cirrhose) [266]. Cette recommandation a pu contribuer à l'augmentation importante du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement pour Fibroscan® observée à partir de 2015 même si le remboursement pour cette indication n'est officiel que depuis juillet 2018. Cette augmentation pourrait également s'expliquer par une plus large utilisation de cette méthode par rapport aux marqueurs sériques pour l'hépatite C, comme le montre la Figure 19. Les recommandations européennes et françaises récentes tendent en effet à privilégier le recours à l'élastographie impulsionnelle pour cette indication (dans les recommandations de l'AFEF de 2019, il est ainsi indiqué que les marqueurs sériques doivent être utilisés en cours d'indisponibilité du Fibroscan®) [271, 272]. Enfin, les hépatologues ont évoqué un

recours possible, mais marginal à ces méthodes non invasives pour le suivi de la régression de la fibrose après guérison virologique.

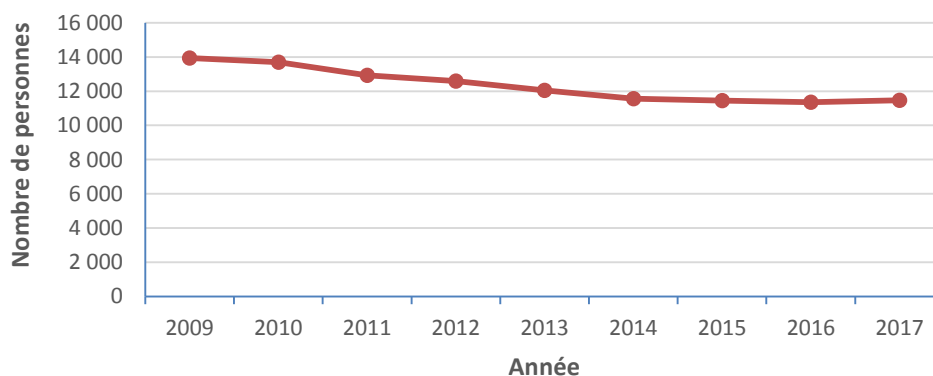
La proportion de personnes repérées dans le PMSI uniquement pour l'élastographie impulsionnelle a fortement diminué entre 2012 (78%) et 2017 (24%), suggérant une diffusion large de cette technique en dehors des établissements hospitaliers publics. Pour les marqueurs sériques, cette proportion variait de 2 à 17% selon les années sans tendance particulière.

La distribution des différents marqueurs sériques montre que le FibroTest® était le test le plus utilisé (entre 70 et 85% selon les années) (Figure 38 de l'Annexe 4).

PBH

Le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de PBH au cours de l'année a régulièrement diminué depuis 2009, mais reste élevé, avec près de 12 000 au cours des années les plus récentes (Figure 20). La consultation des experts hépatologues a permis d'exclure les codes CCAM relatifs à l'exploration d'une ou plusieurs tumeurs. Les indications de la PBH dépassent largement le cadre de l'hépatite C chronique.

Figure 20 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de ponction-biopsie hépatique au cours de l'année, France entière, 2009-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Comme attendu, entre 84 et 88% des personnes ont été repérées uniquement grâce au PMSI selon les années.

Malgré les recommandations de la HAS qui préconisent de recourir à plusieurs méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique dans un certain nombre de situations [264], la proportion de personnes ayant eu un remboursement pour au moins deux méthodes différentes au cours de l'année était faible (2-8% selon les années) (Figure 39 de l'Annexe 4).

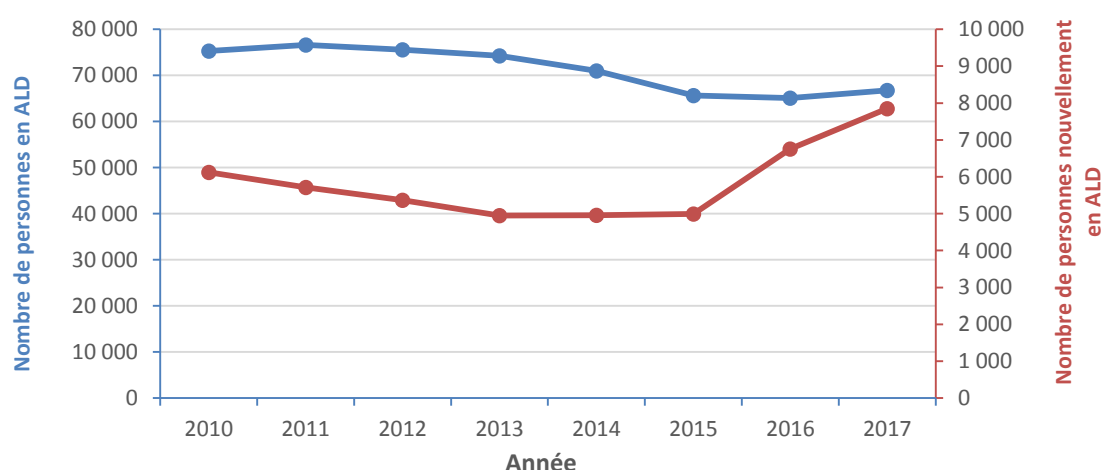
Au total, les résultats de ces analyses et des discussions des groupes de travail plaident pour utiliser le remboursement d'une méthode d'évaluation de la fibrose hépatique, quelle qu'elle soit, en association avec une (d') autre(s) composante(s) pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.

Affection de longue durée

Le nombre de personnes bénéficiaires de l'ALD n°6 pour hépatite C chronique, c'est-à-dire ayant des dates de début et de fin compatibles avec l'année considérée, et ayant eu au moins une consommation de soins exonérée au titre de l'ALD, « ALD prévalentes », était très élevé, variant entre 67 000 et 77 000 selon les années. Il diminuait entre 2011 et 2015 et stagnait depuis (Figure 21). Parmi elles, 8-12% étaient nouvellement en ALD (début de l'ALD au cours de l'année considérée), « ALD incidentes ». Après une diminution depuis 2010, ce nombre de personnes nouvellement en ALD augmentait fortement depuis 2015, probablement du fait :

- de l'élargissement progressif de l'accès aux AAD de 2nde génération, notamment aux personnes ayant un niveau de fibrose peu avancé (ne remplissant pas jusqu'alors les critères d'admission en ALD n°6 pour hépatite C chronique) ;
- de la simplification de la procédure de mise sous ALD à partir de 2016 [268].

Figure 21 : Evolution des nombres de personnes bénéficiaires (axe principal) et nouvellement bénéficiaires (axe secondaire) de l'ALD n°6 pour hépatite C chronique, France entière, 2010-2017



Cette analyse est restreinte aux personnes ayant eu au moins une consommation de soins exonérée au titre de l'ALD (pour hépatite C ou une autre pathologie) au cours de l'année considérée.

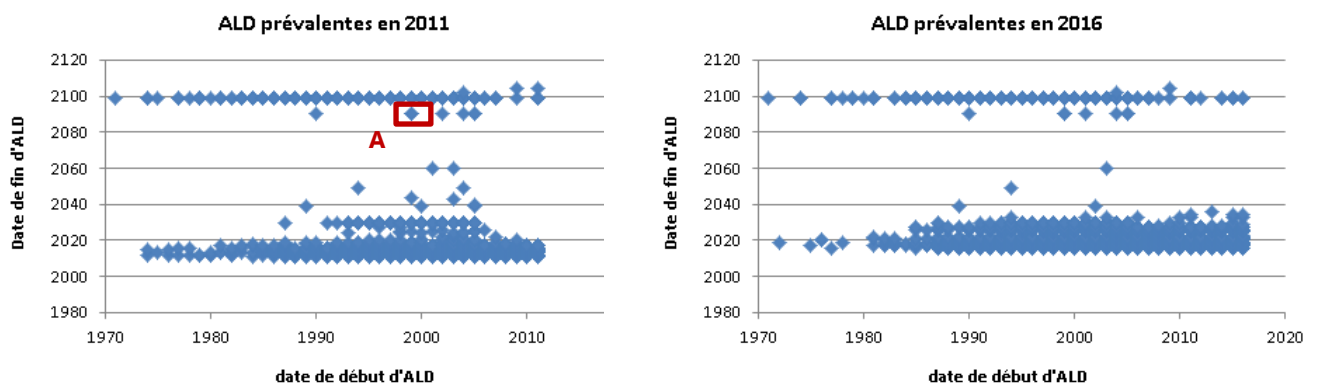
Source : SNDS, exploitation Santé publique France

L'utilisation de ces données d'ALD a fait l'objet de très nombreuses discussions au sein des différents groupes de travail :

- i) Groupe de travail des hépatologues : en raison de l'imprécision des critères d'admission (*définition de la sévérité de l'affection ? définition d'un suivi prolongé ? « l'indication de bilan initial de sévérité de l'affection » doit-elle être associée ou non à « la nécessité d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé » ?*), les pratiques de mise sous ALD semblent très hétérogènes. La disponibilité des AAD pourrait encore accroître ces différences de pratiques, certains médecins pensant (à tort) que l'ALD est nécessaire pour la prise en charge financière des AAD par l'Assurance Maladie, d'autres jugeant inutile de faire une demande d'ALD pour un traitement de courte durée chez un patient présentant une atteinte hépatique peu avancée, comme cela est d'ailleurs évoqué dans les recommandations de l'AFEF de 2018 [121]. Cela a soulevé la question de la probablement faible sensibilité de l'ALD vis-à-vis de la prise en charge de l'hépatite C chronique. En outre, sa spécificité a été jugée peu satisfaisante également puisque l'ALD n'est pas en pratique clôturée après guérison virologique, voire est prolongée par certains médecins pour le suivi de ces patients.
- ii) Groupes de travail du ReDSiam et de la Cnam : le défaut de sensibilité des ALD pour le repérage de certaines pathologies a été mis en avant, surtout pour des pathologies pouvant être stigmatisantes comme cela avait été montré pour le VIH [273]. Par ailleurs, il a été évoqué que pour les personnes bénéficiant déjà d'une ALD pour une autre pathologie, la mise sous ALD pour une nouvelle pathologie était loin d'être systématique, l'ALD pour la première pathologie pouvant, en pratique, permettre l'exonération pour les actes de la nouvelle pathologie. En outre, le manque de fiabilité des ALD pour le repérage de pathologies a été souligné par ces deux groupes en raison principalement d'imprécisions sur les dates de début mais surtout de fin d'ALD. Ainsi, malgré une durée d'exonération fixée par la HAS à deux ans jusqu'en 2017, puis à cinq ans, de très nombreuses personnes ont une date de fin d'ALD très éloignée de leur date de début d'ALD, du fait de multiples renouvellements, mais aussi parce que la date de fin a été arbitrairement fixée à une date fictive lointaine. La Figure 22 montre ainsi que de nombreux patients avaient des dates de fin d'ALD renseignées à 2010, 2020, 2030 et 2100, pour des dates de début d'ALD souvent anciennes (certaines largement antérieures à l'identification du VHC). Ces imprécisions de dates concernaient majoritairement les ALD prévalentes, ce point ayant fait l'objet d'une vigilance particulière de l'Assurance Maladie depuis le début des années 2010. Ainsi, ce problème de date de fin fictive était extrêmement marginal pour les ALD incidentes récentes

(Figure 23). Pour cette raison, les deux groupes de travail ont préconisé d'utiliser uniquement les ALD incidentes récentes et/ou les ALD prévalentes en association avec une (d') autre(s) composante(s) pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique. Du fait des AAD de 2nde génération permettant une guérison virologique chez la quasi-totalité des patients traités en deux ou trois mois, il a été décidé de restreindre les ALD incidentes à l'année en cours afin de limiter le risque de prise en compte de patients guéris.

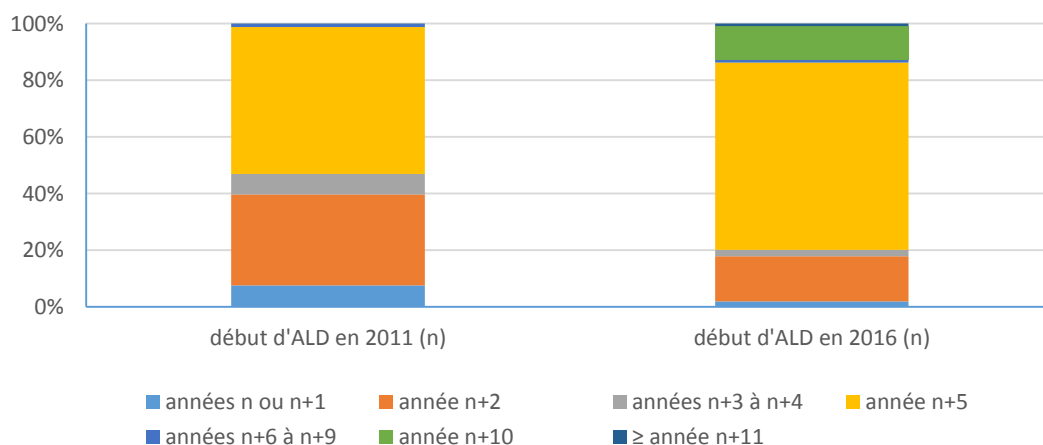
Figure 22 : Nuages de points des dates de début et de fin d'ALD n°6 pour hépatite C chronique pour les personnes bénéficiant de cette ALD en 2011 et en 2016 (ALD prévalentes), France entière



Légende : Parmi les personnes bénéficiant d'une ALD n°6 pour hépatite C chronique en 2011, l'individu A a une ALD dont la date de début est 1999 et la date de fin fixée à 2050.

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 23 : Distribution des dates de fin d'ALD pour les personnes en ALD n°6 pour hépatite C chronique avec une date de début d'ALD en 2011 et en 2016 (ALD incidentes), France entière



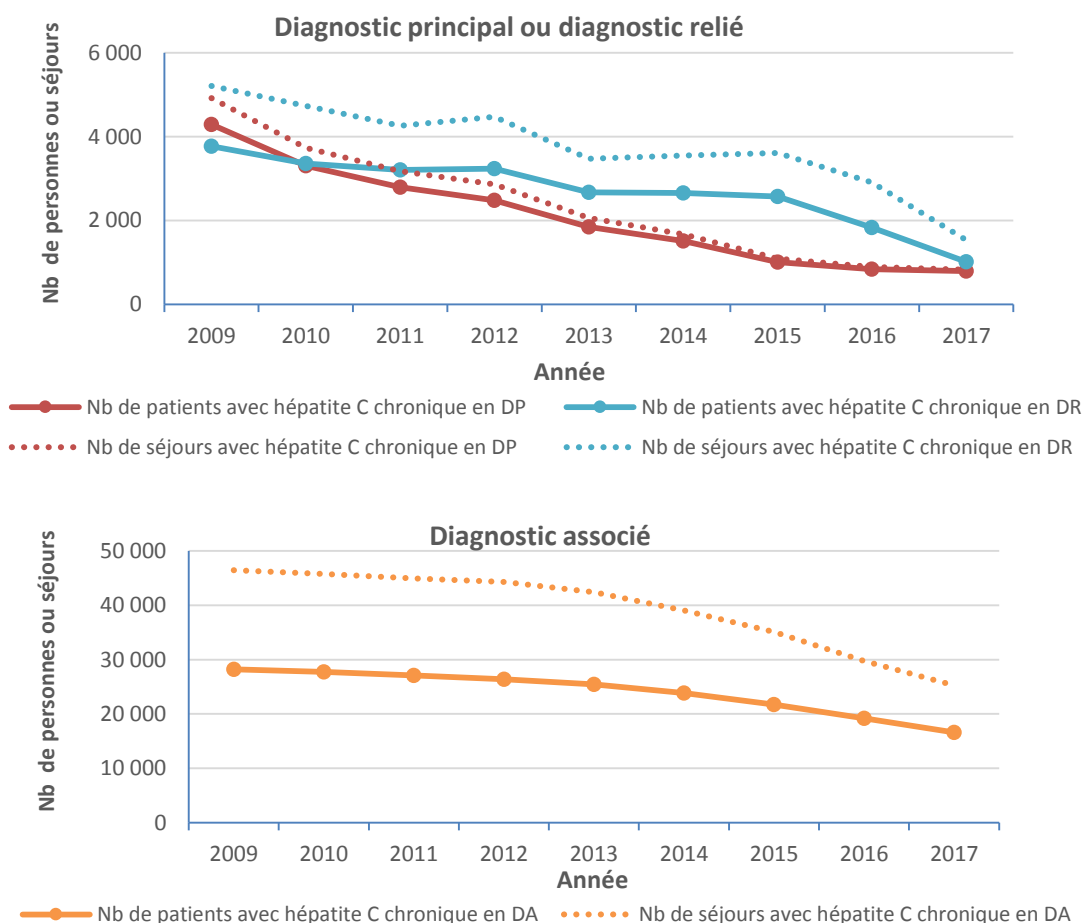
Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Au total, les résultats de ces analyses et des discussions des groupes de travail plaident pour utiliser les ALD incidentes de l'année considérée et/ou les ALD prévalentes en association avec une (d') autre(s) composante(s) pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique.

Hospitalisations

Le nombre de séjours et de personnes hospitalisées en MCO avec un diagnostic d'hépatite C chronique a fortement baissé entre 2009 et 2017, avec une diminution plus importante pour les séjours codés hépatite C chronique en DP et DR que pour ceux codés en DA (Figure 24). Le ratio entre le nombre de séjours et le nombre de patients était nettement plus élevé lorsque l'hépatite C chronique était codée en DA plutôt qu'en DR ou DP. Il tendait à diminuer au cours de la période d'étude. Le nombre de patients avec un séjour codé « hépatite C chronique » en DA était selon les années 7 à 20 fois plus élevé que le nombre de patients avec un séjour codé « hépatite C chronique » en DP ou DR.

Figure 24 : Evolution du nombre de séjours et de de personnes hospitalisées en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite C chronique, France entière, 2009-2017



MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique ; DP : diagnostic principal ; DR : diagnostic relié ; DA : diagnostic associé
Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Patients hospitalisés avec un diagnostic principal d'hépatite C chronique

Pour environ trois quarts des séjours selon les années, la durée d'hospitalisation était de 0 ou 1 jour (Figure 40 de l'Annexe 4). Une majorité de séjours (de 57% à 83% selon les années) avaient au moins un acte médical renseigné. Parmi les séjours avec au moins un acte médical renseigné, 36 à 54% comportaient une PBH ou une élastographie impulsionnelle et 39 à 50% une échographie hépatique ou abdominale (Figure 41 de l'Annexe 4).

Patients hospitalisés avec un diagnostic relié d'hépatite C chronique

Parmi les séjours des patients hospitalisés avec un diagnostic relié d'hépatite C chronique, le DP était un examen de contrôle dans plus de 80% des cas quelle que soit l'année. Dans 88 à 98% des cas selon les années, la durée du séjour était de 0 jour (Figure 40 de l'Annexe 4). Entre 41 et 52% des séjours selon les années avaient au moins un acte médical renseigné. Parmi eux, 7 à 40%, selon les années, comportaient une PBH ou une élastographie impulsionnelle et 64 à 73% une échographie hépatique ou abdominale (Figure 41 de l'Annexe 4).

Patients hospitalisés avec un diagnostic associé d'hépatite C chronique

Moins de 40% des personnes hospitalisées avec un diagnostic associé d'hépatite C chronique avait une durée de séjour de 0 à 1 jour, tandis que plus du tiers d'entre elles ont été hospitalisées plus de 5 jours (Figure 40 de l'Annexe 4). Les diagnostics principaux les plus fréquents des séjours hospitaliers de 2011 et 2016 sont listés dans le Tableau 27 et le Tableau 28 de l'Annexe 4. Une partie d'entre eux pourraient être liés à des complications d'une hépatite C chronique en cours ou guérie.

Les groupes de travail du ReDSiam et de la Cnam ont souligné le manque de fiabilité des diagnostics codés en DA, certains établissements pouvant, dans une logique financière, coder un nombre élevé de pathologies correspondant plutôt à des antécédents médicaux et n'entraînant pas de majoration de l'effort de soins au cours du séjour hospitalier.

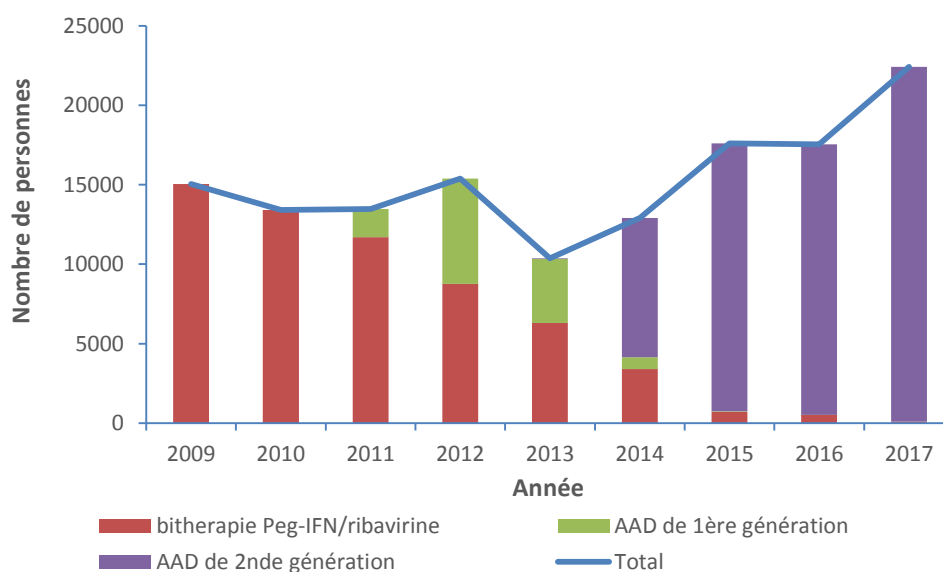
Au total, les résultats de ces analyses et des discussions des groupes de travail plaident pour utiliser pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique :

- les séjours hospitaliers codés « hépatite C chronique » en diagnostic principal ou relié de l'année considérée ;*
- les séjours codés « hépatite C chronique » en diagnostic associé de l'année considérée en association avec une (d') autre(s) composante(s).*

Traitement

Le nombre de personnes ayant au moins un remboursement de traitement anti-VHC a diminué entre 2009 et 2010, puis augmenté en 2011 et 2012 au moment de la mise à disposition des AAD de 1^{ère} génération avant de chuter en 2013 (Figure 25). Dès la disponibilité des AAD de 2^{nde} génération en 2014, ce nombre a de nouveau augmenté entre 2013 et 2015, puis a stagné entre 2015 et 2016 avant une nouvelle hausse entre 2016 et 2017.

Figure 25 : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de traitement anti-VHC au cours de l'année selon le type de traitement, France entière, 2009-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Les discussions au sein des différents groupes de travail ont essentiellement concerné un défaut de codage des AAD de 2^{nde} génération par certaines pharmacies hospitalières entre 2014 et 2016, notamment au moment du passage entre les statuts d'ATU et d'AMM des différentes molécules.

Du fait de la spécificité de ces différents traitements antiviraux vis-à-vis de l'hépatite C, ceux-ci pouvaient être utilisés isolément pour repérer les patients pris en charge pour une hépatite C chronique.

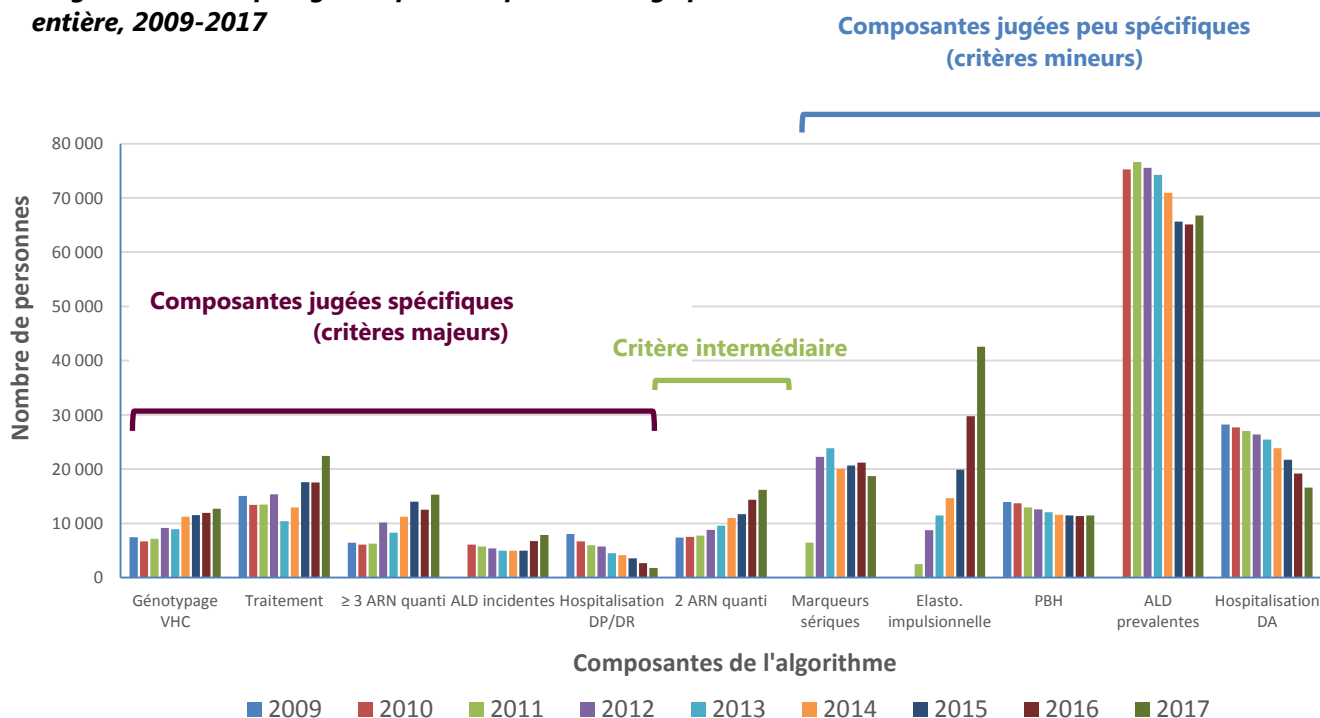
3.2 Comparaison des différentes composantes de l'algorithme

Au total, les effectifs des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme variaient de façon très importante (Figure 26). Les effectifs très élevés pour les ALD prévalentes et les hospitalisations codées « hépatite C chronique » en DA par rapport à ceux des autres

composantes étaient un argument supplémentaire en faveur d'un défaut de spécificité vis-à-vis de l'hépatite C chronique, ces composantes incluant vraisemblablement des personnes avec une hépatite guérie.

L'évolution, au cours de la période d'étude, des effectifs des personnes identifiées par les composantes dont la spécificité a été jugée comme très satisfaisante par les groupes de travail (génotypage VHC, traitement, ≥ 3 PCR quantitatives, ALD incidentes) ou intermédiaire (2 PCR quantitatives), était assez similaire avec une tendance globale à l'augmentation, avec pour certaines une diminution en milieu de période, probablement en lien avec l'évolution des traitements. Seule l'hospitalisation avec « hépatite C chronique codée » en DP ou en DR montrait une nette diminution, pouvant être en lien avec une diminution du nombre de personnes présentant des complications d'une hépatite C acquise plusieurs décennies auparavant, mais aussi à une évolution des pratiques de prise en charge (diminution du recours à la PBH notamment).

Figure 26 : Evolution des effectifs des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2009-2017



ALD : Affection longue durée ; DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié ; PBH : Ponction-biopsie hépatique ; DA : Diagnostic associé

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

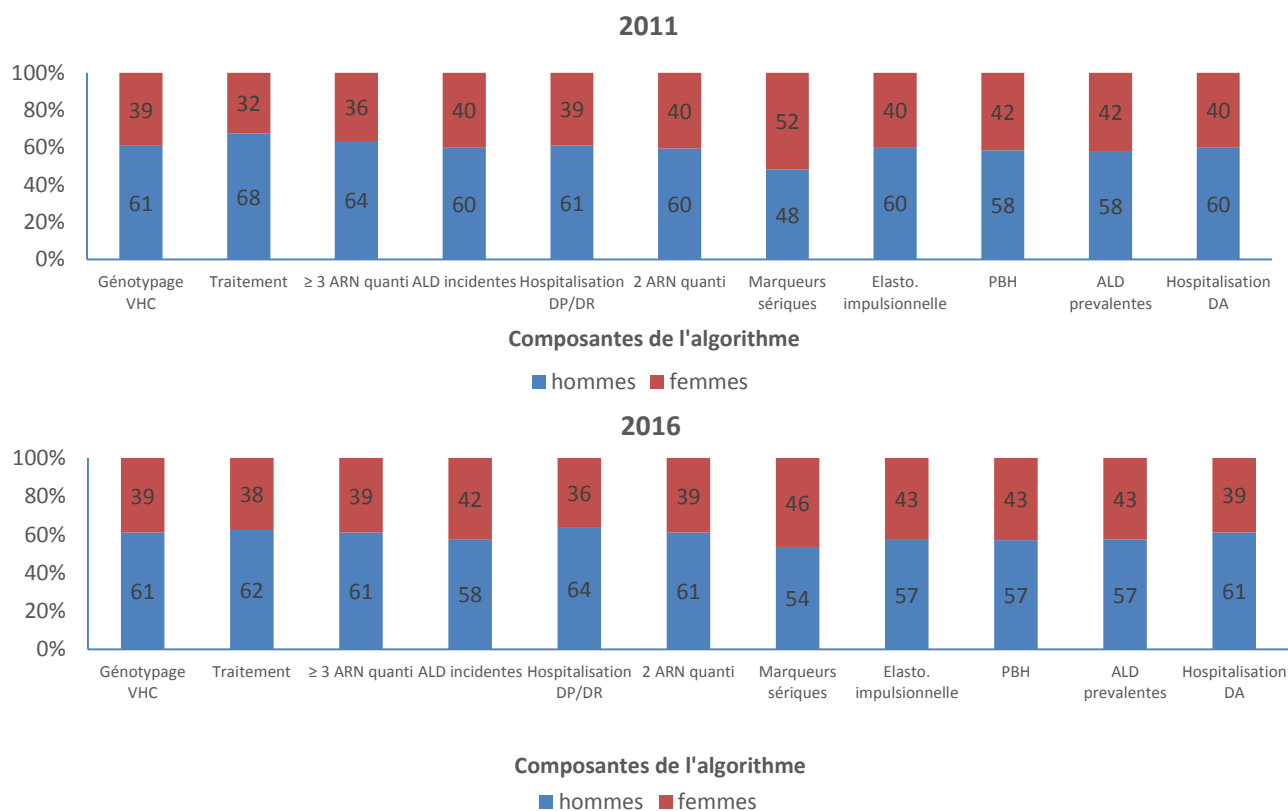
Concernant les composantes jugées peu spécifiques, une baisse était également observée pour les hospitalisations codées « hépatite C chronique » en DA et les ALD prévalentes. L'évolution des effectifs pour les personnes ayant un remboursement de méthode d'évaluation de la fibrose était d'interprétation plus complexe dans le contexte d'une utilisation dépassant probablement

largement du cadre de l'hépatite C chronique.

Les distributions selon le sexe et la classe d'âge des personnes identifiées par les différentes composantes ont été étudiées même si ces critères n'entraient pas en ligne de compte dans l'algorithme.

La quasi-totalité des composantes retrouvait une majorité d'hommes en 2011 et en 2016 (Figure 27). Les proportions d'hommes étaient un peu plus faibles pour les composantes jugées moins spécifiques, notamment pour les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique.

Figure 27 : Distribution du sexe des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2011 et 2016

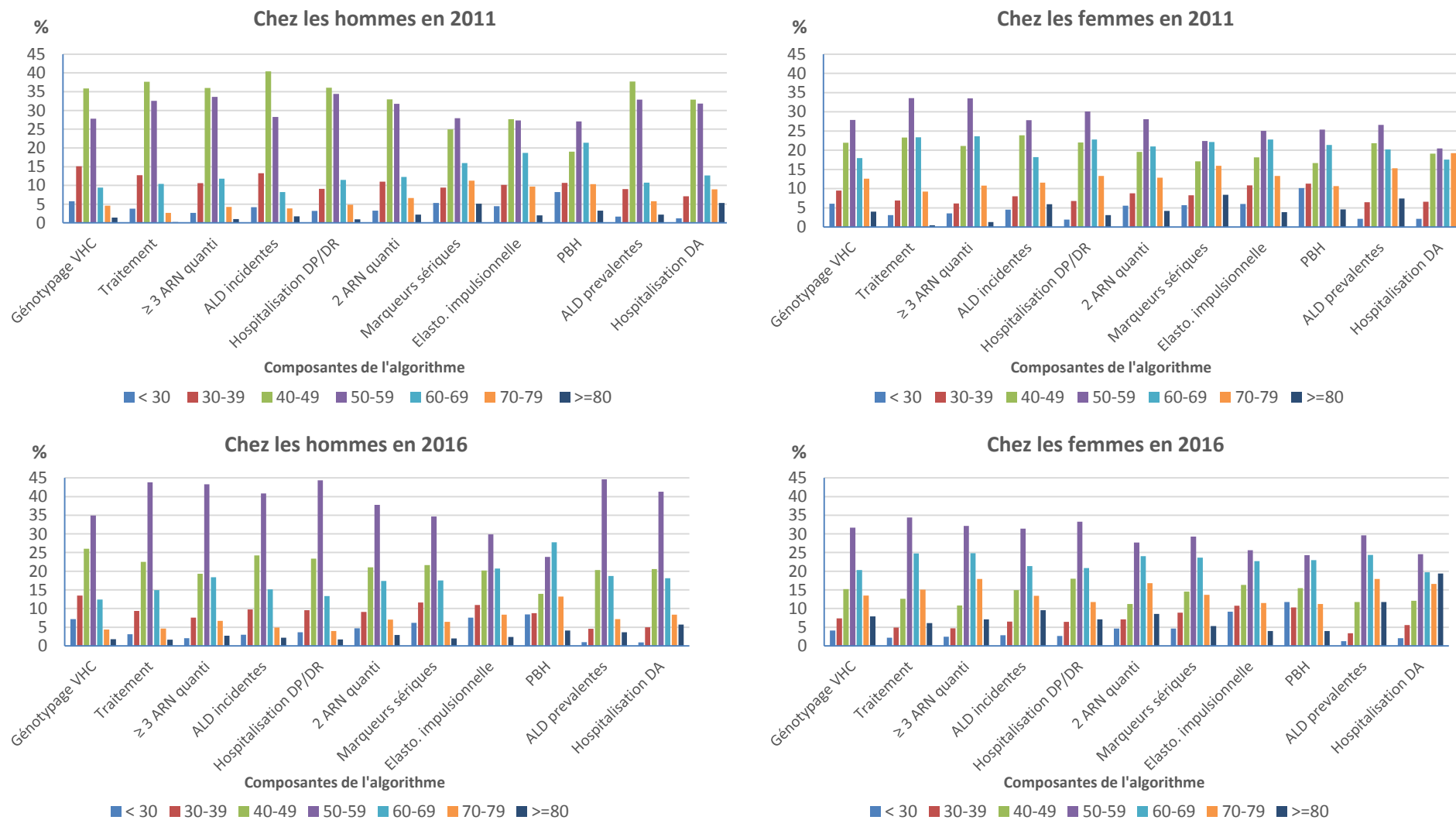


ALD : Affection longue durée ; DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié ; PBH : Ponction-biopsie hépatique ; DA : Diagnostic associé

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Les distributions d'âge selon le sexe en 2011 et 2016 allaient dans le même sens que les précédents résultats avec des distributions assez homogènes pour les composantes jugées spécifiques de la prise en charge de l'hépatite C chronique (Figure 28). Les distributions d'âge des composantes peu spécifiques montraient une représentation plus importante des classes d'âge les plus élevées.

Figure 28 : Distribution de l'âge selon le sexe des personnes identifiées par les différentes composantes de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2011 et 2016



3.3 Principaux résultats des algorithmes intermédiaires

Les principaux résultats du premier algorithme (Tableau 14) ont mis en évidence un nombre particulièrement élevé de patients identifiés, autour de 115 000 selon les années. Ils ont également montré qu'environ 60% d'entre eux étaient identifiés uniquement par l'ALD prévalente (45% environ) ou l'hospitalisation avec l'hépatite C chronique codée en DP, DR ou DA (15% environ). Aucune consommation de soins possiblement en lien avec une hépatite C chronique (absence de remboursement de PCR, de génotypage VHC, d'évaluation de la fibrose hépatique et de traitement anti-VHC) n'était retrouvée pour plus de 70% des personnes identifiées uniquement par l'ALD et pour plus de 60% de celles identifiées uniquement par l'hospitalisation. Ces résultats confirmaient le manque de spécificité de ces deux composantes.

Trois autres algorithmes (Tableau 29, Tableau 30 et Tableau 31 de l'Annexe 4) ont ensuite été élaborés et leurs données extraites du SNDS, analysées et discutées avant l'algorithme final. Pour rappel, l'objectif était de parvenir à repérer de façon spécifique les patients pris en charge pour une hépatite chronique C tout en restant exhaustif par rapport aux différents éléments de la prise en charge d'une hépatite C chronique. Par exemple, il nous semblait important d'inclure les méthodes d'évaluation de la fibrose (examens complémentaires essentiels dans la prise en charge d'une hépatite C chronique) tout en améliorant leur spécificité par un couplage avec une ou plusieurs autre(s) composante(s).

Dans le cadre du groupe de travail de la Cnam, il a été proposé de hiérarchiser les composantes en fonction de leur spécificité et de les classer en critères majeurs, suffisamment spécifiques pour être pris en compte de façon isolée, et en critères mineurs, nécessitant d'être combinés entre eux pour améliorer leur spécificité. Différentes modalités de combinaison des critères mineurs ont été testées avec les derniers algorithmes.

3.4 Algorithme final

L'algorithme final est présenté dans le Tableau 15.

Le remboursement de deux PCR quantitatives ARN VHC au cours de l'année, jugé plus spécifique que les critères mineurs, avait une place intermédiaire entre les critères majeurs et mineurs.

Tableau 15 : Algorithme final utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique

Composantes	Définitions
<u>AU MOINS UN CRITERE MAJEUR PARMIS :</u>	
Génotypage VHC	≥ 1 remboursement de génotypage du VHC au cours de l'année
Traitement anti-VHC	≥ 1 remboursement de Peg-IFN ET ribavirine (avec au moins une date commune de délivrance) ou d'AAD de 1 ^{ère} ou 2 ^{nde} génération au cours de l'année
PCR ARN VHC	≥ 3 remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
Hospitalisation DP/DR	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique » en diagnostic principal ou relié au cours de l'année
ALD n°6 incidente	Patients nouvellement en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année*
<u>OU</u>	
PCR ARN VHC	2 remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
<u>ET AU MOINS UN CRITERE MINEUR PARMIS :</u>	
Evaluation de la fibrose hépatique	≥ 1 remboursement d'une évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'année par : recherche des marqueurs sériques, élastographie impulsionnelle ou PBH
ALD n°6 prévalente (non incidente)	Patients en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année**
Hospitalisation DA	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique » en diagnostic associé au cours de l'année

MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique, DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié, DA : Diagnostic associé ; ALD : Affection de longue durée.

*Date de début d'ALD dans l'année

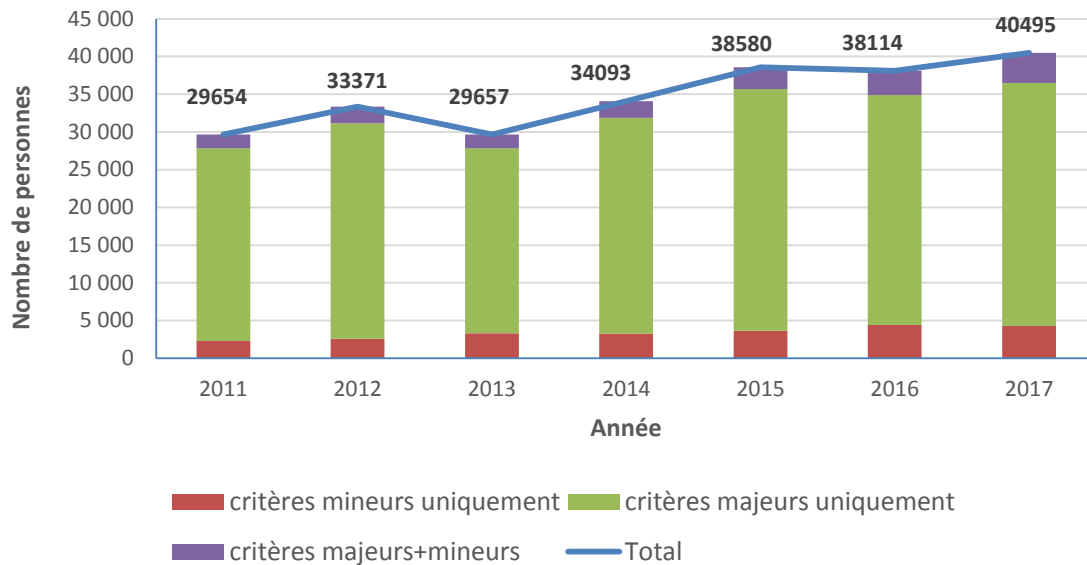
** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues

L'algorithme final a identifié entre 30 000 et 40 000 personnes selon les années, avec une tendance à la hausse entre 2011 (n=29 654) et 2016 (n=38 114)¹, à l'exception de l'année 2013, marquée par une baisse (Figure 29). La grande majorité des personnes étaient identifiées uniquement par un ou plusieurs critères majeurs (80 à 86% selon les années). Seules 8 à 12% étaient repérées uniquement par deux remboursements de PCR et au moins un critère mineur.

Parmi les personnes identifiées par l'algorithme final, près de la moitié, en 2011 comme en 2016, avaient eu au moins un remboursement de traitement antiviral au cours de l'année (Figure 30).

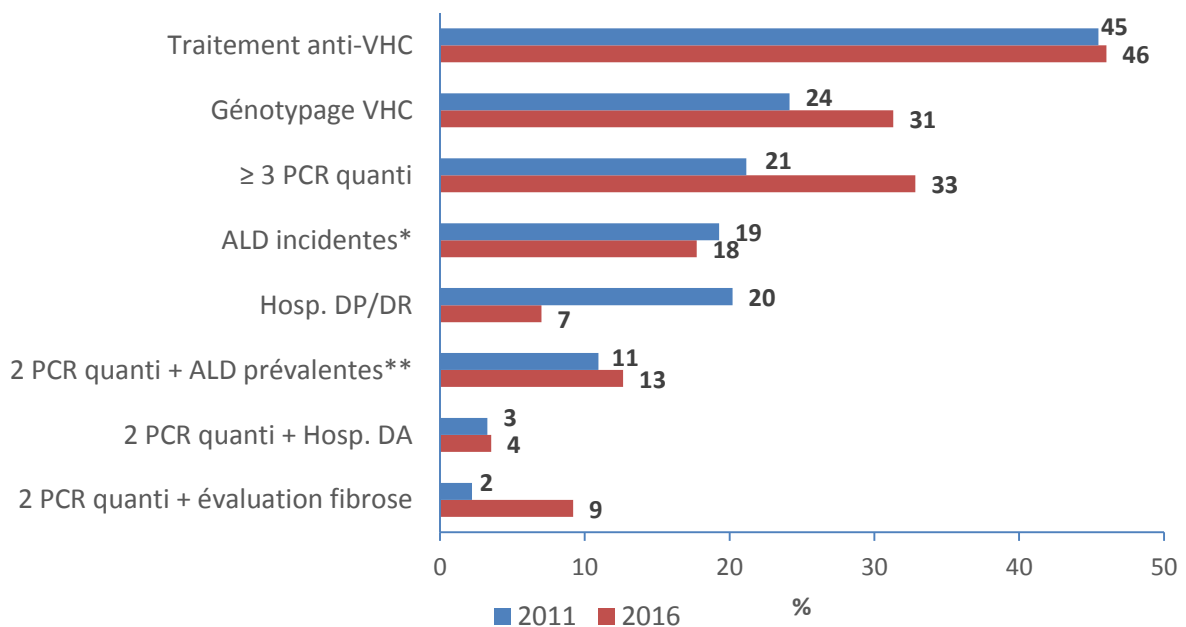
¹ Années de la cascade.

Figure 29 : Evolution du nombre de personnes identifiées par l'algorithme final de repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique selon les différents types de critères, France entière, 2011-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 30 : Fréquences des différentes composantes parmi les personnes identifiées par l'algorithme final de repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique, France entière, 2011 et 2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Note : les différentes composantes n'étant pas mutuellement exclusives, le total des pourcentages pour une année donnée est supérieur à 100%.

DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié, DA : Diagnostic associé

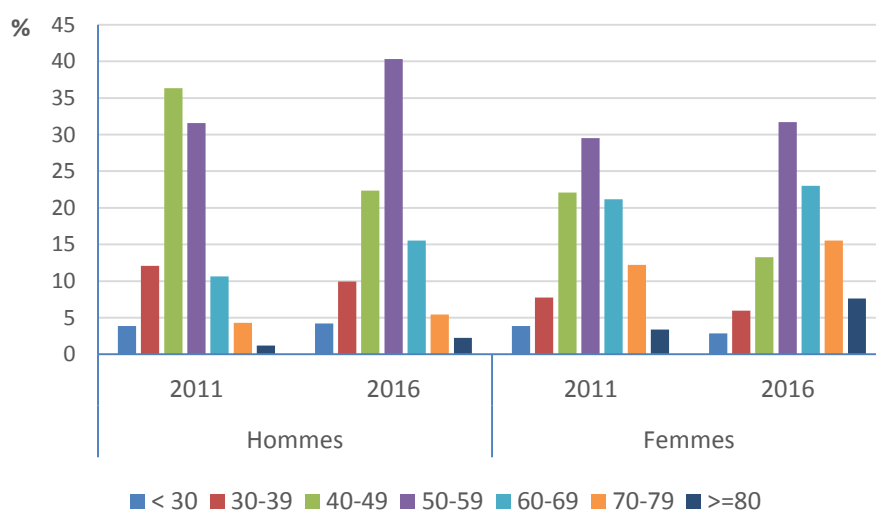
* ALD incidentes : date de début d'ALD dans l'année

** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues

Les proportions de personnes ayant eu au moins un remboursement de génotypage VHC ou au moins trois remboursements de PCR dans l'année ont augmenté entre 2011 et 2016, atteignant respectivement 31 et 33% en 2016. Près d'une personne sur cinq, en 2011 comme en 2016, était nouvellement bénéficiaire de l'ALD n°6 pour hépatite C chronique. La proportion de personnes hospitalisées avec un DP ou un DR d'hépatite C chronique était divisée par près de 3 entre 2011 et 2016. Parmi les critères mineurs, le plus fréquent était l'association de 2 PCR quantitatives ARN VHC et le fait de bénéficier d'une ALD, concernant un peu plus d'une personne sur dix. Les distributions des différentes combinaisons de composantes ayant permis l'identification des personnes à partir de l'algorithme final en 2011 et 2016 sont présentées sur la Figure 42 de l'Annexe 4.

Parmi les personnes identifiées par l'algorithme final, 62% et 61% étaient des hommes en 2011 et 2016 respectivement. Environ deux-tiers des hommes avaient entre 40 et 59 ans et près de sept femmes sur dix avaient entre 40 et 69 ans (Figure 31). Les personnes identifiées en 2016 étaient plus âgées qu'en 2011, l'âge médian étant de 53 ans chez les hommes (vs. 49 ans en 2011) et de 58 ans chez les femmes (vs. 55 ans en 2011).

Figure 31 : Distribution de l'âge selon le sexe des personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final, France entière, 2011 et 2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Seules 7% des personnes identifiées en 2011 et 2016 étaient communes.

3.5 Algorithme alternatif

Afin de disposer d'une estimation haute, l'algorithme alternatif, plus sensible, a pris en compte comme critère majeur le remboursement d'au moins deux PCR quantitatives au cours de l'année

(Tableau 16). Il s'agissait en effet du paramètre ayant fait l'objet de nombreuses discussions et pouvant avoir un impact important sur l'effectif des personnes identifiées par l'algorithme.

Tableau 16 : Algorithme alternatif (plus sensible)

Composantes	Définitions
<u>AU MOINS UN CRITERE MAJEUR PARMIS :</u>	
Génotypage VHC	≥ 1 remboursement de génotypage du VHC au cours de l'année
Traitement anti-VHC	≥ 1 remboursement de Peg-IFN ET ribavirine (avec au moins une date commune de délivrance) ou d'AAD de 1 ^{ère} ou 2 ^{nde} génération au cours de l'année
PCR ARN VHC	≥ 2 remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
Hospitalisation DP/DR	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique » en diagnostic principal ou relié au cours de l'année
ALD n°6 incidente	Patients nouvellement en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année*
<u>OU</u>	
PCR ARN VHC	1 remboursement de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
<u>ET AU MOINS DEUX CRITERES MINEURS PARMIS :</u>	
Evaluation de la fibrose hépatique	≥ 1 remboursement d'une évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'année par : recherche des marqueurs sériques, élastographie impulsionnelle ou PBH
ALD n°6 prévalente (non incidente)	Patients en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année**
Hospitalisation DA	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique » en diagnostic associé au cours de l'année

MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique, DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié, DA : Diagnostic associé ; ALD : Affection de longue durée.

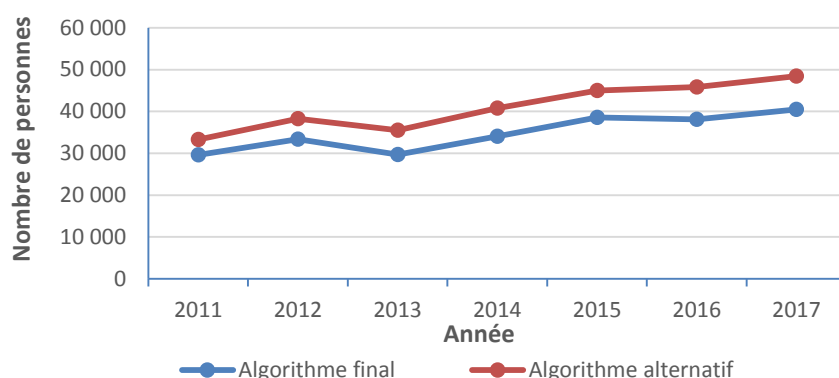
*Date de début d'ALD dans l'année

** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues

L'algorithme alternatif a permis d'identifier entre 12 et 20% de personnes en plus, selon les années, avec une évolution entre 2011 et 2016¹ globalement parallèle à celle observée pour l'algorithme final, malgré un écart tendant à s'accroître au cours de la période (Figure 32). La proportion d'hommes était identique entre les deux algorithmes (62% en 2011 et 61% en 2016). La distribution de l'âge selon le sexe ne variait pas selon l'algorithme en 2011 et 2016 (Figure 33).

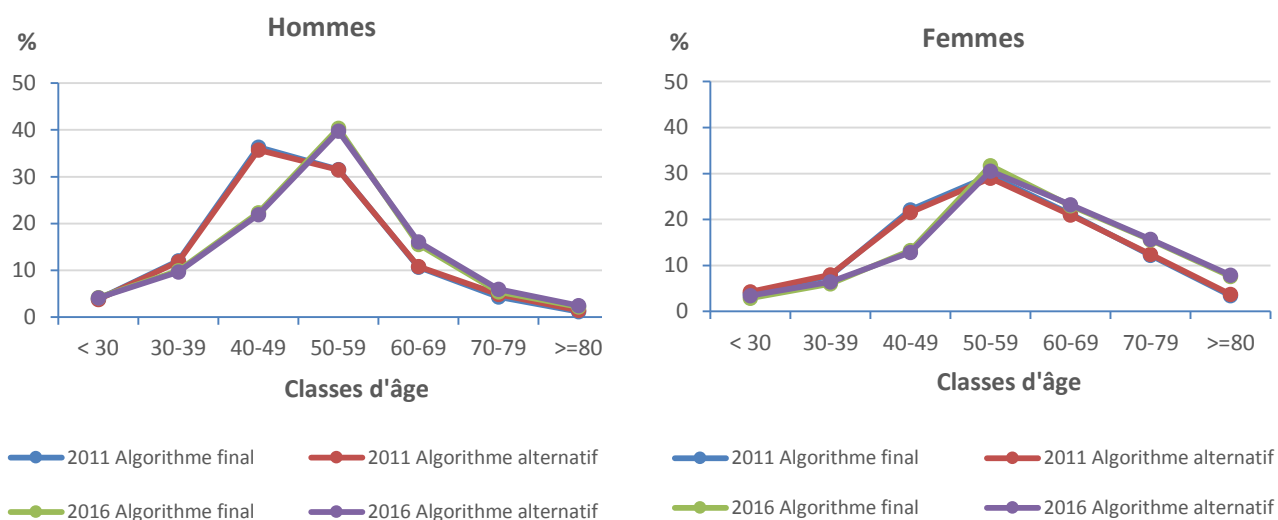
¹ Années de la cascade.

Figure 32 : Evolution du nombre de personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final et l'algorithme alternatif, France entière, 2011-2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 33 : Distribution de l'âge, selon le sexe, des personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final et l'algorithme de l'algorithme alternatif, France entière, 2011 et 2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

La proportion de personnes identifiées uniquement par un ou plusieurs critères majeurs était encore plus élevée que pour l'algorithme final : elle variait de 91 à 94% selon les années (Figure 43 de l'Annexe 4, à comparer avec la Figure 29). Parmi les personnes identifiées par l'algorithme alternatif, 42% en 2011 et 59% en 2016 avaient eu au moins deux remboursements de PCR quantitatives ARN VHC au cours de l'année, 41 et 38% respectivement avaient eu au moins un remboursement de traitement antiviral et environ un quart au moins un remboursement de génotypage VHC (Figure 44 de l'Annexe 4, à comparer avec la Figure 30). Les distributions des

différentes combinaisons de composantes ayant permis l'identification des personnes à partir de l'algorithme alternatif en 2011 et 2016 montraient que la plus fréquente était le remboursement de deux PCR quantitatives ARN VHC qui représentait 18% et 27% des personnes identifiées en 2011 et 2016 respectivement (Figure 45 de l'Annexe 4).

3.6 Estimation du nombre de personnes prises en charge pour la cascade

Les effectifs des personnes identifiées, en 2011 et 2016, par l'algorithme final et l'algorithme alternatif, âgées de 18 à 75 ans ou de 18 à 80 ans, et vivant en France métropolitaine, sont présentés dans le Tableau 17. Les effectifs pour les 18-80 ans étaient 3 à 5% plus élevés que ceux des 18-75 ans. Par rapport à l'algorithme final, l'algorithme alternatif identifiait 12% de personnes en plus en 2011 et 20% en 2016 quelle que soit la classe d'âge considérée.

Tableau 17 : Nombres de personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme final et l'algorithme alternatif (plus sensible), âgées de 18-75 ans ou de 18-80 ans et vivant en France métropolitaine, 2011 et 2016

Année	Classe d'âge	Algorithme final	Algorithme alternatif
2011	18-75 ans	27 317	30 483
	18-80 ans	28 026	31 371
2016	18-75 ans	34 345	41 095
	18-80 ans	35 806	42 950

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

4. Discussion

Ce travail a permis de fournir, pour la première fois, en France, des estimations du nombre de personnes prises en charge pour une hépatite C chronique. En France métropolitaine, en 2011, environ 28 000 personnes âgées de 18-75 ou 18-80 ans étaient identifiées comme ayant eu au moins un recours aux soins pour une hépatite C chronique au cours de l'année, cette estimation atteignant 31 000 avec l'algorithme alternatif, plus sensible. Pour l'année 2016, environ 35 000 personnes étaient identifiées comme prises en charge au cours de l'année pour une hépatite C chronique par l'algorithme final. Avec l'algorithme alternatif, cette estimation était comprise entre 41 000 et 43 000 selon la classe d'âge considérée. Avec une majorité d'hommes et un âge médian, selon les années, autour de 50 ans chez les hommes et de 55-60 ans chez les femmes, le profil démographique est cohérent avec les données issues de services cliniques [72, 246, 252].

Ces estimations constituent très certainement une fourchette basse du nombre de personnes prises en charge pour une hépatite C chronique en France pour plusieurs raisons liées notamment à l'objectif de construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique.

En effet, la contrainte majeure de ce travail résidait dans le fait d'identifier de façon spécifique, parmi les personnes prises en charge, les personnes ayant une hépatite C chronique et de ne pas inclure à tort des personnes ayant un antécédent d'hépatite C chronique guérie. Cela était d'autant plus important que le nombre de personnes avec une hépatite C guérie est probablement élevé en raison des nombreuses contaminations anciennes par usage de drogues injectables ou par transfusion sanguine, de l'évolution de l'hépatite C sur plusieurs décennies et du nombre élevé de personnes traitées et guéries. Ainsi, entre 2014 et 2017, près de 60 000 personnes auraient initié un traitement par AAD, soit un nombre estimé de 53 000 personnes guéries [274]. Avant cette période, le nombre annuel estimé d'initiations de traitement par bithérapie ou trithérapie était déjà élevé (compris entre 8 000 et 13 000 entre 2007 et 2013 [275]), mais le nombre de personnes guéries sous traitement est plus difficile à évaluer du fait des interruptions fréquentes de traitement et de l'efficacité modérée de la bithérapie. Cependant, le nombre cumulé de personnes guéries sous traitement entre la fin des années 1990 et 2013 est probablement assez important. Cette contrainte forte a conduit à choisir des composantes très spécifiques vis-à-vis de l'hépatite C chronique, et par conséquent à élaborer un algorithme très conservateur. Les effectifs très élevés (de l'ordre de 115 000 personnes) retrouvés avec le premier algorithme très peu spécifique soulignent bien l'impact du choix de l'algorithme sur les résultats.

Par ailleurs, l'approche transversale choisie pour la construction de la cascade a conduit à cibler uniquement les patients ayant eu un recours aux soins au cours de l'année considérée. Cela garantissait en outre de ne pas inclure à tort des patients pris en charge au cours d'une période antérieure et guéris depuis, ce cas de figure devenant de plus en plus fréquent avec la disponibilité des AAD très efficaces. A contrario, le risque avec cette approche transversale était de ne pas inclure des personnes ayant une hépatite C chronique suivies de façon intermittente, telles des personnes désociabilisées (UD notamment) ou des personnes ayant été contaminées, plusieurs décennies auparavant, par transfusion sanguine ou par des soins invasifs et non guéries. Un afflux récent de cette dernière catégorie de personnes dans les centres experts afin de bénéficier des AAD est d'ailleurs rapporté par certains hépatologues de centres experts et des médecins généralistes. Ceux-ci évoquent un suivi « a minima » par les médecins traitants assez fréquent pour des personnes âgées ayant initialement un niveau de fibrose peu avancé, ce d'autant que les recommandations de suivi des patients atteints d'hépatite C chronique, en dehors du traitement

étaient assez peu claires avant l'accès universel aux AAD. Le très faible recoupement des personnes identifiées en 2011 et 2016 (7%) confirme le caractère probablement intermittent de la prise en charge d'une majorité de patients. Il s'explique également probablement par un nombre élevé de patients guéris entre ces deux années.

L'algorithme alternatif, moins spécifique, a permis d'identifier un nombre relativement limité de patients supplémentaires (12% en 2011, 20% en 2016) grâce à la prise en compte des patients ayant eu deux remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année (en tant que critère majeur). Les analyses complémentaires n'ont pas permis de documenter de façon claire la probabilité que ces personnes aient une hépatite C chronique du fait du manque d'informations disponibles dans le SNDS et de la complexité de ces données. La proportion importante et croissante de personnes identifiées uniquement par deux remboursements de PCR, atteignant 27% en 2016, a conforté la décision de n'utiliser cet algorithme que dans le cadre de l'algorithme alternatif. Afin de « compenser » cette contrainte en termes de spécificité vis-à-vis de l'hépatite C chronique, il a été décidé d'être le plus exhaustif possible quant aux données utilisées. Ainsi, par exemple, les tables du PMSI ont été analysées pour les actes de biologie et de traitement, permettant d'identifier des patients supplémentaires par rapport à l'extraction des données de remboursement de l'Assurance Maladie uniquement. De la même façon, les données de tous les régimes disponibles une année donnée ont été utilisées. Cela a ainsi conduit à utiliser pour 2016 un plus grand nombre d'informations (tables, régimes, complétude des informations) qu'en 2011, l'objectif d'estimation ponctuelle primant sur le suivi des tendances dans le cadre de ce travail. Si ces différences ont possiblement eu un impact (non quantifié) sur l'augmentation observée du nombre de personnes identifiées comme prises en charge entre 2011 et 2016 (+26%), celle-ci est probablement en grande partie liée à la disponibilité des AAD de 2^{nde} génération (comme en témoigne l'augmentation plus importante depuis 2014). En outre, les composantes de l'algorithme ont été choisies afin de prendre en compte différentes étapes du parcours de soins du bilan initial au traitement. Par exemple, il était important de prendre en compte l'évaluation de la fibrose hépatique, acte faisant partie du bilan initial, du suivi et du bilan pré-thérapeutique malgré l'absence de spécificité de cet examen seul vis-à-vis de l'hépatite C chronique. Ce choix d'un algorithme large par rapport au parcours de soins répondait également à la nécessité de s'adapter à l'évolution importante des pratiques de prise en charge de l'hépatite C chronique (diminution du recours à la PBH au profit des méthodes non invasives, diminution attendue du génotypage au cours des prochaines années du fait des traitements pangénotypiques...).

La construction de cet algorithme complexe était indispensable car le SNDS ne comprend pas actuellement de diagnostics en dehors des ALD et des séjours hospitaliers et pas de résultats d'examens complémentaires. Dans certains pays, notamment en Amérique du Nord ou dans les pays de l'Europe du Nord, certaines BDMA comprennent des diagnostics de consultations et/ou des résultats de tests biologiques parce qu'elles ont été construites ainsi ou bien parce qu'il existe une centralisation des données cliniques et/ou biologiques permettant un appariement facilité avec les données médico-administratives [276-279]. Ainsi, les algorithmes retrouvés dans la littérature pour l'hépatite C [276-278] sont peu superposables à notre travail car : i) ils reposent généralement sur les diagnostics d'hospitalisation et/ou de consultations et/ou sur les résultats de tests biologiques figurant dans les BDMA ; ii) ils visent à identifier les patients diagnostiqués pour une hépatite C et non pas les patients pris en charge pour cette infection ; iii) ils prennent en compte l'ensemble des patients diagnostiqués que l'infection par le VHC soit en cours ou passée. Actuellement, il n'est possible d'apparier le SNDS à d'autres sources que de façon ponctuelle et dans le cadre de procédures souvent longues et complexes. Il peut ainsi être apparié à des données d'enquêtes, comme par exemple la cohorte Constances [280] ou prochainement la cohorte ANRS CO22 Hepather. Des projets d'enrichissement du SNDS avec notamment les données des laboratoires de biologie médicale et les données des cabinets de médecine de ville sont envisagés à moyen terme dans le cadre du health data hub [281].

Si le SNDS est depuis plusieurs années une source de données importante pour la surveillance épidémiologique et la recherche, il reste avant tout un outil dont la finalité est de procéder au remboursement des dépenses de santé. Ainsi, les informations disponibles restent limitées (pas de donnée sur les facteurs de risque notamment) et l'utilisation de ses bases est complexe. En outre, il convient d'être vigilant quant à la qualité des données. Ainsi, comme cela a été décrit précédemment, la fiabilité des données d'ALD et les diagnostics d'hospitalisation, notamment les DA, est discutable. De même, des difficultés de codage des AAD de 2nde génération par certaines pharmacies hospitalières en début de période ont été identifiées. De la même façon, les actes ne donnant pas lieu à un remboursement ne peuvent pas être identifiés. Dans notre cas, cela concerne les actes de biologie réalisés lors d'une hospitalisation, mais aussi une partie de ceux réalisés en ambulatoire dans les établissements hospitaliers publics car seule une proportion (non quantifiée) de ces établissements remonteraient ces données à l'ATIH. En outre, les évaluations de la fibrose hépatique par des méthodes non invasives réalisées avant juin 2011 (date de début du remboursement) ne peuvent pas être repérées alors que ces méthodes sont recommandées par la HAS depuis 2008 [105] et qu'elles ont été largement utilisées avant 2011. Ainsi, une évaluation de

la fibrose par une méthode non invasive était rapportée pour 42% des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C, en 2006, dans les pôles de référence participant à la surveillance nationale [139]. Les Fibroscan® réalisés dans certains CSAPA ou CAARUD ne sont pas non plus repérables dans le SNDS.

Malgré ces limites, le SNDS constitue un outil incontournable pour quantifier et étudier la prise en charge des patients pour un grand nombre de pathologies (sous réserve qu'elles puissent être identifiées de façon spécifique) grâce à sa quasi-exhaustivité. En effet, contrairement à de nombreuses BDMA dans d'autres pays, le SNDS couvre quasiment toute la population française, de la naissance jusqu'au décès, puisqu'il intègre maintenant la quasi-totalité des régimes d'Assurance Maladie [260, 282]. En outre, différents dispositifs existent afin de garantir à tous un accès gratuit à une couverture sociale, telle la Protection universelle maladie qui permet, depuis 2016, une prise en charge de ses frais de santé à titre personnel et de manière continue tout au long de sa vie pour toute personne qui travaille ou réside en France de manière stable et régulière¹ ou encore l'Aide médicale d'état pour les personnes étrangères en situation irrégulière et précaire.

L'élaboration de cet algorithme complexe a reposé sur des avis d'experts et a été guidé par les données. La double compétence clinique et technique s'est avérée indispensable pour mener à bien ce projet. Outre la construction de la cascade, cet algorithme fournit un indicateur sur la prise en charge qui pourra être suivi dans le temps et décliné par région ou département. La proportion de personnes traitées parmi celles identifiées comme prises en charge pourra être croisée avec les variables démographiques (âge, sexe), sociales (CMU, AME, indice de défavorisation sociale) et géographiques présentes dans le SNDS. La validation de cet algorithme constitue une autre perspective à court terme. Les données de la cohorte ANRS-Hepather appariées au SNDS constituent une piste intéressante même si celles-ci ne constituent pas un gold standard en raison de leur manque de représentativité vis-à-vis de l'ensemble des personnes prises en charge pour une hépatite C. L'algorithme pourrait néanmoins être directement testé sur les données SNDS appariées aux données d'Hepather, comme cela a pu être réalisé pour le diabète à partir de la cohorte Constances [257]. La sensibilité pourrait être évaluée par la proportion de patients inclus dans la cohorte pour une hépatite C chronique identifiés par l'algorithme (en tenant compte du dernier statut connu vis-à-vis de l'ARN VHC). La spécificité pourrait être estimée par la proportion de patients inclus dans la cohorte pour une hépatite B ou une hépatite C aiguë ou guérie non identifiés par l'algorithme. A l'inverse, l'algorithme pourrait être utile pour évaluer la représentativité

¹ Couverture maladie universelle avant 2016

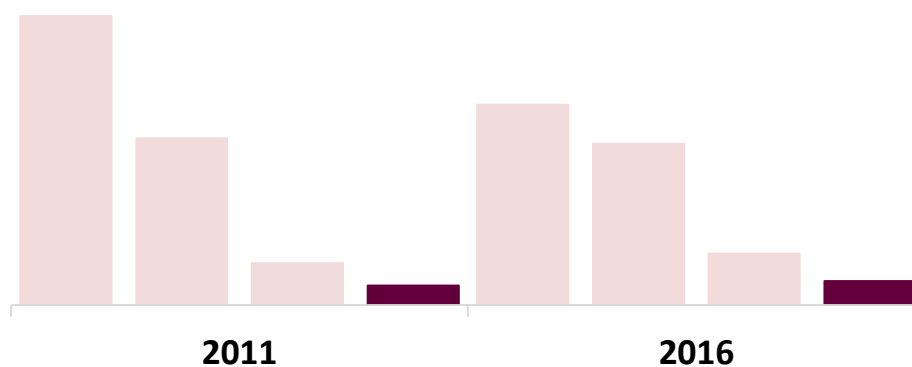
des patients inclus dans la cohorte.

En conclusion, ce long travail a permis de construire un algorithme de repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique dans le SNDS, à partir d'expertises cliniques et techniques et ainsi de contribuer à l'estimation de la cascade de prise en charge. Des perspectives d'analyses complémentaires sont envisagées, notamment afin d'évaluer ses performances.

5. Implication

- Coordination du projet et des différents groupes de travail ;
- Elaboration du premier algorithme ;
- Recherche des différents codes pour l'extraction des données du SNDS ;
- Extractions et analyses des données du SNDS selon les différents algorithmes, avec un appui en data-management pour le premier algorithme ;
- Prise en compte des avis d'experts et des résultats des analyses de données, puis modifications de l'algorithme ;
- Sélection de l'algorithme final et réalisation de l'analyse de sensibilité.

CHAPITRE 5 – ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES EN COURS DE TRAITEMENT POUR UNE HEPATITE C CHRONIQUE EN 2016 ET EN 2011



Brouard C, Boussac-Zarebska M, Silvain C, Durand J, de Lédighen V, Pillonel J, Delarocque-Astagneau E. Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015. *BMC Infect Dis.* 2017;17:784. doi:10.1186/s12879-017-2889-4 (Annexe 8).

1. Introduction

Jusqu'à la disponibilité des AAD de 2nde génération, les nombres de patients traités contre l'hépatite C étaient estimés de manière indirecte. Ces estimations reposaient en effet sur des données agrégées qu'il s'agisse de données de vente des molécules par les laboratoires (par exemple à partir des données du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (Gers) [283]) ou des données agrégées de remboursement par l'Assurance Maladie de médicaments délivrés en pharmacies de ville (Médic'AM [284]). A partir de ces nombres de boîtes par molécules vendues aux grossistes ou remboursées, des estimations de nombre de patients traités étaient réalisées à partir d'hypothèses fortes concernant les doses, les durées de traitement, la proportion de boîtes de ribavirine et d'interféron dédiées au traitement de l'hépatite C et sur la proportion de boîtes effectivement délivrées aux patients (pour les données de vente).

Depuis la disponibilité des AAD de 2nde génération en 2014, plusieurs analyses des données individuelles du SNIIRAM/SNDS ont été réalisées par la Cnam et Santé publique France (SpF), pour estimer le nombre de patients ayant initié un traitement par AAD [117, 168, 274, 275]. Les objectifs de ces travaux étaient d'évaluer le coût de ces traitements et/ou de fournir des indicateurs en termes de nombre de patients guéris pour le suivi de l'élimination de l'hépatite C.

Dans le cadre de la construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique, l'objectif était d'estimer, en 2011 et en 2016, le nombre de personnes en cours de traitement anti-VHC, quel que soit le type de traitement, parmi les personnes de 18-75 ans ou de 18-80 ans vivant en France métropolitaine.

2. Méthodes

La méthode d'extraction a été décrite en détail dans le CHAPITRE 4, notamment sur la Figure 13. Toute personne ayant eu au moins un remboursement pour une délivrance de traitement anti-VHC au cours de l'année était considérée comme en cours de traitement.

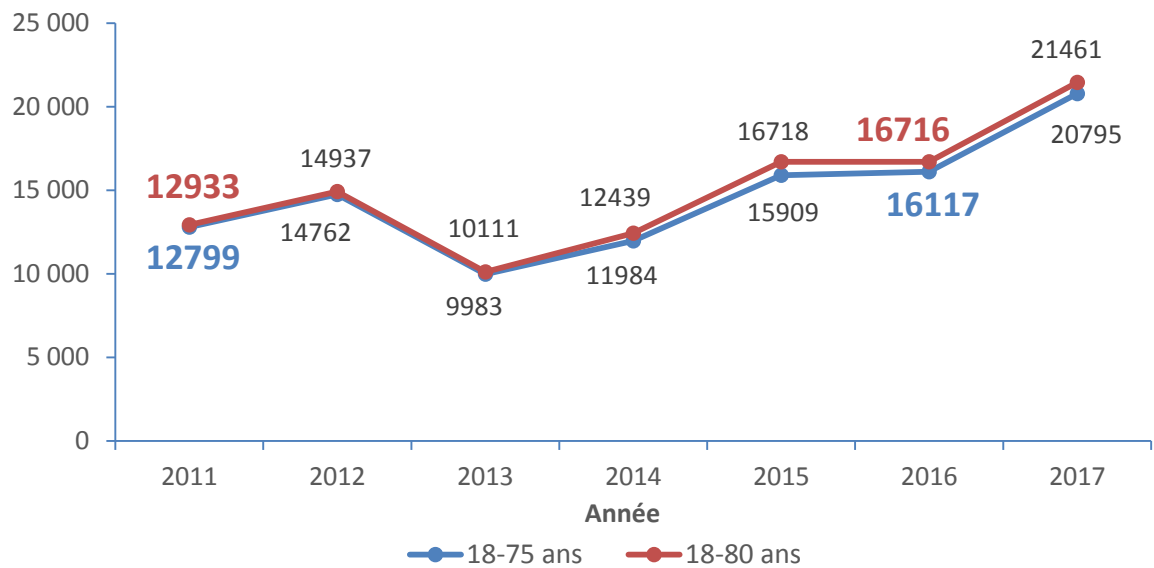
3. Résultats

En 2011, les nombres estimés de personnes, vivant en France métropolitaine, en cours de traitement antiviral étaient de 12 799 pour les 18-75 ans et de 12 933 pour les 18-80 ans. En 2016, ces estimations étaient respectivement de 16 117 et 16 716 respectivement. La Figure 34 montre un

faible écart entre les nombres de personnes âgées de 18-75 ans et de 18-80 ans en cours de traitement, mais tendant à s'accroître depuis 2014.

En 2011, le traitement reçu était la bithérapie ribavirine / Peg-IFN pour 86,6% ou un AAD de 1^{ère} génération pour 13,4%. En 2016, près de 97% des personnes en cours de traitement avaient reçu des AAD de 2^{nde} génération, 3% environ de la bithérapie.

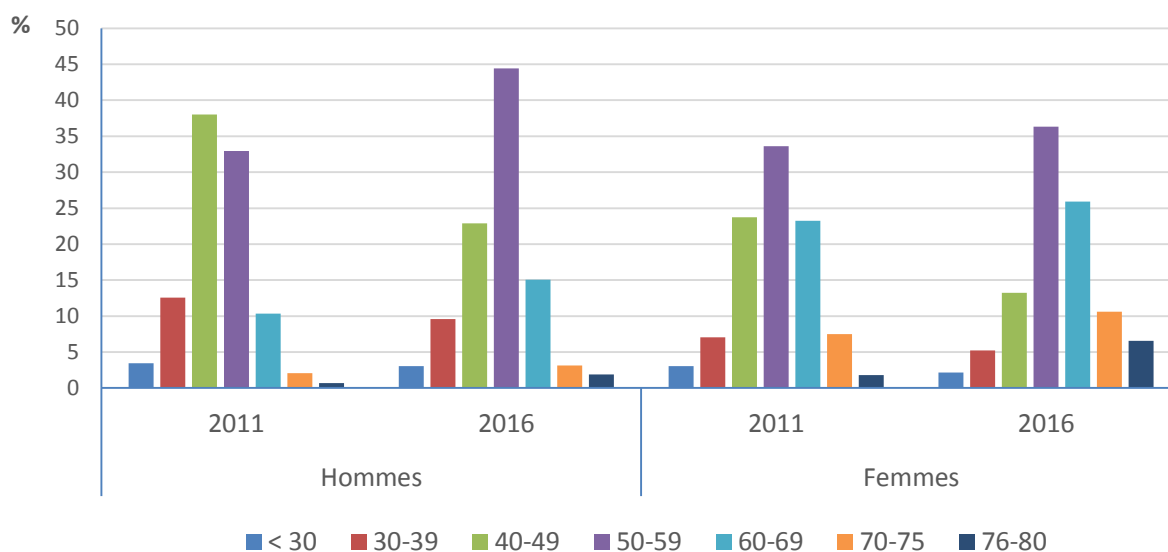
Figure 34 : Evolution du nombre de personnes âgées de 18-75 ans ou de 18-80 ans en cours de traitement anti-VHC, France métropolitaine, 2011-2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Entre 2011 et 2016, la proportion d'hommes parmi les personnes en cours de traitement a diminué, passant de 67,7% à 63,4% parmi les 18-80 ans. L'âge médian a augmenté chez les hommes (de 49 à 52 ans) comme chez les femmes (de 54 à 58 ans). Chez les hommes, la proportion des 40-49 ans a fortement diminué (passant de 38 à 23%) au profit des 50-69 ans (Figure 35). Chez les femmes, la proportion des 40-49 ans a également beaucoup diminué (passant de 24 à 13%) au profit de toutes les classes d'âges supérieures.

Figure 35 : Distribution de l'âge selon le sexe des personnes âgées de 18-80 ans en cours de traitement anti-VHC, France métropolitaine, 2011 et 2016



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

4. Discussion

Les estimations des nombres de personnes vivant en France métropolitaine en cours de traitement anti-VHC montrent une augmentation comprise entre 26 et 29% entre 2011 et 2016 selon la classe d'âge considérée. Cette augmentation est liée aux types de traitement disponible. En 2011, la majorité des personnes traitées recevaient de la bithérapie puisque les AAD de 1^{ère} génération (télaprévir, bocéprévir) n'ont commencé à être disponibles que fin 2010 dans le cadre des ATU de cohorte, puis au 3^{ème} trimestre 2011 avec l'AMM. Il n'est cependant pas exclu que certains patients en cours de trithérapie aient été classés à tort comme recevant de la bithérapie car : i) les analyses ont été réalisées par année (les schémas thérapeutiques des AAD de 1^{ère} génération comprenaient, selon les indications, des phases en début et/ou en fin de traitement avec uniquement de la bithérapie [285]) ; ii) il n'est pas impossible qu'à l'instar des AAD de 2^{nde} génération, des problèmes de codage des IP de 1^{ère} génération soient survenus (aucune information n'est disponible sur ce point). En 2016, presque toutes les personnes en cours de traitement ont bénéficié des AAD de 2^{nde} génération, disponibles depuis 2014. Comme cela a été précédemment montré, ces traitements ont été rapidement et largement utilisés dès 2014 et ont permis d'augmenter le nombre annuel de patients initiant un traitement [117, 168, 275].

La comparaison des nombres de personnes de 18-75 ans et de 18-80 ans en cours de traitement au cours de la période 2011-2017 montre une augmentation du recours au traitement parmi les personnes âgées de 76 à 80 ans, s'expliquant par la meilleure efficacité et surtout la plus grande

tolérance des AAD par rapport à la bithérapie. Cela explique également l'âge plus élevé parmi les personnes traitées en 2016 par rapport à 2011, outre le vieillissement des personnes ayant une hépatite C chronique.

Grâce à sa couverture presque totale de la population française et à ses données individuelles, le SNDS constitue une excellente source de données pour quantifier les personnes ayant initié ou en cours de traitement anti-VHC de manière directe. Rares sont les BDMA couvrant l'ensemble de la population d'un état ou d'une province, à l'instar de la Colombie britannique où les données de l'ensemble des cas diagnostiqués pour une hépatite B, C, le VIH ou la tuberculose depuis 1990 sont appariées aux données des consultations médicales, des hospitalisations, des prescriptions médicamenteuses et des décès [286]. Ainsi, de nombreux travaux internationaux sur les traitements anti-VHC reposent sur des données agrégées de vente de médicaments [150, 287] ou sur des indicateurs très indirects, comme dans une cascade anglaise qui utilise la répétition de PCR ARN VHC dans une certaine période pour identifier l'occurrence d'un traitement antiviral [185].

Le SNDS a permis de montrer qu'avec 59 000 personnes ayant initié un traitement par AAD de 2^{de} génération entre 2014 et 2017, l'objectif de 120 000 personnes traitées entre 2014 et fin 2022, fixé dans le Plan national de gestion du risque et d'efficacité du système de soins 2018-2019 [288] en lien avec le programme national de santé publique « priorité prévention » 2018-2022 [160], était à moitié atteint [274]. Le SNDS permet en outre de décrire les caractéristiques démographiques et géographiques des personnes traitées [117, 275]. L'analyse des données sur le traitement anti-VHC est possible grâce à la spécificité des molécules ou des associations de molécules (ribavirine et Peg-IFN) vis-à-vis de l'hépatite C. En outre, les données du SNDS concernent à la fois les remboursements de médicaments délivrés en officines de ville et en pharmacies hospitalières, contrairement aux données agrégées de l'Assurance Maladie qui ne concernaient que les pharmacies de ville [284]. Ces données permettront ainsi de documenter l'impact de la délivrance des AAD en officines de ville, effective depuis mars 2018, mais aussi de l'ouverture, en mai 2019, de la prescriptions de deux AAD pangénotypiques (Epclusa® et Maviret®) à l'ensemble des médecins dans le cadre du parcours de soins simplifié [120-122].

Les limites de ces données sont : i) le nombre limité d'informations disponibles (stade clinique, expositions à risque, résultats des tests biologiques permettant d'évaluer la guérison virologique) ; ii) le fait que le remboursement d'un traitement pour un patient ne présume pas de son observance ; iii) le fait qu'il ne soit pas possible de distinguer les patients traités pour une hépatite

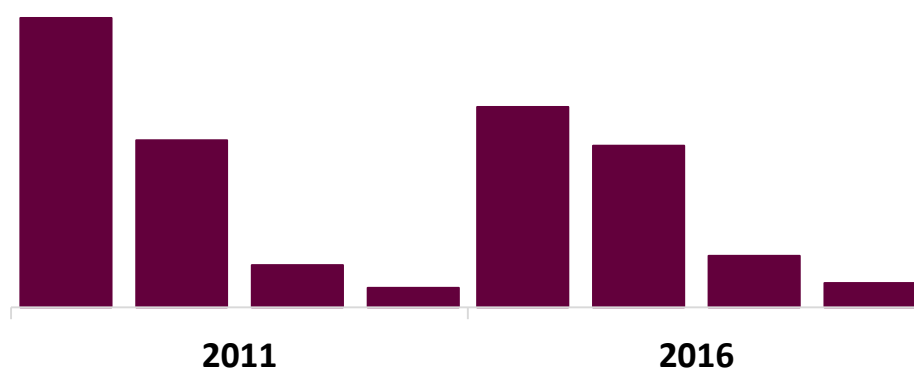
chronique de ceux traités pour une hépatite aiguë (il est fait hypothèse que ces derniers sont actuellement très minoritaires par rapport aux premiers) ; iv) le fait que certains patients traités par des AAD, notamment ceux de 2^{nde} génération aient pu ne pas être identifiés : patients traités dans le cadre d'essais thérapeutiques (traitement fourni gratuitement par les laboratoires), patients en ATU nominative (pour lesquels il existe bien un remboursement mais sans détail sur la (les) molécule(s) [289]) ou difficultés de codage des AAD par certaines pharmacies hospitalières entre 2014 et 2016. Afin de pallier à ce problème dans le cadre de ses estimations du nombre de patients ayant initié un traitement par AAD, la Cnam a utilisé des fourchettes de prix en cas de code UCD manquants [117, 168]. En raison de l'absence de données précises sur les coûts des différentes molécules et leurs évolutions et pour ne pas risquer d'inclure à tort d'autres médicaments coûteux, seuls les codes UCD ont été utilisés dans notre analyse, entraînant un possible sous-repérage des patients traités par AAD entre 2014 et 2016.

Malgré ces quelques limites, le SNDS constitue un outil particulièrement performant pour suivre le nombre et les principales caractéristiques des patients traités, permettant ainsi d'évaluer l'impact des politiques publiques (telles l'ouverture de la délivrance des AAD aux pharmacies de ville ou de la prescription de deux AAD à l'ensemble des médecins) et de contribuer au suivi de l'élimination de l'hépatite C.

5. Implication

- Coordination du projet et des différents groupes de travail ;
- Recherche des différents codes pour l'extraction des données du SNDS ;
- Extractions et analyses des données du SNDS, avec un appui en data-management en début de projet ;
- Valorisation des données (article international et communication affichée à un congrès international).

CHAPITRE 6 – CASCADES DE PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE C CHRONIQUE EN 2016 ET EN 2011



1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de présenter les estimations de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en 2016 parmi les personnes âgées de 18-75 ans et en 2011 parmi les personnes âgées de 18-80 ans en France métropolitaine.

Afin de mettre en perspective les résultats français, une comparaison avec les données disponibles par régions OMS et celles pour l'Union européenne a été réalisée.

2. Méthodes

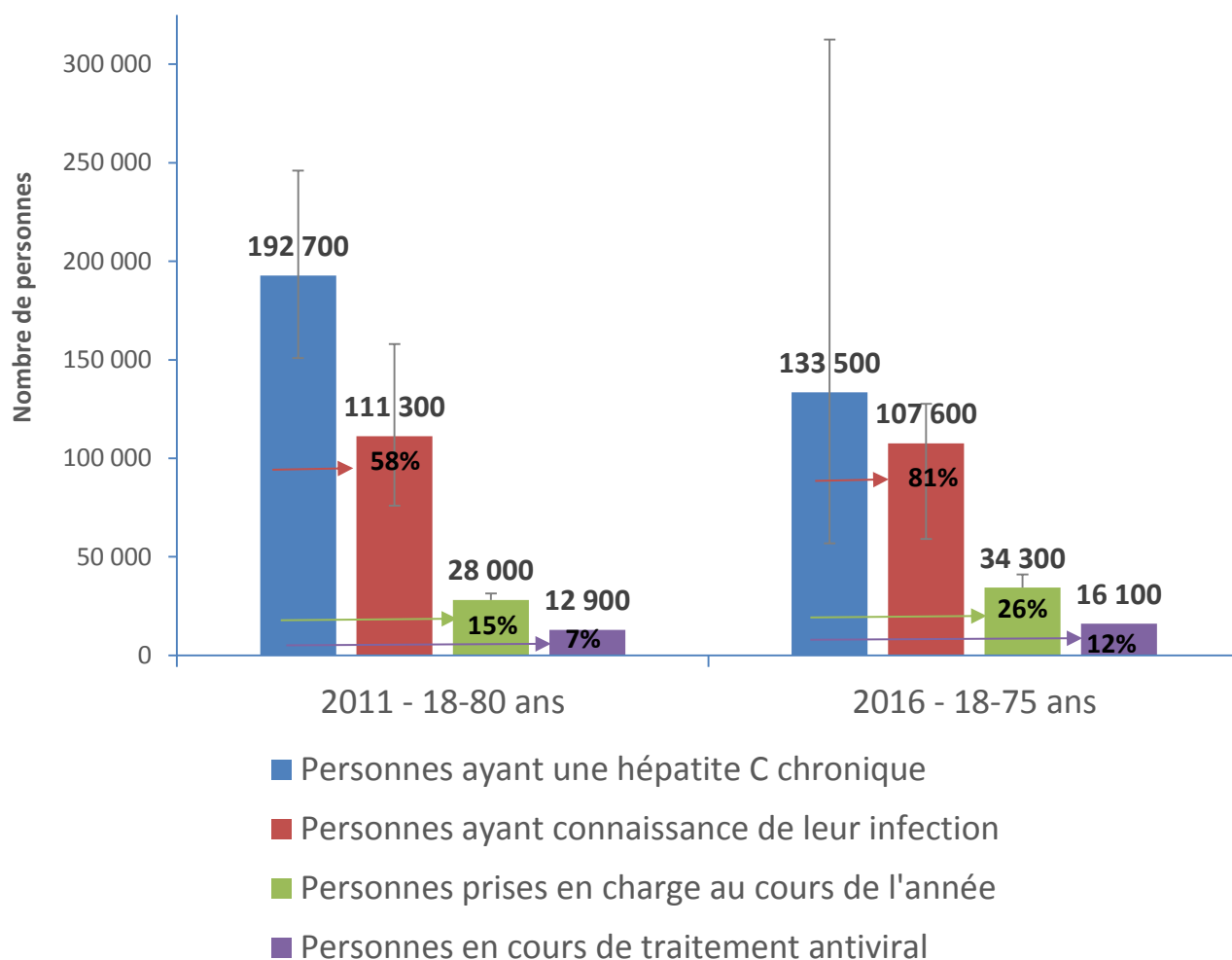
Les méthodes d'estimation des indicateurs de la cascade pour 2016 et 2011 ont été présentées dans les chapitres précédents et sont résumées dans le Tableau 4 de la partie MATERIELS ET METHODES. Les estimations internationales, issues de travaux de modélisation, concernaient l'année 2015 [144, 155].

3. Résultats

3.1 Estimation de la cascade en 2016 et 2011 en France métropolitaine

La Figure 36 représente les estimations des nombres de personnes aux différentes étapes de la cascade de prise en charge et indique pour chacune le pourcentage par rapport à l'estimation du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique. Elle met en évidence une diminution de 31% du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique en 2016 par rapport à 2011. La proportion estimée de personnes infectées chronique ayant connaissance de leur statut en 2016 (81%) était nettement supérieure à celle estimée pour 2011 (58%), alors que les estimations des nombres de personnes ayant connaissance de leur infection chronique étaient du même ordre de grandeur (108 000 en 2016, 111 000 en 2011). Concernant les personnes prises en charge pour leur hépatite C chronique au cours de l'année, les estimations du nombre absolu (34 300 personnes) et de la proportion par rapport au nombre de personnes infectées (26%) étaient plus élevées en 2016 par rapport à 2011 (28 000 personnes, 15%). Pour le traitement anti-VHC, les estimations du nombre (16 100 personnes) et de la proportion par rapport au nombre de personnes infectées (12%) étaient également plus élevées en 2016 par rapport à 2011 (12 900 personnes, 7%).

Figure 36 : Estimations de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique parmi les 18-80 ans en 2011 et parmi les 18-75 ans en 2016, France métropolitaine



Note : Les intervalles indiqués sur la figure correspondent à un intervalle de crédibilité à 95% pour l'estimation du nombre de personnes infectées en 2011, à un intervalle de plausibilité pour l'estimation du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection en 2011, à un intervalle de confiance à 95% pour l'estimation du nombre de personnes infectées et du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection en 2016 et au résultat d'un algorithme alternatif plus sensible pour l'estimation du nombre de personnes avec un recours aux soins pour leur infection.

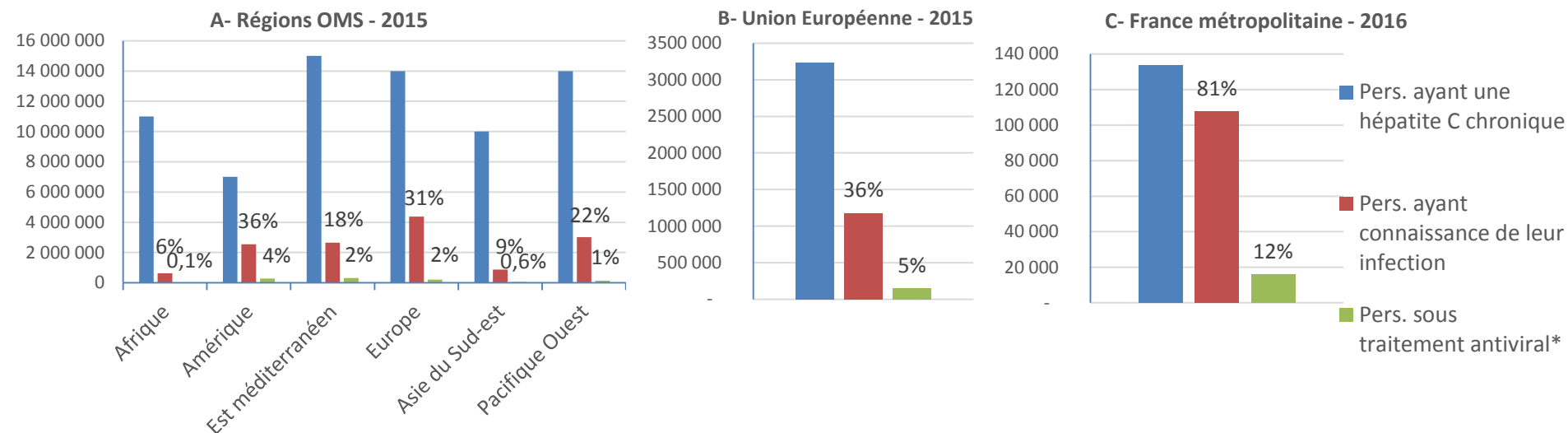
3.2 Comparaison par rapport aux données internationales

Dans le monde, la prévalence globale de l'hépatite C chronique était estimée en 2015 à 1,0% (II95% : 0,8-1,1), soit 71,1 millions de personnes infectées (II95% : 62,5-79,4) [12, 155]. Le nombre estimé de personnes infectées et la prévalence étaient les plus élevés dans les régions OMS Est-méditerranéen (15 millions de personnes [II95% : 13-15], 2,3% [II95% : 1,9-2,4]) et Europe (14 millions de personnes [II95% : 11-14], 1,5% [II95% : 1,2-1,5]) [155]. Dans l'Union européenne (UE), la prévalence de l'hépatite C chronique était estimée, en 2015, à 0,64% (II95% : 0,41-0,74), soit 3,2 millions de personnes infectées (II95% : 2,1-3,8 millions) [144]. En France métropolitaine, la prévalence estimée de l'hépatite C chronique en 2016, dans le cadre de ce travail, était de 0,30% (IC95% : 0,13-0,70).

Dans le monde, il était estimé que 20% des personnes infectées avaient connaissance de leur infection en 2015, soit environ 14 millions de personnes [155]. C'est dans les régions OMS Amérique et Europe que les proportions estimées de personnes infectées chronique ayant connaissance de leur infection étaient les plus élevées, respectivement 36 et 31% (Figure 37A). Elles étaient les plus faibles en Afrique (6%) et en Asie du Sud-Est (9%) [155]. Dans l'UE, il était estimé, en 2015, que 36% des personnes infectées avaient connaissance de leur infection, soit 1,2 millions de personnes (II95% : 1,0- 1,4) (Figure 37B) [144]. Cette proportion était estimée à 81% (IC95% : 44-96) en France métropolitaine en 2016 (Figure 37C).

En 2015, 1,1 million de personnes dans le monde, soit 1,5% des personnes infectées, avaient initié un traitement anti-VHC, dont environ la moitié des AAD. Selon les régions OMS, la proportion de personnes ayant initié un traitement anti-VHC parmi les personnes ayant une infection chronique variait de 0,4% en Afrique à 4% dans la région Amérique [155]. La même année, il est estimé que, dans l'UE, 150 000 personnes (II95% : 120 000-180 000), soit 4,6% de la population infectée avait été traitée [144]. La proportion de personnes en cours de traitement parmi les personnes infectées était estimée à 12% pour la France métropolitaine en 2016, soit 16 100 personnes âgées de 18-75 ans en cours de traitement.

Figure 37 : Cascades de prise en charge de l'hépatite chronique C selon les régions OMS, dans l'Union européenne et en France métropolitaine en 2015-2016



*Les nombres correspondant aux personnes ayant initié un traitement pour les graphiques par régions OMS et pour l'Union Européenne et aux personnes en cours de traitement pour la France métropolitaine.

Sources : [155] pour les régions OMS ; [144] pour l'Union européenne ; estimation Santé publique France pour la France métropolitaine

4. Discussion

Ce travail a permis de documenter, pour la première fois en France, à l'échelle de la population, la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique avec une comparaison entre les périodes avant (2011) et après (2016) l'introduction des AAD de 2^{nde} génération. Celle-ci met en évidence, entre 2011 et 2016, une diminution de près d'un tiers du nombre de personnes infectées, une augmentation de la proportion de personnes diagnostiquées, ainsi que des nombres et proportions de personnes prises en charge pour leur hépatite C et des personnes recevant un traitement antiviral au cours de l'année.

La diminution du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique observée entre 2011 et 2016 s'explique par le fait que les « sorties » du pool des personnes infectées sont plus nombreuses que les « entrées. » Ces sorties correspondent : i) aux personnes guéries sous traitement (au moins 20 000 personnes traitées et guéries par AAD entre 2014 et 2015 [275]) ; ii) aux décès (estimation en cours par SpF) ; iii) à l'émigration de personnes infectées (non quantifiée) ; iv) aux personnes infectées sortant de la classe d'âge d'étude (>75 ans en 2016, >80 ans en 2011). Les entrées correspondent aux nouvelles contaminations (au moins 5 500 nouvelles infections chroniques annuelles, estimation SpF non publiée), aux personnes infectées immigrant en France (non quantifié) et aux personnes infectées entrant dans la classe d'âge d'étude (>17 ans). Cette tendance à la diminution de la prévalence est cohérente avec d'autres sources de données françaises en population générale métropolitaine (Figure 46 de l'Annexe 5) ou chez les donneurs de sang [15]. L'ampleur de la diminution pourrait cependant être moindre du fait de différences méthodologiques importantes entre les deux estimations. Ainsi, l'estimation de 2011 repose sur une modélisation prenant en compte la prévalence et la taille de différentes populations avec une possible surestimation du nombre de personnes infectées dans certaines populations (personnes immigrées, personnes transfusées avant 1992), tandis que l'estimation de 2016 repose sur une enquête transversale auprès de la population générale (BaroTest) avec une probable sous-représentation de certaines populations à risque élevé d'infection (UDIV actifs notamment, personnes immigrées non francophones). En outre, l'estimation de 2016 n'inclut pas les personnes de 76 à 80 ans prises en compte dans la modélisation de 2011.

Le manque de comparabilité des méthodes d'estimation rend également difficile l'interprétation de l'évolution des estimations de nombre et de proportion de personnes ayant connaissance de leur infection. L'estimation issue de l'enquête BaroTest est peu robuste en raison du faible nombre de personnes trouvées positives pour l'ARN VHC et pourrait sur-estimer le nombre et la proportion de

personnes infectées connaissant leur statut car : i) la question sur la connaissance du statut ne précisait pas le marqueur considéré (Ac anti-VHC ou ARN VHC) ; ii) pour les populations sous-représentées dans l'enquête BaroTest, la connaissance du statut documentée par d'autres études serait moindre (par exemple, 61% chez les UDIV au cours de la vie d'après l'enquête ANRS-Coquelicot 2011-2013 [149]). L'estimation pour 2011 repose quant à elle sur plusieurs travaux de modélisation et de très nombreuses hypothèses. L'évolution du nombre et de la proportion de personnes ayant connaissance de leur infection est difficile à prévoir car multifactorielle. Du fait de l'augmentation du nombre de personnes traitées et guéries par AAD, des décès ou du vieillissement de personnes infectées et connaissant leur statut, le nombre de personnes infectées et diagnostiquées devrait diminuer. A l'inverse, il devrait augmenter du fait d'une possible augmentation du diagnostic en lien avec l'augmentation de l'activité de dépistage. L'activité de dépistage des Ac anti-VHC dans les laboratoires du secteur privé a augmenté de 3% en moyenne entre 2009 et 2014 et augmente plus fortement depuis 2015 (+6% entre 2015 et 2017, +9% entre 2017 et 2018, données SpF non publiées), possiblement en lien avec la disponibilité des AAD et les recommandations des rapports d'experts [123, 127]. L'évolution de la proportion de personnes ayant connaissance de leur infection parmi les personnes infectées est liée à la fois à l'évolution du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection et de la prévalence.

A l'inverse des estimations des deux premières étapes de la cascade, l'estimation des nombres de personnes ayant eu un recours aux soins pour leur hépatite C chronique et ayant eu accès au traitement anti-VHC a été réalisée avec une méthodologie constante (même si quelques différences liées aux données disponibles dans le SNDS ont été notées dans le CHAPITRE 4) et est plus robuste. En effet, s'agissant de données administratives, celles-ci ne sont pas sujettes à des biais de sélection par rapport aux populations à risque. Le choix d'un algorithme très spécifique pour identifier les personnes prises en charge pour leur hépatite C chronique au cours de l'année conduit à considérer le nombre de personnes ayant eu recours aux soins et leur proportion par rapport à l'ensemble des personnes infectées comme un minimum. Entre 2011 et 2016, le nombre de personnes avec un recours aux soins au cours de l'année a augmenté de 22%¹, entraînant une augmentation de la proportion des personnes prises en charge parmi l'ensemble des personnes infectées de 15 à 26%. Cette augmentation du recours aux soins s'explique très probablement par la disponibilité des AAD, traitement très efficace et bien toléré ayant pu entraîner un afflux de personnes naïves ou en échec de traitement et avec un suivi intermittent. L'augmentation du nombre de personnes en cours de

¹ 28% si l'on considère la classe d'âge des 18-80 ans en 2011 et 2016.

traitement entre 2011 et 2016 est de 25%¹. Cette augmentation serait plus importante si seules les initiations de traitement étaient prises en compte en raison de durées de traitement nettement plus élevées en 2011 qu'en 2016. En 2016, 12% des personnes ayant une hépatite C chronique étaient en cours de traitement.

A notre connaissance, seules trois études françaises sur la cascade de prise en charge de l'hépatite C ont été publiées [170, 180, 181]. S'agissant d'études longitudinales prospectives, locales (Centre d'examen de santé de Tours [170], huit CSAPA en Alsace [181], deux PASS à Créteil [180]), réalisées auprès de populations à risque élevé d'infection et dans le cadre d'interventions de dépistage et de prise en charge, leurs résultats ne sont absolument pas comparables à ceux de ce travail relevant d'une approche transversale et observationnelle auprès de la population de France métropolitaine. L'étude réalisée auprès des UDIV a cependant également montré une augmentation du recours au traitement depuis la disponibilité des AAD de 2nde génération [181].

Bien que les méthodologies soient probablement différentes et les données sources très variées d'un pays à l'autre, les estimations mondiales et européennes de cascade de prise en charge produites par modélisation publiées en 2017 permettent une mise en perspective avec les estimations de ce travail car il s'agit d'estimations transversales (pour l'année 2015) [12, 144, 155]. Par rapport aux estimations mondiales ou européennes, la situation de la France est très favorable avec une proportion de personnes diagnostiquées nettement plus élevée (81% vs. 36% pour l'ensemble des pays de l'UE) et une proportion de personnes traitées plus de deux fois supérieure à celle estimée pour l'UE (12% vs. 5%) même si la définition des personnes traitées n'est pas rigoureusement identique [144]. S'il convient de conserver à l'esprit les limites déjà évoquées concernant notre estimation de la proportion de personnes ayant connaissance de leur infection, la modélisation réalisée par pays de l'UE place la France en 4^{ème} position avec une estimation de 74,1% en 2015 [144]. Concernant le traitement, la France se situerait en seconde position, juste après l'Allemagne, avec une estimation de 10,2% de personnes infectées traitées en 2015 [144]. Il convient de noter que cette estimation par modélisation, ainsi que celle produite pour 2016 dans le cadre de ce travail, concernaient une période antérieure à l'accès universel aux AAD de 2nde génération, annoncé en 2016 et effectif en 2017². Il est donc attendu que la proportion de personnes traitées en 2017 parmi les personnes infectées soit largement augmentée du fait de l'augmentation du nombre de personnes traitées (environ 21 000 personnes en cours de traitement en 2017 selon nos estimations, 19 200 personnes ayant initié un traitement selon les estimations

¹ 29% si l'on considère la classe d'âge des 18-80 ans en 2011 et 2016.

² Instruction ministérielle du 06/08/2017.

de la Cnam [117]) et d'un nombre de personnes infectées plus faible en 2017 qu'en 2016. Cette situation relativement favorable vaut à la France de figurer parmi les 12 pays au monde sur le chemin de l'élimination de l'hépatite C d'ici à 2030 selon des critères établis par le Polaris Observatory, Center for Disease Analysis Foundation [290].

Malgré cette situation actuellement favorable, il conviendra, afin d'atteindre l'objectif d'élimination de l'hépatite C d'ici 2025 [160], de mettre en place des actions visant à ramener vers le soin et proposer un traitement aux personnes diagnostiquées mais insuffisamment suivies, ainsi que d'accroître les efforts en matière de dépistage. La possibilité de délivrance des AAD en officines de ville, l'ouverture de la prescription des AAD à l'ensemble des médecins dans le cadre du parcours simplifié [120, 121], ainsi que le déploiement à compter de 2019 de campagnes annuelles nationales et régionales de dépistage [160] sont autant de mesures allant dans ce sens.

5. Implication

- Réalisation de la cascade de prise en charge pour la France métropolitaine à partir des différentes estimations des chapitres précédents ;
- Synthèse des données mondiales et européennes disponibles.

DISCUSSION

Discussion des principaux résultats

Ce travail fournit, pour la première fois en France métropolitaine, une estimation de la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique à l'échelle de la population. La cascade pour l'année 2016 montre que parmi les personnes ayant une hépatite C chronique, environ huit personnes sur dix auraient connaissance de leur infection, un quart des personnes au minimum auraient eu recours aux soins pour leur infection au cours de l'année et un peu plus d'une personne sur dix était en cours de traitement pendant l'année. Ces données placent la France dans une situation privilégiée par rapport aux autres pays, notamment ceux de l'Union Européenne, comme cela avait été montré par un travail de modélisation portant sur l'année 2015, en termes de diagnostic (4^{ème} position) et en termes de traitement (2^{ème} position) [144, 291]. Avec la poursuite de l'augmentation du nombre de personnes accédant au traitement observée en 2017 [117], en lien avec l'accès universel aux AAD (annoncé en mai 2016 et mis en œuvre courant 2017), et de la diminution de la prévalence, liée en grande partie à la guérison des personnes traitées, la proportion de personnes infectées accédant au traitement devrait heureusement augmenter au cours des années suivantes. La marche est en effet haute, notamment en termes de traitement, pour atteindre les objectifs opérationnels ambitieux fixés par l'OMS pour l'élimination [7] (90% de personnes diagnostiquées et 80% de personnes traitées parmi les personnes ayant une infection chronique éligibles au traitement), ce d'autant que la France a avancé cet objectif à 2025 [160, 161].

Cette perspective d'élimination de l'hépatite C est envisageable du fait de la révolution thérapeutique en cours depuis quelques années. Malgré quelques différences méthodologiques (discutées dans le précédent chapitre), la comparaison des cascades 2016 et 2011, après et avant l'introduction des AAD de 2^{nde} génération, témoigne des retombées en termes de santé publique de ces progrès thérapeutiques majeurs. Ainsi, entre 2011 et 2016, le nombre de personnes avec une hépatite C chronique a diminué de 31%, probablement en grande partie grâce aux AAD, tandis que le nombre de personnes infectées ayant eu recours aux soins pour leur infection et le nombre de personnes en cours de traitement anti-VHC ont progressé respectivement de 23 et 25%.

Atouts et limites de la cascade française

Atouts

Disposer de ces deux points d'estimation de cascade au niveau national constitue un atout majeur de ce travail, dans un contexte où rares sont les publications de cascades nationales [169, 173, 174].

A l'instar de ces autres cascades nationales, notre cascade française repose sur une approche transversale, qui consiste à évaluer les nombres de personnes aux différentes étapes de la cascade à un moment donné. L'une des forces de notre travail est que l'ensemble des estimations des nombres de personnes à chaque étape de la cascade concernent une année donnée (2016 ou 2011). Les cascades américaines publiées par Yehia *et al.* et Holmberg *et al.* [169, 173] ont été construites à partir de données de littérature couvrant une très large période. Par exemple, pour la cascade de Yehia *et al.* [169], l'estimation du nombre de personnes infectées concerne la période 1999-2002, tandis que les estimations concernant le diagnostic et la prise en charge portent sur la période 2001-2010. Du fait des évolutions thérapeutiques et épidémiologiques importantes au cours des dernières années, il est essentiel que les différentes données de la cascade puissent concerner une période restreinte et être rapidement disponibles.

En outre, notre estimation du nombre de personnes infectées en 2016 repose sur des données biologiques et non pas sur des données déclaratives comme dans la cascade estimée pour la Grèce par Papatheodoridis *et al.*, dont l'ensemble des estimations reposent sur les résultats déclaratifs d'une enquête téléphonique auprès de la population générale [174].

De même, la robustesse des estimations du nombre de personnes en cours de traitement basées sur les données individuelles de remboursement du SNIIRAM / SNDS mérite d'être soulignée. Cela a été possible grâce à la spécificité des traitements anti-VHC, mais aussi grâce à la quasi-exhaustivité du SNDS [260] et à la mise à disposition de ces données par la Cnam.

L'accès aux données du SNDS a par ailleurs permis d'évaluer le recours aux soins pour l'hépatite C chronique au cours de l'année et de montrer que celui-ci est relativement faible. Ces résultats montrent qu'il existe probablement une marge de progression importante en termes d'accès aux soins et/ou de suivi médical régulier, et par conséquent d'accès au traitement antiviral. Cette étape de recours aux soins n'est pas explorée de façon systématique dans les cascades publiées ou de façon très partielle (en documentant par exemple la proportion de personnes ayant réalisé une PBH), en raison notamment de l'indisponibilité fréquente de données sur la prise en charge [171].

Enfin, l'indépendance de la quasi-totalité des estimations des nombres de personnes aux

différentes étapes de la cascade¹ constitue très probablement une force de notre travail. Dans les cascades américaines et grecques, les estimations des nombres de personnes à chaque étape résultent de l'estimation du nombre de personnes à l'étape précédente à laquelle est appliquée une proportion estimée à partir d'une ou plusieurs sources [169, 173, 174]. Cette interdépendance des estimations peut être problématique en cas d'erreur dans l'une des estimations.

Limites

Les cascades estimées dans le cadre de ce travail présentent bien évidemment des limites. Les faiblesses de chacune des estimations ont été détaillées dans les différents chapitres. Les principales limites des cascades produites pour 2016 et 2011 sont en grande partie liées au manque de données sources disponibles pour réaliser ces estimations. Il est intéressant de faire le parallèle avec la cascade VIH française (Tableau 18) [292, 293].

Tableau 18 : Comparaison des sources de données des cascades françaises VHC et VIH

Etapas de la cascade	Cascade VHC	Cascade VIH
Personnes infectées	Modélisation par la méthode directe (2011) ou enquête transversale (2016)	Modélisation par rétrocalcul à partir des données de la DO sur les nouveaux diagnostics
Personnes diagnostiquées	Modélisation (2011) ou enquête transversale (2016)	DO VIH, données de la cohorte FHDH, données de la Cnam sur l'ALD n°7 pour VIH
Personnes prises en charge	Construction d'un algorithme de repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique et analyse des données individuelles du SNIIRAM/SNDS	Données de la Cnam sur le nombre de bénéficiaires de l'ALD n°7 pour VIH pour le RG corrigé par la proportion de bénéficiaires du RG parmi l'ensemble des bénéficiaires d'une couverture sociale*
Personnes sous traitement	Analyse des données individuelles du SNIIRAM/SNDS	Données de l'ALD n°7 pour VIH et de la FHDH
Personnes avec une charge virale contrôlée	-	Données de la FHDH

* Un travail est actuellement en cours pour utiliser les estimations réalisées par la Cnam à partir de l'algorithme élaboré par la Cnam pour repérer les personnes prises en charge pour une infection VIH dans le cadre de la cartographie des pathologies [294].
DO : Déclaration obligatoire ; FHDH : French Hospital Database on HIV ; ALD : Affection de longue durée ; RG : Régime général

Sources : [292, 293]

La cascade française VIH repose, en effet, largement sur des données préexistantes : celles de la déclaration obligatoire (DO) sur les découvertes de positivité VIH [295], les données hospitalières de suivi des patients pris en charge pour le VIH dans les 70 hôpitaux participant à la cohorte FHDH (French Hospital Database on HIV) ANRS CO4 [292, 296] et sur les données publiées par l'Assurance Maladie (nombre de personnes en ALD n°7 pour VIH [292] ou, plus récemment, nombre de

¹ Seules les estimations du nombre de personnes infectées ayant connaissance de leur statut en 2016 et en 2011 ne sont pas indépendantes car réalisées à partir du nombre estimé de personnes ayant une hépatite C chronique.

personnes identifiées par un algorithme comme suivies pour une infection à VIH [293]). Ces données sont utilisées dans le cadre d'un modèle de rétrocalcul (pour estimer le nombre de personnes infectées et le nombre de personnes non diagnostiquées) ou de calculs (pour estimer le nombre de personnes prises en charge, traitées ou avec une charge virale contrôlée [292, 293]).

En l'absence de données de ce type pour l'hépatite C, la construction des cascades 2011 et 2016 a nécessité des études ad hoc par modélisation, enquête transversale ou analyse des BDMA (Tableau 18).

- Plus particulièrement, l'**estimation du nombre de personnes infectées**, qui constitue un challenge méthodologique compte-tenu du caractère majoritairement asymptomatique de l'infection à VHC, a dû reposer, en l'absence de données sur les nouveaux diagnostics, sur :
i) une enquête en population générale (2016), avec une très probable sous-estimation du nombre de personnes infectées (biais de sélection compte-tenu du recrutement par téléphone et des critères d'inclusion¹) ; ii) l'utilisation de la méthode directe (2011), à partir de données existantes sur la prévalence et les tailles de différentes sous-populations. L'**estimation du nombre de personnes infectées connaissant leur statut** a également reposé pour 2016 comme pour 2011 sur des données provenant d'enquêtes en population générale.

Si les enquêtes en population générale fournissent des estimations nationales fiables pour un certain nombre de pathologies (par exemple, la grippe saisonnière) ou de déterminants (par exemple, le tabac ou l'alcool), elles sont moins adaptées pour l'hépatite C. De par ses modes de transmission et des mesures de prévention mises en place (notamment dépistage des dons de sang), l'hépatite C concerne, en effet, des populations très particulières et hétérogènes : personnes ayant reçu une transfusion sanguine avant 1992 ou des soins invasifs à une période ou dans un pays où les conditions de prévention de la transmission lors d'actes invasifs étaient imparfaites, personnes usagères de drogues injectables dans un passé lointain, proche ou actuellement, personnes en situation de précarité sociale, personnes nées dans un pays de forte endémie pour le VHC, HSH ayant des comportements sexuels à risque... Certaines de ces populations peuvent être incluses dans les enquêtes en population générale (par exemple, les personnes avec des antécédents de transfusion sanguine ou de soins invasifs, UDIV dans un passé éloigné), tandis que d'autres (UDIV

¹ Les critères d'inclusion étaient de parler français (Baromètre santé) et d'être âgés d'au moins 18 ans, de bénéficier d'une couverture sociale et de ne pas être sous tutelle / curatelle (BaroTest).

actuels, personnes sans domicile fixe par exemple) peuvent difficilement l'être. Pour ces dernières, des enquêtes spécifiques avec des méthodologies adaptées à ces populations doivent être mises en œuvre. Dans l'idéal, en l'absence de données sources recueillies indépendamment des expositions à risque (nouveaux diagnostics par exemple), il faudrait pouvoir estimer par modélisation les nombres de personnes infectées et de personnes connaissant leur statut à partir de données recueillies, au cours d'une même année ou sur une courte période, auprès de la population générale et des différentes populations spécifiques (prévalence et taille de populations) et de données sur les chevauchements des différentes populations. C'est ce qui a été réalisé en utilisant la méthode directe pour estimer le nombre de personnes infectées en France en 2011 (CHAPITRE 2) [191] ou encore dans les cascades nationales américaine [169] et grecque [174], mais de façon très imparfaite compte-tenu de l'absence de données fiables pour un certain nombre de paramètres requis. Dans le cadre d'un récent travail visant à harmoniser la construction de la cascade de prise en charge de l'hépatite C [171], des études pilotes ont été réalisées dans plusieurs pays d'Europe du Nord, sélectionnés en raison de la qualité de leurs systèmes de surveillance. Pourtant, les estimations des nombres de personnes infectées et de personnes connaissant leur statut reposent sur des données anciennes et/ou sur des modélisations reposant sur des hypothèses fortes, confirmant combien l'estimation de ces indicateurs peut être complexe.

- Concernant l'**estimation du nombre de personnes prises en charge** pour une hépatite C chronique, en l'absence d'un algorithme pré-existant de repérage de ces personnes dans le SNDS, comme cela est le cas pour le VIH, et du fait d'une ALD dont les critères d'attribution ne concernent pas l'ensemble des personnes infectées chroniques¹ (contrairement au VIH²), un travail de construction d'un algorithme a dû être réalisé en collaboration avec des cliniciens et des personnes ayant une connaissance et une expérience fines des BDMA. Ce travail a été complexe pour deux raisons : i) la première est liée au contenu du SNDS, qui actuellement ne permet pas de disposer de résultats de tests ou de diagnostics (en dehors des ALD et des séjours hospitaliers). A moyen terme, le projet d'enrichissement du SNDS par les résultats des tests pratiqués dans les laboratoires de biologie médicale et les

¹ Les critères d'admission sont les suivants : « hépatites virales C prouvées par la présence de l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum et : une indication de bilan initial de sévérité de l'affection ; la nécessité d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé ».

² Les critères d'admission concernent l'ensemble des personnes dont « l'infection VIH est affirmée par les résultats concordants de deux prélèvements distincts et par un test de confirmation (Western-Blot ou un immuno-Blot) sur l'un des prélèvements ».

diagnostics des consultations, dans le cadre du Health data hub [281], représenterait un progrès considérable. ii) la seconde est liée à la possibilité de guérir de l'hépatite C. Afin de ne pas inclure à tort des patients guéris d'une hépatite chronique C par traitement, un algorithme très spécifique a été choisi parmi différents scénarii. Aussi, l'estimation obtenue constitue une estimation basse du nombre de personnes prises en charge pour une hépatite C chronique.

- Concernant l'**estimation du nombre de personnes en cours de traitement**, la principale limite concernait la sous-estimation probable du nombre de personnes en cours de traitement en 2014-2015 du fait de problèmes de codage des AAD de 2^{nde} génération.

Outre son impact sur chacune des estimations de la cascade de prise en charge de l'hépatite C, l'absence de données sources a conduit à un travail particulièrement lourd pour réaliser les différentes estimations à partir de multiples approches. Ceci pose la question de la reproductibilité de l'estimation de la cascade. Si les estimations portant sur la prise en charge pourraient être régulièrement répétées même si l'analyse des données du SNDS à partir de cet algorithme complexe représente un travail conséquent, le point critique concerne l'estimation du nombre de personnes infectées et du nombre de personnes infectées connaissant leur statut. Il n'a d'ailleurs pas été possible de mettre en œuvre les mêmes méthodologies pour l'estimation de ces deux premières étapes de la cascade en 2016 et en 2011, limitant ainsi leur comparabilité pour ces étapes.

Une autre limite concerne la population d'étude qui ne comprend pas les personnes des Départements et régions d'Outremer, ni les personnes âgées de moins de 18 ans ou de plus de 75 ans en 2016 / de plus de 80 ans en 2011. Cela est lié aux champs des études Baromètre santé / BaroTest et des données sur lesquelles se sont appuyées les modélisations réalisées pour 2011. Le projet de réaliser à intervalles réguliers des enquêtes Baromètre santé auprès de la population générale en France entière pourrait être une piste pour disposer de données concernant la population générale de l'ensemble de la France (malgré les limites déjà évoquées).

Enfin, nos cascades françaises 2016 et 2011 sont entachées des limites des cascades construites à partir d'une approche transversale, qui sont décrites la partie suivante.

Discussion générale sur le concept de cascade

Apports de la cascade

La construction de la cascade est devenue un outil important de mesure des étapes importantes du parcours de soins, comme le diagnostic, la prise en charge médicale et le traitement au niveau d'une population pour un certain nombre de pathologies. Elle concourt ainsi à l'évaluation de la prise en charge des patients atteints de ces pathologies. La cascade permet de repérer les points critiques du parcours de soins. Selon sa méthodologie, elle peut également permettre d'identifier les contributions respectives des facteurs individuels, sociaux et structurels dans ces points critiques (ou, à défaut, permettre d'impulser des travaux spécifiques permettant de le faire). En outre, la cascade peut être utilisée pour évaluer des interventions de santé publique. Elle peut ainsi contribuer à l'amélioration du parcours de soins. Enfin, en tant qu'indicateur du niveau de prise en charge d'une population concernée par une pathologie, la cascade peut théoriquement permettre de se comparer à un gold standard, comme par exemple les objectifs fixés par l'ONUSIDA pour le VIH [165] ou ceux fixés par l'OMS pour l'élimination des hépatites C et B [7] et de procéder à des comparaisons internationales.

Une multiplicité de cascades et d'approches méthodologiques

Parmi les différentes pathologies pour lesquelles la cascade de prise en charge a été utilisée (notamment la tuberculose, le diabète, l'hypertension artérielle), le VIH constitue très probablement l'application la plus fréquente de cet indicateur [164]. La littérature est extrêmement foisonnante sur ce sujet. Cependant, des revues de la littérature, notamment celle réalisée par Medland *et al.* [297], montrent qu'après application de critères d'éligibilité (critères de qualité concernant les étapes, la population d'étude et la description des sources de données et des méthodes)¹, le nombre de publications de cascades est finalement assez restreint (13 cascades retenues par Medland en 2015, dont sept produites par le CDC, parmi les 118 publications identifiées). Au-delà des publications de données de cascade, la littérature sur le VIH porte également sur la méthodologie de la construction de la cascade. De nombreux auteurs ont fait le constat d'un **manque d'harmonisation dans la construction des cascades** VIH, limitant leur comparabilité, et ont proposé des définitions et des méthodologies [172, 297-299]. Ce défaut d'homogénéité concerne également largement le VHC. Ainsi, en dehors des données publiées par l'OMS [155] ou

¹ Les critères d'éligibilité appliqués par Medland *et al.* sont les suivants : 1) la cascade contient au moins 3 éléments et incluant la population diagnostiquée pour le VIH et le traitement ou la suppression virale ; 2) la cascade concerne une population qui doit être définie géographiquement, démographiquement ou par un groupe d'exposition à risque mais ne doit pas être recrutée dans un service de santé ou un système ou une étude ; 3) les sources de données et les méthodes doivent être décrites ou citées pour chaque étape de la cascade.

de travaux réalisés afin de procéder à des comparaisons internationales [144], il ne nous a pas été possible de comparer nos estimations françaises à celles d'autres cascades publiées en raison de différences méthodologiques importantes. Celles-ci peuvent concerner le **type d'approche** (approche transversale ou longitudinale), les **étapes de la cascade** et leurs **définitions**, les **méthodes d'estimation**, les **sources de données** et/ou la **présentation des données** (notamment la représentation graphique).

Les types d'approches

Curieusement, la question du type d'approche est très peu abordée dans la littérature et uniquement par les auteurs favorables à l'approche longitudinale pour le VIH qui soulignent les limites de l'approche transversale [172, 300]. Il convient de discuter les intérêts et les limites respectifs des approches transversales et longitudinales identifiées à partir d'une revue des données de la littérature sur le VIH et le VHC (Tableau 19) :

➤ L'approche transversale, qui consiste à estimer à un moment donné l'engagement des personnes dans le soin, présente l'intérêt de fournir un instantané du parcours de soins d'une population donnée. Elle fournit un indicateur synthétique, simple et visuel sous forme d'un graphique. Pour des pathologies concernées par des évolutions épidémiologiques et thérapeutiques importantes, comme l'hépatite C actuellement, l'élaboration de la cascade selon cette approche, à intervalles réguliers, peut théoriquement permettre un suivi régulier de la situation épidémiologique au niveau national. En outre, cette approche est généralement la seule approche possible au niveau national. Les principales limites de l'approche transversale sont liées au fait qu'elle appréhende l'engagement de personnes dans le parcours de soins de façon transversale, alors qu'il s'agit d'un processus longitudinal pouvant s'étendre sur plusieurs décennies. Elle constitue donc une approche très réductrice du parcours de soins. De plus, cette approche permet rarement de prendre en compte les délais entre chaque étape de la cascade, même si certains auteurs ont proposé des étapes tenant compte en partie des délais (par exemple, en estimant la proportion de personnes initiant un traitement dans l'année suivant le diagnostic [301]). Par ailleurs, l'approche transversale amalgame généralement l'ensemble des cas, soit les cas prévalents, possiblement contaminés plusieurs décennies auparavant, et les cas incidents, limitant les interprétations et les interventions à mettre en place (les interventions seront, par exemple, différentes selon que les personnes diagnostiquées non prises en charge sont récemment diagnostiquées ou non). Ces limites impliquent que l'interprétation des données doit être prudente. La cascade VIH française par exposition à risque de 2010 [292] a par exemple montré qu'il n'y avait pas de relation directe entre les proportions de personnes aux différentes étapes de la cascade et

les délais : les usagers de drogues étaient ainsi la population présentant les niveaux d'engagement dans le parcours de soins les plus élevés, mais aussi les délais de prise en charge les plus importants. Enfin, dans le cas de cascades nationales, les données sur les caractéristiques épidémiologiques des personnes aux différentes étapes de la cascade (expositions à risque notamment) sont généralement absentes ou très restreintes, limitant les retombées en termes de recommandations.

Tableau 19 : Atouts et limites des cascades transversales ou longitudinales

	Cascade transversale	Cascade longitudinale
Atouts	<ul style="list-style-type: none"> - comparabilité avec un gold standard / objectifs nationaux ou internationaux - souvent la seule approche possible au niveau national - reproductibilité - possibilité de réaliser la cascade dans des sous populations spécifiques (UDI par exemple) 	<ul style="list-style-type: none"> - recueil de données détaillées permettant l'étude des délais et le plus souvent une analyse par population à risque ou l'identification des freins et leviers du parcours de soins - possibilité d'étudier une population particulière (cas incidents, population à risque) - possibilité d'évaluer une intervention
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - approche réductrice du parcours de soins - ne permet généralement pas l'étude des délais, une analyse par population à risque ou l'identification des freins et leviers du parcours de soins - défaut de comparabilité avec d'autres cascades nationales en l'absence d'harmonisation des cascades - amalgame les cas incidents et prévalents 	<ul style="list-style-type: none"> - difficulté d'extrapolation des résultats en raison du caractère très local ou spécifique de la population d'étude - ne permet souvent pas d'estimer la prévalence dans la population d'étude - comparabilité encore plus limitée que la cascade transversale du fait de périodes d'étude variables d'une cascade à l'autre - période d'étude quelquefois trop longue pour envisager des retombées en terme d'actions de santé publique

➤ L'approche longitudinale de cohorte prospective ou rétrospective permet de documenter les délais de passage entre chaque étape de la cascade. Le plus souvent, les données sont extrêmement locales portant sur des personnes recrutées dans un ou quelques services cliniques, structures de réduction des risques, centres de dépistage... Les données peuvent être collectées dans le cadre d'une étude spécifique ou bien à partir de dossiers électroniques de la structure concernée par la cascade. Aussi, les données recueillies sont généralement très détaillées, permettant une analyse fine des populations (analyse par exposition à risque, prise en compte du délai présumé depuis la contamination...) et l'étude des facteurs associés au passage dans les différentes étapes du parcours de soins. Ces cascades longitudinales peuvent ainsi permettre d'identifier des leviers d'amélioration du parcours de soins pour les populations étudiées. En outre, elles peuvent permettre d'évaluer la faisabilité ou l'efficacité de différentes interventions, sous réserve qu'un bras contrôle ait été inclus dans l'étude. La principale limite de ces cascades longitudinales tient au fait qu'elles concernent dans la grande majorité des cas une population très

particulière ou locale, limitant ainsi l'extrapolation et donc l'impact des résultats de ces études. Cette population d'étude correspond très souvent à des personnes diagnostiquées, ne permettant pas de documenter la prévalence dans cette population, ni d'évaluer le niveau de dépistage. En outre, les périodes d'étude sont extrêmement variables, de quelques mois pour certaines à plusieurs décennies pour d'autres, rendant très difficile la comparaison des résultats des différentes cascades longitudinales¹. Si la prise en charge d'une pathologie chronique comme l'hépatite C peut effectivement s'étendre sur plusieurs années, l'interprétation d'études rétrospectives remontant parfois à une période très éloignée (portant par exemple sur le parcours de soins de personnes diagnostiquées vingt ans auparavant) pose la question de savoir si les résultats sont encore transposables à la période actuelle, surtout compte-tenu de l'évolution importante de la prise en charge médicale et thérapeutique de l'hépatite C.

Quel que soit le type d'approche retenu, une limite de la cascade de prise en charge est qu'elle repose sur une hypothèse sous-jacente de parcours de soins linéaire et unidirectionnel du diagnostic au traitement, alors que ce parcours peut être ponctué d'incidents et d'allers et retours entre les différentes étapes de la cascade, surtout pour une pathologie comme l'hépatite C concernant en partie des personnes en situation de précarité sociale. Certains auteurs comme Powers *et al.*, ont proposé de documenter pour chaque étape de la cascade les parcours antérieurs des patients (par exemple de dénombrer parmi les patients diagnostiqués mais non pris en charge ceux n'ayant jamais été pris en charge, ceux ayant eu une prise en charge mais sans traitement, ceux ayant eu une prise en charge avec un traitement...), mais il s'agit d'un modèle théorique difficilement applicable [302].

*L'exposé des atouts et limites de ces deux types d'approches pour la construction de la cascade suggère qu'elles ne sont pas à opposer l'une à l'autre, mais qu'elles sont **complémentaires** : l'approche transversale permettant de fournir un instantané de l'engagement d'une population à l'échelle nationale dans le parcours de soins et de se comparer à un objectif ou à un gold standard ; l'approche longitudinale permettant une analyse plus fine par populations à risque, l'étude des délais entre chaque étape, la mise en évidence de freins et de leviers dans le parcours de soins ou l'évaluation d'interventions pour améliorer la prise en charge d'une population.*

¹ La grande majorité des cascades longitudinales documentent les proportions de personnes aux différentes étapes de la cascade par rapport à leur propre durée de suivi et non par rapport à une période consensuelle.

Les étapes de la cascade et leur définitions

Elles constituent une autre différence majeure entre les différentes cascades publiées. Dans la partie MATERIELS ET METHODES, les Tableau 2 et Tableau 3 présentent, à partir d'un inventaire non exhaustif des principales cascades de prise en charge de l'hépatite C, un exemple d'étapes et de définitions respectivement pour les approches transversales et longitudinales.

Concernant les cascades nationales élaborées selon une approche transversale, une démarche intéressante a été proposée par Safreed-Harmon *et al.* [171]. Elle consiste à proposer des étapes-clefs, étapes minimales à documenter pour tous les pays, et des étapes facultatives pour les pays disposant de systèmes permettant de les documenter.

Dans une perspective de suivi de l'élimination de l'hépatite C, les étapes qui nous semblent clefs sont les suivantes :

- 1) l'estimation du nombre de personnes ayant une infection chronique par le VHC pour évaluer le « fardeau » de cette pathologie¹ ;
- 2) l'estimation du nombre de personnes diagnostiquées pour leur infection chronique pour évaluer l'efficacité du dépistage ;
- 3) l'estimation du nombre de personnes en cours de traitement ou ayant initié un traitement au cours de l'année pour évaluer l'accès aux soins et au traitement.

Les étapes qui nous semblent facultatives sont :

- l'estimation du nombre de personnes prises en charge pour leur hépatite C au cours de l'année afin de pouvoir évaluer la part de personnes diagnostiquées mais sans recours aux soins. Certaines cascades documentent le recours aux soins au cours de la vie, mais cet indicateur agrège des personnes ayant un recours aux soins dans un passé lointain et des personnes en cours de prises en charge, avec une interprétation et des retombées en termes d'action difficiles. Il nous semble important que l'ensemble des indicateurs des étapes de la cascade documente une même période ou année. Cette étape de la cascade a également été classée par Safreed-Harmon *et al.* [171] comme facultative pour des questions de faisabilité (absence de données de prise en charge pour la majorité des pays, difficulté d'établir une définition consensuelle).
- L'estimation du nombre de personnes guéries au cours de l'année. Pour les pays ayant un large accès aux AAD, le nombre de personnes traitées au cours de l'année est un bon proxy du nombre

¹ De nombreuses cascades intègrent plutôt une estimation du nombre de personnes ayant des Ac anti-VHC. Or, ce sont les personnes virémiques qui constituent la population cible de l'élimination.

de personnes guéries (comme le soulignent Safreed-Harmon *et al.* [171]) et il n'est donc pas nécessaire de l'obtenir. En effet, dans ces pays, la guérison relève essentiellement des performances thérapeutiques des traitements et peu de la prise en charge. Pour les pays ayant encore recours à la bithérapie, l'estimation de cet indicateur au niveau national qui nécessite un suivi longitudinal des patients traités semble complexe. En outre, intégrer la guérison dans la cascade implique de mélanger du « flux » et du « stock » (on ne peut être à la fois infectés et guéris) et rend son interprétation peu aisée.

Une fois les étapes de la cascade déterminées, la question des définitions reste un point critique. Safreed-Harmon *et al.* ont proposé des définitions extrêmement précises des étapes qu'ils identifient comme clefs [171]. Cependant, les résultats de l'étude pilote réalisée auprès des pays sélectionnés pour la grande qualité de leurs systèmes de surveillance témoignent de la complexité et des limites de l'exercice. En l'absence d'harmonisation des systèmes de surveillance entre les pays, parvenir à établir une cascade consensuelle et rigoureusement comparable entre pays relève du défi !

Concernant la présentation des données, la représentation sous forme d'histogramme est assez consensuelle, mais les chiffres présentés sont très variables selon les publications. Nous proposons que soient représentées les estimations de nombres à chaque étape de la cascade et d'indiquer les proportions calculées par rapport au nombre de personnes infectées chronique en accord avec la présentation des objectifs opérationnels de l'OMS (90% des personnes infectées diagnostiquées, 80% des personnes infectées traitées) [7].

Pertinence de la cascade pour l'hépatite C

Si le VIH est l'application la plus fréquente du concept de cascade, cela est sans doute lié au fait que ce dernier est particulièrement adapté à l'histoire naturelle et à la prise en charge de cette pathologie qui repose sur un suivi médical et un traitement à vie recommandés pour tous les patients, permettant d'interpréter les résultats de la cascade. Pour l'hépatite C, depuis 2016, le programme mondial d'élimination de l'OMS et l'accès universel aux AAD de 2nde génération en France ont permis de fixer des objectifs chiffrés en termes de diagnostic et de traitement. Avant cette date, l'interprétation des résultats de la cascade est difficile en l'absence de recommandation sur la prise en charge médicale des personnes infectées présentant un stade de fibrose peu avancé et de traitement recommandé pour tous.

Comment optimiser la cascade de prise en charge de l'hépatite C ?

De nombreuses interventions à différentes étapes du parcours de soins ont été proposées et évaluées pour le VIH et dans une moindre mesure pour l'hépatite C. Une méta-analyse [303] a montré que plusieurs interventions simples et peu onéreuses permettraient d'améliorer de façon substantielle l'engagement des personnes infectées par le VHC dans le parcours de soins, parmi lesquelles :

- Des rappels aux cliniciens sur le dépistage au cours des consultations (sous forme d'autocollants sur les dossiers patients papier ou d'alertes dans les dossiers électroniques) pour augmenter les taux de dépistage (risque relatif (RR) : 3,7 [IC95% : 1,8-7,6] par rapport à l'absence d'intervention) ;
- De l'éducation thérapeutique par les infirmières pour favoriser l'achèvement du traitement (bithérapie) (RR : 1,1 [IC95% : 1,1-1,2]) et la guérison (RR : 1,9 [IC95% : 1,4-2,6]) ;
- Une prise en charge coordonnée et dans un même lieu de l'hépatite C, de la santé mentale et des troubles liés à l'usage de drogues et d'alcool pour accroître l'accès au traitement (bithérapie) (RR : 3,0 [IC95% : 1,2-7,4]), l'adhérence au traitement (RR : 1,2 [IC95% : 1,1-1,4]) et la guérison (RR : 1,2 [IC95% : 1,1-1,4]).

Quelle que la population concernée, la prise en compte des comorbidités (co-infections VIH, VHB, diabète, obésité, consommation excessive d'alcool, insuffisance rénale sévère) est également essentielle [122, 271].

Concernant les UDIV, de nombreuses études ont montré l'importance d'une approche multidisciplinaire et globale de la santé physique et mentale et de la situation sociale [183, 304]. Les actions de dépistage par TROD ou à partir de DBS et de counseling dans les centres de réduction des risques ou encore les interventions guidées par les pairs pour faciliter l'accès au traitement et l'observance au traitement ont également montré leur efficacité [304].

En France, de nombreuses expérimentations et programmes, notamment de test and treat dans les structures de réduction des risques ou en milieu carcéral, ont été mis en œuvre au cours des dernières années. Dans le cadre du plan « priorité prévention 2018-2015 » dont l'une des 25 mesures phares est l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025 [160], trois actions principales sont prévues :

« - le renforcement de la prévention par des actions innovantes « d'aller-vers » pour toucher les publics prioritaires (UD, personnes nées dans des pays de forte prévalence du VHC) et éloignés du système de santé ;

- le renforcement du dépistage de proximité par l'utilisation des TROD dans une approche combinée du VIH, du VHC et du VHB ;

- le renforcement de l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C, par l'ouverture de la prescription de deux médicaments AAD de 2nde génération à l'ensemble des médecins, dans le cadre d'un parcours simplifié » [305].

Concernant le dépistage, la recommandation de la HAS sur la stratégie de dépistage de l'hépatite C est attendue dans les prochains mois. Le premier avis rendu public en septembre 2019, conclut que l'efficacité de la stratégie universelle par rapport au dépistage ciblant les personnes les plus à risque d'exposition au VHC n'est pas démontrée et préconise une intensification du dépistage de la population ciblée [130].

Dans l'attente de cette recommandation, des campagnes d'incitation au dépistage sont mises en place dès 2019, via l'organisation d'une semaine régionale de dépistage chaque année.

PERSPECTIVES

Ces premières estimations de cascade française de prise en charge de l'hépatite C chronique à l'échelle nationale devront être renouvelées pour permettre le suivi de l'élimination de l'hépatite C. Même si dans un souci de comparabilité, la méthodologie doit rester relativement conservée, une réflexion complémentaire mériterait d'être menée afin d'améliorer la représentativité, vis-à-vis de la population nationale, des estimations du nombre de personnes infectées et du nombre de personnes ayant connaissance de leur infection. De même, les performances de l'algorithme de repérage des patients pris en charge pourraient être améliorées par des études complémentaires.

L'approche transversale a été privilégiée pour ces premières estimations afin de pouvoir évaluer la situation française par rapport aux objectifs opérationnels fixés par l'OMS pour l'élimination des hépatites virales. L'accès au traitement pour les patients identifiés comme pris en charge au cours de l'année pourrait être étudié de façon plus approfondie à partir des informations disponibles dans le SNDS : âge, sexe, département, CMU, indice de défavorisation sociale, patients ayant eu un remboursement pour TSO ou identifiés comme pris en charge pour le VIH). En outre, une approche longitudinale pourrait être mise en œuvre à partir du SNDS pour étudier les délais d'accès aux soins et au traitement des personnes identifiées comme nouvellement diagnostiquées pour une hépatite C chronique.

Au-delà de ces cascades à visée nationale, la construction de la cascade chez les UDIV, principale population à risque de contamination par le virus de l'hépatite C, est essentielle afin d'identifier les principales barrières dans leur parcours de soins (perception vis-à-vis du traitement, situation sociale, comorbidités...). La nouvelle édition de l'enquête Coquelicot, prévue pour 2020, devrait permettre de répondre en grande partie à cette question.

Enfin, il convient de rappeler que l'hépatite B est également inscrite dans le programme d'élimination de l'OMS à l'horizon 2030 [7]. La construction de la cascade de prise en charge de cette pathologie serait donc nécessaire.

CONCLUSION

Ce travail a permis d'estimer, pour la première fois en France, la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique. La comparaison des estimations avant et après l'introduction des AAD de 2nde génération suggère un impact important de ceux-ci sur la cascade de soins.

Si ces résultats placent la France dans une situation relativement privilégiée par rapport à la plupart des autres pays, la mobilisation doit se poursuivre et s'intensifier afin d'atteindre l'objectif d'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;292:767-70.
- [2] Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* (London, England). 1978;1:459-63.
- [3] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* (New York, NY). 1989;244:359-62.
- [4] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious diseases*. 2005;5:558-67.
- [5] Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32:98-112.
- [6] Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*. 2015;62:S87-99.
- [7] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
- [8] Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:793-800.
- [9] Gray RR, Salemi M, Klenerman P, Pybus OG. A new evolutionary model for hepatitis C virus chronic infection. *PLoS pathogens*. 2012;8:e1002656.
- [10] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77-87.
- [11] Geri G, Maynard M, Rosenthal E, Fontaine H, Lacombe K, Slama L, et al. Care of hepatitis C virus infection in France: modifications in three consecutive surveys between 1995 and 2010. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34:1349-57.
- [12] Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2:161-76.
- [13] Santé publique France. Données de surveillance nationale de l'hépatite C chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/donnees-sur-la-prise-en-charge-de-l-hepatite-chronique-c>
- [14] Semenova T, Nemoz B, Thibault V, Lagathu G, Duverlie G, Brochet E, et al. Hepatitis C subtype distribution in chronically infected patients with mild liver fibrosis in France: the GEMHEP study. *Epidemiology and infection*. 2019;147:e234.
- [15] Pillonel J, Laperche S, Boulat C, Gallian P, Gross S, Roche C. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang, 1992-2016. <https://www.santepubliquefrance.fr/don-de-sang/donnees/#tabs>
- [16] Delile JM, de Ledinghen V, Jauffret-Roustide M, Roux P, Reiller B, Foucher J, et al. Hepatitis C virus prevention and care for drug injectors: the French approach. *Hepatology, medicine and policy*. 2018;3:7.
- [17] Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X, et al. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiology and infection*. 2017;145:895-907.
- [18] Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Seminars in liver disease*. 2011;31:340-6.
- [19] Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol*. 2001;35:284-9.
- [20] Delarocque-Astagneau E, Pillonel J, De Valk H, Perra A, Laperche S, Desenclos JC. An incident case-control study of modes of hepatitis C virus transmission in France. *Annals of epidemiology*. 2007;17:755-62.
- [21] Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infection control and hospital epidemiology*. 2005;26:752-60.
- [22] Tosini W, Ciotti C, Goyer F, Lolom I, L'Heriteau F, Abiteboul D, et al. Needlestick injury rates according to different types of safety-engineered devices: results of a French multicenter study. *Infection control and hospital epidemiology*. 2010;31:402-7.
- [23] Floret N, Ali Brandemeyer O, Réseau AESR. Surveillance des accidents avec exposition au sang dans les établissements de santé français. Réseau AES-Raisin, France. Résultats 2015. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017. 61 p. p.
- [24] Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses

in health care workers: prevention and management. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;52:4-10.

- [25] Lot F. Risque infectieux et conduite à tenir post-AES Arcachon: Cclin Sud-Ouest; 2012.
- [26] Bernstein HB, Dunkelberg JC, Leslie KK. Hepatitis C in Pregnancy in the Era of Direct-acting Antiviral Treatment: Potential Benefits of Universal Screening and Antepartum Therapy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018;61:146-56.
- [27] Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52:1497-505.
- [28] Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99:855-9.
- [29] Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57:881-9.
- [30] Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sexually transmitted infections*. 2012;88:558-64.
- [31] Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Auperin I, et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPaIG Study. *PLoS One*. 2011;6:e29322.
- [32] Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, Krznaric I, et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany--a case-control study. *PLoS One*. 2011;6:e17781.
- [33] Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Gunthard HF, Clerc O, Calmy A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1408-16.
- [34] van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196:230-8.
- [35] Pradat P, Huleux T, Raffi F, Delobel P, Valantin MA, Poizot-Martin I, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *Aids*. 2018;32:1077-82.
- [36] Charre C, Cotte L, Kramer R, Miaillhes P, Godinot M, Koffi J, et al. Hepatitis C virus spread from HIV-positive to HIV-negative men who have sex with men. *PLoS One*. 2018;13:e0190340.
- [37] Cotte L, Cua E, Reynes J, Raffi F, Rey D, Delobel P, et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018.
- [38] Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, de Vries HJC, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *Aids*. 2017;31:1603-10.
- [39] Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:9-16.
- [40] Hellstrom UB, Sylvan SP, Decker RH, Sonnerborg A. Immunoglobulin M reactivity towards the immunologically active region sp75 of the core protein of hepatitis C virus (HCV) in chronic HCV infection. *J Med Virol*. 1993;39:325-32.
- [41] Negro F, Troonen H, Michel G, Giostra E, Albrecht M, Perrin L, et al. Lack of monomeric IgM anti-hepatitis C virus (HCV) core antibodies in patients with chronic HCV infection. *Journal of virological methods*. 1996;60:179-82.
- [42] Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59:109-20.
- [43] Laperche S, Servant Delmas A, Gallian P, Pillonel J. La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010. Numéro thématique. *Don de sang : surveillance du risque infectieux et sécurité transfusionnelle. Bull Epidemiol Hebd*. 2012:447-52.
- [44] Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:951-8.
- [45] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13:34-41.
- [46] Amin J, Law MG, Micallef J, Jauncey M, Van Beek I, Kaldor JM, et al. Potential biases in estimates of hepatitis C RNA clearance in newly acquired hepatitis C infection among a cohort of injecting drug users. *Epidemiology and infection*. 2007;135:144-50.
- [47] Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*. 2008;47:321-31.
- [48] Moradpour D, Mullhaupt B. Hepatitis C: epidemiology natural course and diagnosis. *Revue medicale*

suisse. 2015;11:896-901.

- [49] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58-68.
- [50] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48:418-31.
- [51] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349:825-32.
- [52] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001;34:730-9.
- [53] Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3:1150-9.
- [54] Delarocque-Astagneau E, Roudot-Thoraval F, Campese C, Desenclos JC, Steering THCSS. Past excessive alcohol consumption: a major determinant of severe liver disease among newly referred hepatitis C virus infected patients in hepatology reference centers, France, 2001. *Ann Epidemiol*. 2005;15:551-7.
- [55] Yoon H, Lee JG, Yoo JH, Son MS, Kim DY, Hwang SG, et al. Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut and liver*. 2013;7:469-74.
- [56] Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44:47-55.
- [57] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Aids*. 2008;22:1979-91.
- [58] Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol*. 1998;28:27-33.
- [59] Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2011;128:176-84.
- [60] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
- [61] Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment--finding the right path. *Nature reviews Drug discovery*. 2007;6:991-1000.
- [62] Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135:821-9.
- [63] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122:1303-13.
- [64] Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59:675-83.
- [65] Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010;52:652-7.
- [66] Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat*. 2010;17:287-92.
- [67] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158:329-37.
- [68] Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology*. 2017.
- [69] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017.
- [70] Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018.
- [71] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017;67:1204-12.
- [72] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2019.

- [73] 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.
- [74] Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018;68:827-38.
- [75] Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC infectious diseases*. 2015;15:19.
- [76] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virology of hepatitis C virus infection. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2012;26:381-9.
- [77] Improvement of hepatitis C virus RNA polymerase chain reaction through a multicentre quality control study. French Study Group for the Standardization of Hepatitis C Virus PCR. *Journal of virological methods*. 1994;49:79-88.
- [78] Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986;315:1575-8.
- [79] Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1989;321:1506-10.
- [80] Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Jr., Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 1989;321:1501-6.
- [81] McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-92.
- [82] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*. *Lancet (London, England)*. 1998;352:1426-32.
- [83] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conférence de consensus. Hépatite C : dépistage et traitement. Paris, France: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 1997. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/Vhc-2002.pdf>
- [84] Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*. 2000;32:477-81.
- [85] Bedossa P. Assessment of hepatitis C: non-invasive fibrosis markers and/or liver biopsy. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:19-22.
- [86] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289-93.
- [87] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, Castelnau C, Giuily N, Duchatelle V, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1998;29:214-23.
- [88] Mizokami M, Orito E, Gibo Y, Suzuki K, Ohba K, Ohno T, et al. Genotype, serum level of hepatitis C virus RNA and liver histology as predictors of response to interferon-alpha 2a therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Liver*. 1996;16:23-7.
- [89] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2001;358:958-65.
- [90] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
- [91] Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*. 2004;140:346-55.
- [92] Jullien-Depradeux AM, Bloch J, Le Quellec-Nathan M, Abenham A. National campaign against hepatitis C in France (1999-2002). *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2002;65:112-4.
- [93] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C - Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'ANAES. 2001. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>
- [94] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DGS/DH/DSS n°98-423 du 09 juillet 1998 relative aux missions et aux objectifs des consultations de dépistage anonyme et gratuit ou de dépistage gratuit du virus de l'immunodéficience humaine. Available from: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-30/a0301930.htm>

- [95] Ecole Nationale de la Santé Publique. La campagne nationale d'information et d'incitation au dépistage de l'hépatite C. Juin & Septembre - Octobre 2001. Module interprofessionnel de santé publique. Rennes: ENSP; 2001. https://documentation.ehesp.fr/memoires/2001/mip/g_02.pdf
- [96] Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Paris; 2002. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite_C.pdf
- [97] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Programme national Hépatites virales C et B, 2002-2005. Paris: Ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 2002.
- [98] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42:1373-81.
- [99] Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourliere M, et al. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. *Clinical biochemistry*. 2008;41:1368-76.
- [100] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratzu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC gastroenterology*. 2007;7:40.
- [101] Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008;28:1352-62.
- [102] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-74.
- [103] Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:686-93.
- [104] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.
- [105] Haute autorité de santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique. Saint-Denis: Haute autorité de santé; 2008. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf
- [106] Ministère de la Santé et des Sports. Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012). Paris: Ministère de la Santé et des Sports; 2009. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf
- [107] Buhler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32 Suppl 1:9-16.
- [108] Kronenberger B, Zeuzem S. New developments in HCV therapy. *J Viral Hepat*. 2012;19 Suppl 1:48-51.
- [109] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17.
- [110] Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206.
- [111] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
- [112] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
- [113] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59:434-41.
- [114] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147:132-42.e4.
- [115] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
- [116] Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:769-75.
- [117] Dessauce C, Semenzato L, Barthélémy P. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur 4 ans de prise en charge par l'Assurance Maladie. *Points de repère*. 2019; 52. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_52 - Les antiviraux a action directe dans le traitement de l hepatitis C.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_52_-_Les_antiviraux_a_action_directe_dans_le_traitement_de_l_hepatite_C.pdf)
- [118] Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Saint-Denis, France: HAS; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf

- [119] Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Elargissement du périmètre de remboursement. Saint-Denis, France: 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_college_hepatite_c.pdf
- [120] Ministère des Solidarités et de la Santé. Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique. Communiqué de presse. 2019. <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c-chronique>
- [121] Association française pour l'étude du foie. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. 2018. <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>
- [122] Haute autorité de santé. Fiche mémo. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_memo_hepatite_c.pdf
- [123] Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. 2014. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf
- [124] Bottero 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 international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36:1442-9.
- [125] Chevaliez S, Pawlotsky JM. Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. Numéro spécial. Dépistage des hépatites B et C en France : état des lieux et perspectives. *BEHWeb*. 2011:5 p.
- [126] Haute autorité de santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_vhc- rapport.pdf
- [127] 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 Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et du CNS et avec le concours de l'AFEF. 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf
- [128] Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol*. 2018;69:785-92.
- [129] Haute autorité de santé. Feuille de route. Evaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC (volet 1). Saint-Denis, France: Haute autorité de santé; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/feuille_de_route_evaluation_strategies_depistage_vhc_vf_2018-11-28_15-43-5_301.pdf
- [130] Haute autorité de santé. Evaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) - Volet 1 Evaluer l'efficacité des stratégies de dépistage. Saint-Denis: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/evaluation_economique_evaluation_des_strategies_de_depistage_des_personnes_infectees_par_le_vhc_volet_1.pdf
- [131] Desenclos JC, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Roudot-Thoraval F, Guignard E, et al. Estimation du nombre de sujets infectés par le V.H.C. en France, 1994-1995. *Bull Epidemiol Hebd*. 1996;5:22-3.
- [132] Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology*. 1997;25:1490-6.
- [133] Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 1997;26:485-90.
- [134] Valenciano M, Emmanuelli J, Lert F. Unsafe injecting practices among attendees of syringe exchange programmes in France. *Addiction (Abingdon, England)*. 2001;96:597-606.
- [135] Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, Simon N, de Valk H, Laperche S, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine? *Infection control and hospital epidemiology*. 2002;23:328-34.
- [136] Le Pogam S, Le Chapois D, Christen R, Dubois F, Barin F, Goudeau A. Hepatitis C in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36:3040-3.
- [137] Desenclos JC, Bourdiol-Razes M, Rolin B, Garandeau P, Ducos J, Brechot C, et al. Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. *Infection control and hospital epidemiology*. 2001;22:701-7.
- [138] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010;82:546-55.

- [139] Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Dubois F, Pioche C, Le Strat Y, Roudot-Thoraval F, et al. The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat*. 2010;17:435-43.
- [140] 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 infectious diseases*. 2009;9:113.
- [141] Lucidarme D, Bruandet A, Ileff D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, et al. Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiology and infection*. 2004;132:699-708.
- [142] Brouard C, Delarocque Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, et al. Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. Numéro thématique. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. *Bull Epidemiol Hebd*. 2009:199-204.
- [143] Lettmeier B, Muhlberger N, Schwarzer R, Sroczynski G, Wright D, Zeuzem S, et al. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. *J Hepatol*. 2008;49:528-36.
- [144] Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2:325-36.
- [145] Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Leon 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. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 2016;64:301-12.
- [146] Pioche C, Leon L, Larsen C, Lot F, Pillonel J, Brouard C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2013, enquête LaboHep. Numéro thématique. Journée mondiale contre l'hépatite. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015:478-84.
- [147] Brouard C, Leon L, Pioche C, Bousquet V, Semaille C, Larsen C. Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2013:205-9.
- [148] Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête LaboHep. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018:188-95.
- [149] Brouard C. Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C. *Journées françaises d'hépatologie et d'oncologie digestive; Paris2019*.
- [150] Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143:974-85.e14.
- [151] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:34-59.
- [152] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48:200-7.
- [153] Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol*. 2008;49:175-83.
- [154] Septfonds A, Gautier A, Brouard C, Bernillon P, Nicolau J, Larsen C. Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France, 2004-2011. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014:202-9.
- [155] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
- [156] Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS One*. 2013;8:e80948.
- [157] World Health Organization. The 2016 global status report on blood safety and availability. World Health Organization; 2017. p. 166.
- [158] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;385:117-71.
- [159] World Health Organization. Résolution de la 67ème Assemblée mondiale de la santé sur l'hépatite (WHA 67.6). Geneva: World Health Organization; 2014. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-fr.pdf
- [160] Comité interministériel pour la santé. Priorité prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie, 2018-2022. 2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publique_psnppdf
- [161] Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022. 2017. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdefpost-consult.pdf
- [162] Piot M, WHO Global Tuberculosis Programme. A simulation model of case finding and treatment in tuberculosis control programmes. Geneva: World Health Organization; 1967.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69827>

- [163] Hayes R, Wawer M, Gray R, Whitworth J, Grosskurth H, Mabey D. Randomised trials of STD treatment for HIV prevention: report of an international workshop. HIV/STD Trials Workshop Group. *Genitourinary medicine*. 1997;73:432-43.
- [164] Perlman DC, Jordan AE, Nash D. Conceptualizing Care Continua: Lessons from HIV, Hepatitis C Virus, Tuberculosis and Implications for the Development of Improved Care and Prevention Continua. *Frontiers in public health*. 2016;4:296.
- [165] UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). 90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS Epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
- [166] Rotily M, Abergel A, Branchoux S, Akremi R, de Leotoing L, Vainchtock A, et al. Regional differences in hospitalisations for complications of chronic hepatitis C in 2012. *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*. 2017;29:215-27.
- [167] Santé publique France. Les données sur les Affections de longue durée (ALD). <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/donnees-sur-la-prise-en-charge-de-l-hepatite-chronique-c>
- [168] Dessauce C, Rudant J, Expert A, Barthélemy P, Cadier B. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C : retour sur 18 mois de prise en charge par l'Assurance Maladie. *Points de repère*. 2016;44.
- [169] Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e101554.
- [170] Hermetet C, Dubois F, Gaudy-Graffin C, Bacq Y, Royer B, Gaborit C, et al. Continuum of hepatitis C care in France: A 20-year cohort study. *PLoS One*. 2017;12:e0183232.
- [171] Safreed-Harmon K, Blach S, Aleman S, Boe Kielland K, Bollerup S, Cooke G, et al. The Consensus Hepatitis C Cascade of Care: standardized reporting to monitor progress toward elimination. *Clin Infect Dis*. 2019.
- [172] Medland NA, Chow EPF, McMahon JH, Elliott JH, Hoy JF, Fairley CK. Time from HIV diagnosis to commencement of antiretroviral therapy as an indicator to supplement the HIV cascade: Dramatic fall from 2011 to 2015. *PLoS One*. 2017;12:e0177634.
- [173] Holmberg SD, Spradling PR, Moorman AC, Denniston MM. Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:1859-61.
- [174] Papatheodoridis G, Sypsa V, Kantzanou M, Nikolakopoulos I, Hatzakis A. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *J Viral Hepat*. 2015;22:409-15.
- [175] Viner K, Kuncio D, Newbern EC, Johnson CC. The continuum of hepatitis C testing and care. *Hepatology*. 2015;61:783-9.
- [176] Janjua NZ, Kuo M, Yu A, Alvarez M, Wong S, Cook D, et al. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EBioMedicine*. 2016;12:189-95.
- [177] Bartlett SR, Yu A, Chapinal N, Rossi C, Butt Z, Wong S, et al. The population level care cascade for hepatitis C in British Columbia, Canada as of 2018: Impact of Direct Acting Antivirals. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019.
- [178] Iversen J, Grebely J, Catlett B, Cunningham P, Dore GJ, Maher L. Estimating the cascade of hepatitis C testing, care and treatment among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy*. 2017;47:77-85.
- [179] Maier MM, Ross DB, Chartier M, Belperio PS, Backus LI. Cascade of Care for Hepatitis C Virus Infection Within the US Veterans Health Administration. *Am J Public Health*. 2016;106:353-8.
- [180] Rosa-Hezode I, Chousterman M, Costes L, Labourdette C, Elghozi B, Krastinova E, et al. Cascade of care for migrants tested Hepatitis C antibodies positive in France through a systematic screening program: the PRECAVIR study. *J Viral Hepat*. 2019.
- [181] Doffoel M, Di Nino F, Chaffraix F, Lang A, Lalanne-Tongio L. Impact of Direct-acting Antivirals on hepatitis C cascade of care among people who inject drugs. *J Antivir Antiretrovir*. 2019.
- [182] Isenhour C, Hariri S, Vellozzi C. Monitoring the hepatitis C care cascade using administrative claims data. *The American journal of managed care*. 2018;24:232-8.
- [183] Ford MM, Johnson N, Desai P, Rude E, Laraque F. From Care to Cure: Demonstrating a Model of Clinical Patient Navigation for Hepatitis C Care and Treatment in High-Need Patients. *Clin Infect Dis*. 2017;64:685-91.
- [184] Hochstatter KR, Hull SJ, Stockman LJ, Stephens LK, Olson-Streed HK, Ehlenbach WJ, et al. Using database linkages to monitor the continuum of care for hepatitis C virus among syringe exchange clients: Experience from a pilot intervention. *Int J Drug Policy*. 2017;42:22-5.
- [185] Simmons R, Ireland G, Irving W, Hickman M, Sabin C, Ijaz S, et al. Establishing the cascade of care for hepatitis C in England-benchmarking to monitor impact of direct acting antivirals. *J Viral Hepat*. 2018;25:482-90.
- [186] Hawks L, Norton BL, Cunningham CO, Fox AD. The Hepatitis C virus treatment cascade at an urban

- postincarceration transitions clinic. *J Viral Hepat.* 2016;23:473-8.
- [187] Patel RC, Vellozzi C, Smith BD. Results of Hepatitis C Birth-Cohort Testing and Linkage to Care in Selected U.S. Sites, 2012-2014. *Public Health Rep.* 2016;131 Suppl 2:12-9.
- [188] Wade AJ, Macdonald DM, Doyle JS, Gordon A, Roberts SK, Thompson AJ, et al. The Cascade of Care for an Australian Community-Based Hepatitis C Treatment Service. *PLoS One.* 2015;10:e0142770.
- [189] Cachay ER, Hill L, Wyles D, Colwell B, Ballard C, Torriani F, et al. The hepatitis C cascade of care among HIV infected patients: a call to address ongoing barriers to care. *PLoS One.* 2014;9:e102883.
- [190] Hezode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2018;38 Suppl 1:21-7.
- [191] 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. Numéro thématique. Hépatites B et C, données épidémiologiques récentes. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016:224-9.
- [192] Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret Roustide M, Lot F, Pillonel J. Estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France en 2014. Implications pour des recommandations de dépistage élargi. Numéro thématique. Hépatites B, C et Delta en France : le dépistage à encourager. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015:329-39.
- [193] 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.
- [194] Lydie N, Saboni L, Gautier A, Brouard C, Chevaliez S, Barin F, et al. Innovative Approach for Enhancing Testing of HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C in the General Population: Protocol for an Acceptability and Feasibility Study (BaroTest 2016). *JMIR research protocols.* 2018;7:e180.
- [195] Santé publique France. Baromètres de Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france>
- [196] Richard J-B, Andler R, Gautier A, Guignard R, Leon C, Beck F. Effects of using an Overlapping Dual-Frame Design on Estimates of Health Behaviors: A French General Population Telephone Survey. *J Surv Stat Methodol.* 2016.
- [197] Kish L. A Procedure for Objective Respondent Selection within the Household. *Journal of the American Statistical Association.* 1949;44:380-7.
- [198] Haziza D, Beaumont J-F. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review.* 2007;75:25-43.
- [199] El Tinge JL, Yansaneh IS. Diagnostics for formation of nonresponse adjustment cells, with an application to income nonresponse in the US Consumer Expenditure Survey. *Survey methodology.* 1997;23:33-40.
- [200] Santin G, Geoffroy B, Benezet L, Delezire P, Chatelot J, Sitta R, et al. In an occupational health surveillance study, auxiliary data from administrative health and occupational databases effectively corrected for nonresponse. *Journal of clinical epidemiology.* 2014;67:722-30.
- [201] Little RJ. Survey nonresponse adjustments for estimates of means. *International Statistical Review/Revue Internationale de Statistique.* 1986:139-57.
- [202] World Health Organization. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002;77:41-8.
- [203] Rahib D, Larsen C, Gautier A, Saboni L, Brouard C, Chevaliez S, et al. Acceptabilité et faisabilité d'un dépistage par auto-prélèvement à domicile des infections VIH, VHB et VHC en population générale en France en 2016 : l'étude BaroTest. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019:478-90.
- [204] Lange B, Cohn J, Roberts T, Camp J, Chauffour J, Gummadi N, et al. Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. *BMC infectious diseases.* 2017;17:700.
- [205] Lange B, Roberts T, Cohn J, Greenman J, Camp J, Ishizaki A, et al. Diagnostic accuracy of detection and quantification of HBV-DNA and HCV-RNA using dried blood spot (DBS) samples - a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases.* 2017;17:693.
- [206] Chevaliez S, Pawlotsky JM. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *J Hepatol.* 2018;69:916-26.
- [207] Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouze AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion.* 2002;42:980-8.
- [208] Seringe E, Colin L, Aggoune M, Novakova I, Astagneau P. Un cas de transmission nosocomiale du virus de l'hépatite C (VHC) en hémodialyse : analyse des causes a posteriori selon la méthode ALARM, France, 2015. Numéro thématique. Hépatites B et C, données épidémiologiques récentes. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016:244-9.
- [209] Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for

- Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56:707-15.
- [210] Elliot E, Rossi M, McCormack S, McOwan A. Identifying undiagnosed HIV in men who have sex with men (MSM) by offering HIV home sampling via online gay social media: a service evaluation. *Sexually transmitted infections*. 2016;92:470-3.
- [211] Seguin M, Dodds C, Mugweni E, McDaid L, Flowers P, Wayal S, et al. Self-sampling kits to increase HIV testing among black Africans in the UK: the HAUS mixed-methods study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2018;22:1-158.
- [212] Bhatti P, Kampa D, Alexander BH, McClure C, Ringer D, Doody MM, et al. Blood spots as an alternative to whole blood collection and the effect of a small monetary incentive to increase participation in genetic association studies. *BMC medical research methodology*. 2009;9:76.
- [213] Sakhi AK, Bastani NE, Ellingjord-Dale M, Gundersen TE, Blomhoff R, Ursin G. Feasibility of self-sampled dried blood spot and saliva samples sent by mail in a population-based study. *BMC cancer*. 2015;15:265.
- [214] Janssen E, Bastianic T. Usage problématique de drogues en France : les prévalences en 2011. Estimations locales et extrapolations nationales. Saint-Denis La Plaine: Observatoire Français des drogues et des toxicomanies; 2013. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2013/usage-problematique-de-drogues-en-france-les-prevalences-en-2011-septembre-2013/>
- [215] Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, Leon L, Le Strat Y, Brunet S, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *BEH N°39-40*. 2013.
- [216] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61:S45-57.
- [217] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:107-15.
- [218] Neal KR, Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut*. 2007;56:1098-104.
- [219] Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2012.
- [220] Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*. 2000;10:325-37.
- [221] Chiron E, Jauffret Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valantin 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*. 2013:445-50.
- [222] Gautier A, Jestin C, Jauffret Roustide M. Perception et connaissances des hépatites virales : résultats de l'enquête Nicolle, France, 2006. Numéro thématique. *Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives*. *Bull Epidemiol Hebd*. 2009:208-11.
- [223] Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Hepatitis B knowledge, perceptions and practices in the French general population: the room for improvement. *BMC public health*. 2013;13:576.
- [224] Ifop-SOS Hépatites. Les Français et l'hépatite C. Paris: Ifop; 2013. <http://www.soshepatites.org/wp-content/uploads/2013/03/2013-ifop-les-francais-et-lhepatite-c.pdf>
- [225] van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *European journal of epidemiology*. 2007;22:183-93.
- [226] Brant LJ, Ramsay ME, Balogun MA, Boxall E, Hale A, Hurrelle M, et al. Diagnosis of acute hepatitis C virus infection and estimated incidence in low- and high-risk English populations. *J Viral Hepat*. 2008;15:871-7.
- [227] Hope VD, Hickman M, Ngui SL, Jones S, Telfer M, Bizzarri M, et al. Measuring the incidence, prevalence and genetic relatedness of hepatitis C infections among a community recruited sample of injecting drug users, using dried blood spots. *J Viral Hepat*. 2011;18:262-70.
- [228] Craine N, Hickman M, Parry JV, Smith J, Walker AM, Russell D, et al. Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. *Epidemiology and infection*. 2009;137:1255-65.
- [229] Hagan H, Pouget ER, Williams IT, Garfein RL, Strathdee SA, Hudson SM, et al. Attribution of hepatitis C virus seroconversion risk in young injection drug users in 5 US cities. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201:378-85.
- [230] Grebely J, Lima VD, Marshall BD, Milloy MJ, DeBeck K, Montaner J, et al. Declining incidence of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in a Canadian setting, 1996-2012. *PLoS One*. 2014;9:e97726.
- [231] 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.
- [232] Page-Shafer K, Pappalardo BL, Tobler LH, Phelps BH, Edlin BR, Moss AR, et al. Testing strategy to identify

- cases of acute hepatitis C virus (HCV) infection and to project HCV incidence rates. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46:499-506.
- [233] Valdiserri R, Khalsa J, Dan C, Holmberg S, Zibbell J, Holtzman D, et al. Confronting the emerging epidemic of HCV infection among young injection drug users. *Am J Public Health*. 2014;104:816-21.
- [234] Costes JM. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France : estimations 2006. Tendances. 2009;1-4. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxjpcp.pdf>
- [235] Pillonel J, Laperche S. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2005;10:5-8.
- [236] Lopez D, Martineau H, Palle C. Mortalité liée aux drogues illicites. Etude de cohorte rétrospective de personnes interpellées pour usage de stupéfiants. Saint-Denis La Plaine: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2004. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxdlk7.pdf>
- [237] Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol*. 2013;58:31-7.
- [238] Cazein F, Barin F, Le Strat Y, Pillonel J, Le Vu S, Lot F, et al. Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France: evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:e114-7.
- [239] Guignon N, Haury B, Tortay I. La prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique. *Etudes et Résultats*. 2006; 470. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er470.pdf>
- [240] Delarocque Astagneau E, Campese C, Bronowicki JP, Couzigou P, Gorla O, Guyader D, et al. Surveillance de l'hépatite C à l'échelon national à partir des pôles de référence volontaires, 2000-2001. Numéro thématique. *Epidémiologie de l'hépatite C : état des lieux. Bull Epidemiol Hebd*. 2003:90-3.
- [241] Delarocque Astagneau E, Pioche C, Desenclos JC. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires : années 2001-2004. Bilans réguliers de surveillance - Maladies infectieuses. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006:414-8.
- [242] Institut national de la santé et de la recherche médicale - ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites). ANRS CO22 HEPATHER, Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française. Protocole d'étude. 2011. http://www.anrs.fr/sites/default/files/2018-09/protocole_cohorte_hepather.pdf
- [243] Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol*. 2017;66:39-47.
- [244] Laurain A, Metivier S, Haour G, Larrey D, Dorival C, Hezode C, et al. Safety and efficacy of the combination simeprevir-sofosbuvir in HCV genotype 1- and 4-mono-infected patients from the French ANRS CO22 hepather cohort. *BMC infectious diseases*. 2019;19:300.
- [245] Maunoury F, Clement A, Nwankwo C, Levy-Bachelot L, Abergel A, Di Martino V, et al. Cost-effectiveness analysis of elbasvir-grazoprevir regimen for treating hepatitis C virus genotype 1 infection in stage 4-5 chronic kidney disease patients in France. *PLoS One*. 2018;13:e0194329.
- [246] Sanna A, Le Strat Y, Roudot-Thoraval F, Deuffic Burban S, Carrier P, Delarocque-Astagneau E, et al. Severe liver disease related to chronic hepatitis C virus infection in treatment-naïve patients: epidemiological characteristics and associated factors at first expert centre visit, France, 2000 to 2007 and 2010 to 2014. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017;22.
- [247] Larsen C, Bousquet V, Delarocque-Astagneau E, Pioche C, Roudot-Thoraval F, Desenclos JC. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. *J Med Virol*. 2010;82:1647-54.
- [248] Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46:1054-60.
- [249] Abergel A, Rotily M, Branchoux S, Akremi R, de Leotoing L, Vainchtock A, et al. Chronic hepatitis C: Burden of disease and cost associated with hospitalisations in France in 2012 (The HEPC-LONE study). *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2016;40:340-8.
- [250] Rotily M, Vainchtock A, Jouaneton B, Abergel A, Wartelle Bladou C. Surveillance de la prise en charge de l'hépatite chronique C : analyse des données nationales du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). *Bull Epidemiol Hebd*. 2012:365-9.
- [251] Schwarzingger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, Rehm J, Mallet V. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: A nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol*. 2017;67:454-61.
- [252] Pariente A, Arpurt JP, Remy AJ, Rosa-Hezode I, Causse X, Heluwaert F, et al. Hepatitis C treatment with all-oral direct-acting antivirals: Effectiveness and tolerance in a multicenter, prospective, observational study from

- French general hospitals (APROVVIE, ANGH). *Presse Med.* 2019;48:e101-e10.
- [253] Fonteneau L, Le Meur N, Cohen-Akenine A, Pessel C, Brouard C, Delon F, et al. The use of administrative health databases in infectious disease epidemiology and public health. *Revue d'épidémiologie et de sante publique.* 2017;65 Suppl 4:S174-s82.
- [254] Bousquet PJ, Caillet P, Coeuret-Pellicer M, Goulard H, Kudjawan YC, Le Bihan C, et al. Using cancer case identification algorithms in medico-administrative databases: Literature review and first results from the REDSIAM Tumors group based on breast, colon, and lung cancer. *Revue d'épidémiologie et de sante publique.* 2017;65 Suppl 4:S236-s42.
- [255] Kudjawan YC, Chatellier G, Decool E, de Maria F, Beltzer N, Gremy I, et al. Timing in initiating lung cancer treatment after bronchoscopy in France: Study from medico-administrative database. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2016;95:44-50.
- [256] Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A. Algorithms based on medico-administrative data in the field of endocrine, nutritional and metabolic diseases, especially diabetes. *Revue d'épidémiologie et de sante publique.* 2017;65 Suppl 4:S168-s73.
- [257] Fuentes S, Cosson E, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Bernillon P, Goldberg M, et al. Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort. *International journal of public health.* 2018.
- [258] de Peretti C, Gabet A, Lecoffre C, Oberlin P, Olie V, Woimant F. Regional disparities in acute and post-acute care of stroke patients in France, 2015. *Revue neurologique.* 2018;174:555-63.
- [259] Gabet A, Danchin N, Juilliere Y, Olie V. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004-14. *European heart journal.* 2017;38:1060-5.
- [260] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Menager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the systeme national d'information interregimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the systeme national des donnees de sante (SNDS) in France. *Revue d'épidémiologie et de sante publique.* 2017;65 Suppl 4:S149-s67.
- [261] Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Guide méthodologique de production des résumés de séjour du PMSI en médecine, chirurgie et obstétrique. Annexe III de l'arrêté du 31 décembre 2003 modifié par l'arrêté du 28 février 2006. <https://www.atih.sante.fr/>
- [262] Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, et al. The REDSIAM network. *Revue d'épidémiologie et de sante publique.* 2017;65 Suppl 4:S144-s8.
- [263] ReDSiam : Réseau pour mieux utiliser les Données du Système national des données de santé. <https://www.redsiam.fr/>
- [264] Haute autorité de santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, diagnostic de la cirrhose non compliquée. Saint-Denis: HAS; 2008. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/argumentaire_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf
- [265] Haute autorité de santé. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose / cirrhose hépatique. Saint-Denis: HAS; 2006.
- [266] Haute autorité de santé. Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique : bilan initial et suivi des patients adultes non traités. Saint-Denis: HAS; 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/tc_fibrose_mel.pdf
- [267] EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
- [268] Païta M, Rivière S, Tala S, Fagot-Campagna A. Les bénéficiaires du dispositif des affections de longue durée en 2014 et les évolutions depuis 2005. *Points de repère.* 2016; 46. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_46 -
_Beneficiaires_du_dispositif_des_ALD_2014.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_46_-_Beneficiaires_du_dispositif_des_ALD_2014.pdf)
- [269] Haute autorité de santé. Actes et prestations. Affection de longue durée. Hépatite chronique C. Saint-Denis, France: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc_actualisation_dec_2007.pdf
- [270] Haute autorité de santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/argumentaire_hepatites-b-c-d_vd.pdf
- [271] Association française pour l'étude du foie. Mise au point des recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. 2019. <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>
- [272] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
- [273] Pillonel J, Brouard C, Weill A, Altana M, Harlin JM, Pinget R, et al. Admissions en affection de longue durée pour le VIH : comparaison avec les découvertes de séropositivité VIH, France, 2003-2009. Numéro

- thématique. L'infection à VIH-sida en France en 2009-2010 : découvertes de séropositivité, admissions en ALD et pathologies inaugurales de sida. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;458-63.
- [274] Dessauce C, Semenzato L, Rachas A, Barthélémy P, Lavin L, Comboroure J-C, et al. Les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique : retour sur quatre ans de prise en charge par l'Assurance maladie (janvier 2014-décembre 2017). *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;502-9.
- [275] Brouard C, Boussac-Zarebska M, Silvain C, Durand J, de Ledinghen V, Pillonel J, et al. Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015. *BMC infectious diseases.* 2017;17:784.
- [276] Durand M, Wang Y, Venne F, Leloir J, Tremblay CL, Abrahamowicz M. Diagnostic accuracy of algorithms to identify hepatitis C status, AIDS status, alcohol consumption and illicit drug use among patients living with HIV in an administrative healthcare database. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2015;24:943-50.
- [277] Niu B, Forde KA, Goldberg DS. Coding algorithms for identifying patients with cirrhosis and hepatitis B or C virus using administrative data. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2015;24:107-11.
- [278] Kramer JR, Davila JA, Miller ED, Richardson P, Giordano TP, El-Serag HB. The validity of viral hepatitis and chronic liver disease diagnoses in Veterans Affairs administrative databases. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2008;27:274-82.
- [279] Pyenson BS, Dieguez G, Ferro C, Mavinkurve M, Gonzalez YS. Newly Diagnosed Hepatitis C in the US Commercially Insured Population Before and After the 2012 Implementation of Expanded Screening Guidelines. *American health & drug benefits.* 2018;11:30-7.
- [280] Zins M, Goldberg M. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *European journal of epidemiology.* 2015;30:1317-28.
- [281] Ministère des Solidarités et de la Santé. Health Data Hub. <https://www.health-data-hub.fr/>
- [282] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2017;26:954-62.
- [283] Gers. Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques. <http://www.gie-gers.fr/presentation/>
- [284] Assurance Maladie. Médic'AM, Médicaments délivrés par les pharmacies de ville.
- [285] Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. 2011.
- [286] Janjua NZ, Islam N, Wong J, Yoshida EM, Ramji A, Samji H, et al. Shift in disparities in hepatitis C treatment from interferon to DAA era: A population-based cohort study. *J Viral Hepat.* 2017;24:624-30.
- [287] Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany. Analyses from drug prescription data, 2010 - 2015. *J Hepatol.* 2017.
- [288] Plan national de gestion du risque et d'efficience du système de soins (PNGDRESS) 2018-2019. . http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/pngdress_2018_-_2019.pdf
- [289] Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundamental & clinical pharmacology.* 2016;30:616-24.
- [290] Center for Disease Analysis Foundation. Just 12 countries worldwide on track to eliminate hepatitis C infection by 2030, with United Kingdom, Italy and Spain among those joining the list. 2018. <https://cdafound.org/just-12-countries-worldwide-on-track-to-eliminate-hepatitis-c-infection-by-2030-with-united-kingdom-italy-and-spain-among-those-joining-the-list/>
- [291] Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat.* 2018;25 Suppl 1:6-17.
- [292] Supervie V, Marty L, Lacombe JM, Dray-Spira R, Costagliola D, group F-ACs. Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73:348-55.
- [293] Marty L, Cazein F, Lot F, Costagliola D, Supervie V. Nouvelles estimations de la prévalence de l'infection à VIH. Journée mondiale de lutte contre l'infection à VIH.
- [294] Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. 2019. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/190701_CP20_rapport_Vdef_complete.pdf
- [295] Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003-2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;152-61.
- [296] Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé publique. FHDH - Présentation générale de la cohorte. http://www.iplep.upmc.fr/ccde/main.php?main_file=fl-1309272043-794.html

- [297] Medland NA, McMahon JH, Chow EP, Elliott JH, Hoy JF, Fairley CK. The HIV care cascade: a systematic review of data sources, methodology and comparability. *Journal of the International AIDS Society*. 2015;18:20634.
- [298] Gourlay A, Noori T, Pharris A, Axelsson M, Costagliola D, Cowan S, et al. The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1644-56.
- [299] Lourenco L, Hull M, Nosyk B, Montaner JS, Lima VD. The need for standardisation of the HIV continuum of care. *Lancet HIV*. 2015;2:e225-6.
- [300] Colasanti J, Kelly J, Pennisi E, Hu YJ, Root C, Hughes D, et al. Continuous Retention and Viral Suppression Provide Further Insights Into the HIV Care Continuum Compared to the Cross-sectional HIV Care Cascade. *Clin Infect Dis*. 2016;62:648-54.
- [301] World Health Organization. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. 2015. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en/>
- [302] Powers KA, Miller WC. Critical Review: Building on the HIV Cascade: A Complementary "HIV States and Transitions" Framework for Describing HIV Diagnosis, Care, and Treatment at the Population Level. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:341-7.
- [303] Zhou K, Fitzpatrick T, Walsh N, Kim JY, Chou R, Lackey M, et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16:1409-22.
- [304] 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.
- [305] Salomon J. Editorial. La France mobilisée dans la lutte contre les hépatites virales. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;24-25:468-9.
- [306] Système national des données de santé. <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>

ANNEXES

Annexe 1 : Modèle de dépistage et de traitement de la tuberculose développé par Piot en 1967 à l'origine du concept de cascade de prise en charge

WORLD HEALTH
ORGANIZATION

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

WHO/TB/Techn.Information/67.53 ✓

ENGLISH ONLY
(avec résumé en français)

A SIMULATION MODEL OF CASE FINDING
AND TREATMENT IN TUBERCULOSIS CONTROL
PROGRAMMES

by

Dr M. A. Piot *

	<u>Page</u>
1. INTRODUCTION	2
2. ANALYSIS OF THE SYSTEM: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SELF-REPORTING CASES	3
3. THE MODEL	14
RESUME	16
REFERENCES	17
APPENDICES	



*
Medical Officer, Tuberculosis
unit of WHO, Geneva

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

RESUME

L'auteur présente un modèle du dépistage et du traitement de la tuberculose. Ce modèle met en jeu cinq sous-systèmes dont les paramètres principaux sont: l'état de santé de l'individu α_i ; le type des services sanitaires desservant la localité où il réside β_j ; la présence de symptômes pulmonaires, et la confiance qu'inspirent les services de santé déterminent un paramètre γ_{ij} dont dépend la participation de l'individu au programme de dépistage; étant donné les techniques E_k de diagnostic mises en oeuvre par les services de santé, l'individu est justiciable de divers examens selon un schéma préétabli ϵ_{ik} ; les résultats d'examens ("positivité" à l'un ou plusieurs des examens successifs) peut entraîner comme conséquence soit le traitement, soit des examens ultérieurs, selon qu'une évaluation indépendante confirme ou non le diagnostic (δ_{ijk}). Le traitement φ_{ijk} consiste en l'application de régimes chimiothérapeutiques normalisés, d'efficacité reconnue, qui sont prescrits pour une durée fixe, compte tenu du diagnostic (ik) et des possibilités dont disposent les services sanitaires locaux (j) pour assurer une prise régulière des médicaments.

Le modèle est exprimé en termes de la probabilité qu'un individu a de présenter les diverses caractéristiques épidémiologiques et sociologiques ci-dessus, et celle qu'il a de franchir les diverses étapes qui le conduiront, le cas échéant, vers la guérison. Sommées pour l'ensemble de la population, ces probabilités représentent une mesure de l'efficacité des services engagés dans la lutte antituberculeuse, dans des conditions épidémiologiques et de développement précises; à ce titre le modèle présente un intérêt pour l'administrateur de la santé. L'objet de l'étude rapportée plus haut est la simulation sur l'ordinateur des diverses stratégies de lutte antituberculeuse, afin de mettre en évidence les variables dont l'influence apparaît prépondérante à divers degrés de développement de l'infrastructure sanitaire. Il est suggéré à ce titre que le modèle gagnerait en réalisme s'il incorporait explicitement les institutions sanitaires (hôpitaux, dispensaires, centres de santé etc) plutôt que les types de services qu'elles offrent au public. Le modèle est proposé aux administrateurs, aux sociologues, au biostatisticiens et aux spécialistes en matière de tuberculose comme une base commune de discussion.

Source: [162]

Annexe 2 : Données complémentaires utilisées pour l'estimation du nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en France métropolitaine en 2011

Tableau 20 : Distribution estimée par sexe et par classe d'âge des UDIV actifs en France métropolitaine en 2004

Classe d'âge	Hommes	Femmes
18-29	26%	34%
30-39	53%	44%
40-49	21%	22%
50-59	0%	0%
60-69	0%	0%
70-80	0%	0%

Source : [140]

Tableau 21 : Distribution estimée par sexe et par classe d'âge des UDIV actifs en France métropolitaine en 2011

Classe d'âge	Hommes	Femmes
18-29	17%	32%
30-39	43%	40%
40-49	34%	25%
50-59	6%	3%
60-69	0%	0%
70-80	0%	0%

Source : [215]

Tableau 22 : Prévalence estimée des anticorps anti-VHC chez les UDIV actifs par sexe et par classe d'âge en France métropolitaine en 2004

Classe d'âge	Hommes	Femmes
< 30	29%	78%
30-34	89%	87%
35-39	90%	81%
40 et plus	91%	84%

Source : [140]

Tableau 23 : Prévalence estimée des anticorps anti-VHC chez les UDIV actifs par sexe et par classe d'âge en France métropolitaine en 2011

Classe d'âge	Hommes	Femmes
< 30	24%	31%
30-34	59%	31%
35-39	65%	92%
40 et plus	92%	83%

Source : [215]

Tableau 24: Incidence estimée de l'hépatite C (pour 100 000 PA) chez les donneurs de sang réguliers par sexe et par classe d'âge en France, 2004-2012

Classe d'âge	Hommes	Femmes
18-29	0,13	0,12
30-39	0,41	0,75
40-49	0,20	0,51
50-65*	0,23	0,28

* 50-70 ans depuis 2010

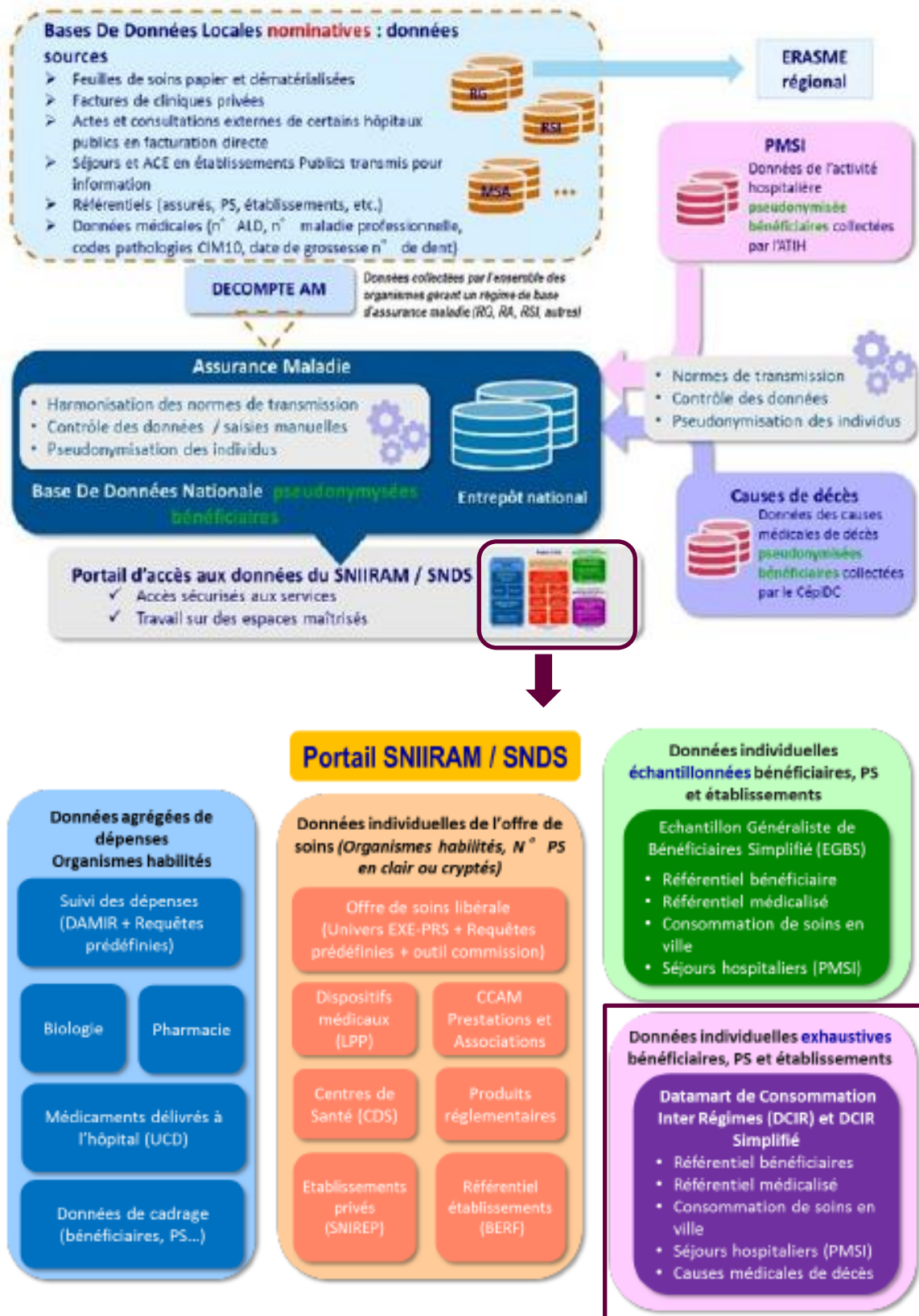
Source : données non publiées, méthode décrite dans [235]

Tableau 25 : Prévalence estimée des anticorps anti-VHC par sexe et par classe d'âge en population générale métropolitaine en 2004

Classe d'âge	Hommes	Femmes
18-29	0,13%	0,03%
30-39	0,74%	0,29%
40-49	1,12%	2,15%
50-59	0,29%	0,80%
60-69	0,85%	2,22%
70-80	1,13%	1,10%

Source : [138]

Annexe 3 : Circuit des données du Système national des données de santé et produits de restitution



Source : [306]

Données utilisées pour le repérage des personnes prises en charge et des personnes traitées

Annexe 4 : Données complémentaires sur l'analyse du Système national des données de santé pour estimer le nombre de patients pris en charge pour une hépatite C chronique

Tableau 26 : Codes CIP et UCD utilisés pour les traitements anti-VHC

Nom de la molécule	Code CIP13	Code CIP7	Code UCD
ribavirine	3400921604177	2160417	9208570
	3400921604238	2160423	9250187
	3400921695656	2169565	9274408
	3400921695717	2169571	9298610
	3400921695885	2169588	9351451
	3400922268149	2226814	9367587
	3400926625153	2662515	9369126
	3400926625214	2662521	9373346
	3400926625382	2662538	9373352
	3400926709280	2670928	9373381
	3400926709341	2670934	9373398
	3400926709402	2670940	9406413
	3400926709570	2670957	9406436
	3400927327537	2732753	9408949
	3400927901010	2790101	
	3400927901249	2790124	
	3400935197191	3519719	
	3400935197252	3519725	
	3400935197313	3519731	
	3400936159082	3615908	
	3400936159143	3615914	
	3400936200395	3620039	
	3400936200456	3620045	
	3400936586680	3658668	
	3400937327787	3732778	
	3400937484664	3748466	
	3400937484725	3748472	
	3400937779531	3777953	
	3400937779760	3777976	
	3400939990101	3999010	
	3400939990279	3999027	
	3400939990569	3999056	
	3400941551598	4155159	
	3400941551949	4155194	
	3400941552311	4155231	
	3400941552779	4155277	
	3400941588150	4158815	
	3400941588211	4158821	
	3400941588389	4158838	
	3400941588440	4158844	
	3400941681561	4168156	
3400941681912	4168191		
3400941682162	4168216		
3400941682391	4168239		
3400941682742	4168274		
3400941682803	4168280		
3400941683114	4168311		
3400941684463	4168446		
3400941684524	4168452		
3400941684753	4168475		
Peg-interféron α 2a et α 2b	3400921716801	2171680	9221984
	3400921716979	2171697	9221990
	3400921717341	2171734	9222009
	3400921718171	2171817	9222015

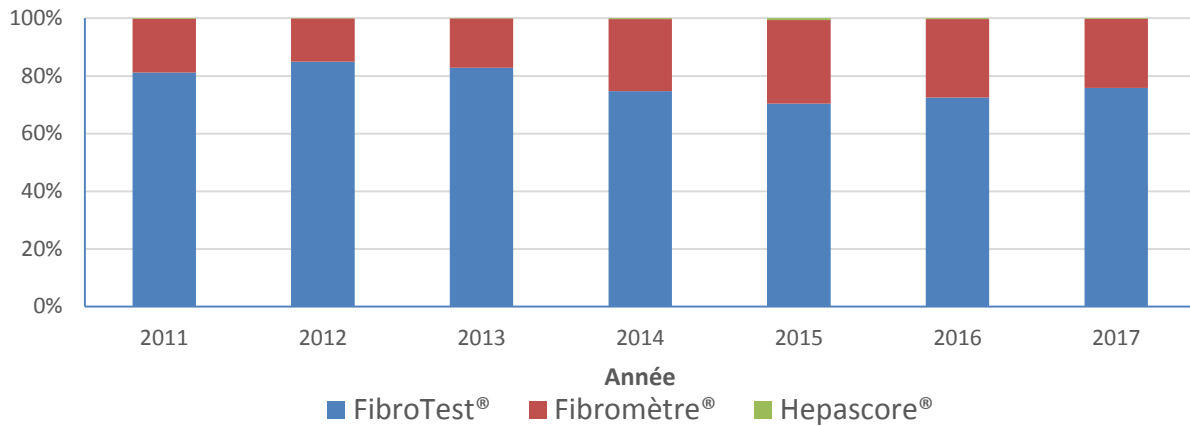
	3400926980511	2698051	9222021
	3400935518934	3551893	9241047
	3400935519184	3551918	9241076
	3400935519474	3551947	9241863
	3400935519764	3551976	9241886
	3400935520074	3552007	9241892
	3400935520364	3552036	9241900
	3400935520654	3552065	9241917
	3400935520883	3552088	9374682
	3400935521194	3552119	9374699
	3400935521316	3552131	9395388
	3400935941930	3594193	
	3400935942012	3594201	
	3400935942302	3594230	
	3400935942470	3594247	
	3400935942821	3594282	
	3400935942999	3594299	
	3400935943361	3594336	
	3400935943422	3594342	
	3400935943712	3594371	
	3400935943880	3594388	
	3400935995810	3599581	
	3400935995988	3599598	
	3400935996060	3599606	
	3400935996121	3599612	
bocéprevir	3400941946790	4194679	9362992
	3400958928888	5892888	9373122
télaprévir	3400921924985	2192498	9362940
	3400921737851	2173785	
sofosbuvir	3400959089977		9398211
	3400958933561		9396465
	3400927707070		9390706
sofosbuvir+ledipasvir	3400930000885		9405081
	3400958937293		9404957
siméprevir	3400927885648		9401108
	3400958933622		9397772
daclatasvir	3400959092700		9402846
	3400958934971		9402852
	3400958935053		9394727
	3400927941221		9399742
	3400927941450		9399759
ombitasvir+paritaprevir+ritonavir	3400958900099		9405750
			9405537
dasabuvir	3400958900082		9405744
			9405514
grazoprevir+elbasvir	3400930061701		9411414
	3400894114147		9418008
sofosbuvir+velpatasvir	3400930067314		9419806
			9420287

CIP : Code identifiant de présentation

UCD : Unité commune de dispensatio

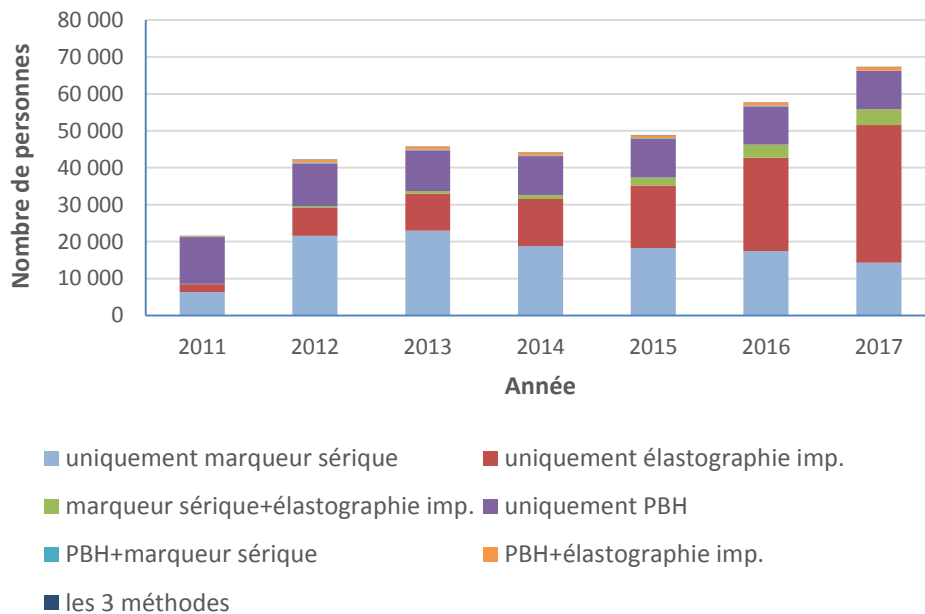
L'ensemble de ces codes ont été utilisés pour l'extraction des données de 2009 à 2017 pour simplifier l'automatisation des programmes. Aussi, certains codes sont inutiles pour certaines années (exemples : codes CIP 13 avant octobre 2014, codes CIP pour les AAD de 2^{ème} génération délivrés en officines de ville à partir de mars 2018)

Figure 38 : Distribution des différents tests sériques d'évaluation de la fibrose hépatique remboursés par l'Assurance Maladie, France entière, 2011-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 39 : Nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de marqueur sérique d'évaluation de la fibrose hépatique et/ou d'élastographie impulsionnelle et/ou de ponction-biopsie hépatique au cours de l'année, France entière, 2011-2017



PBH : Ponction-biopsie hépatique

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

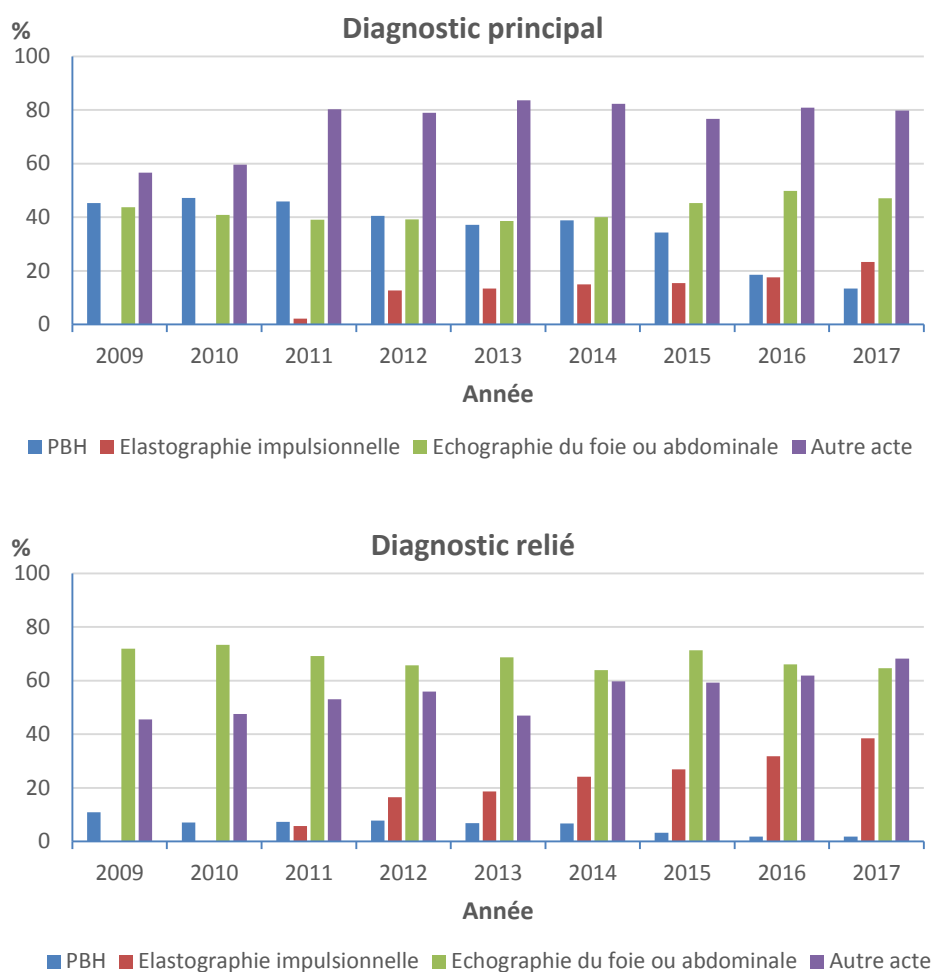
Figure 40 : Distribution de la durée d'hospitalisation des séjours des personnes hospitalisées en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite C chronique selon le type de diagnostic, France entière, 2009-2017



MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 41 : Proportion d'actes médicaux retrouvés lors des séjours hospitaliers en MCO codés hépatite C chronique en diagnostic principal ou en diagnostic relié, France entière, 2009-2017



PBH : Ponction-biopsie hépatique ; MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Tableau 27 : Diagnostics principaux les plus fréquents pour les séjours hospitaliers en MCO codés hépatite C chronique en diagnostic associé en 2011, France entière

	Nombre de séjours	Pourcentage
Ascite	2205	4,91
Examen de contrôle après d'autres traitements pour d'autres affections	2178	4,85
Carcinome hépatocellulaire	1858	4,14
Cirrhoses (du foie), autres et sans précision	1348	3
Sevrage d'alcool	1194	2,66
Autres formes précisées de soins médicaux, non classées ailleurs	765	1,7
Cirrhose alcoolique (du foie)	577	1,28
Séance de chimiothérapie pour tumeur	551	1,23
Examen de contrôle après chimiothérapie pour d'autres affections	547	1,22
Soins palliatifs	428	0,95
Varices oesophagiennes, (non hémorragiques)	386	0,86
Examen de contrôle après traitements combinés pour d'autres affections	350	0,78
Présence de greffe de foie	317	0,71
Autres examens et mises en observation pour d'autres raisons précisées.Demande d'expertise	317	0,71
Examen et mise en observation pour bilan préopératoire	316	0,7
Varices oesophagiennes non hémorragiques au cours de maladies classées ailleurs	305	0,68
Insuffisance hépatique aiguë et subaiguë	304	0,68
Insuffisance respiratoire aiguë	230	0,51
Insuffisance cardiaque congestive	224	0,5

MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique
n=44 904 séjours

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Tableau 28 : Diagnostics principaux les plus fréquents pour les séjours hospitaliers en MCO codés hépatite C chronique en diagnostic associé en 2016, France entière

	Nombre de séjours	Pourcentage
Carcinome hépatocellulaire	1813	6,09
Examen de contrôle après d'autres traitements pour d'autres affections	1420	4,77
Ascite	1195	4,02
Cirrhoses (du foie), autres et sans précision	663	2,23
Sevrage d'alcool	661	2,22
Examen de contrôle après chimiothérapie pour d'autres affections	530	1,78
Cirrhose alcoolique (du foie)	397	1,33
Soins palliatifs	390	1,31
Séance de chimiothérapie pour tumeur	334	1,12
Varices oesophagiennes non hémorragiques au cours de maladies classées ailleurs	324	1,09
Insuffisance hépatique aiguë et subaiguë	296	1
Rééducation des drogués et après abus de médicaments	284	0,95
Insuffisance cardiaque congestive	218	0,73
Examen et mise en observation pour bilan préopératoire	218	0,73
Examen de contrôle après d'autres traitements pour tumeur maligne	212	0,71
Examen de contrôle après traitements combinés pour d'autres affections	190	0,64
Varices oesophagiennes, (non hémorragiques)	187	0,63
Maladie pulmonaire obstructive chronique avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures	146	0,49
Insuffisance ventriculaire gauche	145	0,49
Érysipèle	141	0,47
Sujet porteur d'hépatite virale	139	0,47
Varices oesophagiennes hémorragiques au cours de maladies classées ailleurs	133	0,45
Diabète sucré de type 2	131	0,44

MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique
n=29 746 séjours

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Tableau 29 : Second algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique

Composantes	Définitions
PCR ARN VHC	≥ 2 remboursements pour une PCR ARN VHC quantitative au cours de l'année
Génotypage VHC	≥ 1 remboursement pour un génotypage du VHC au cours de l'année
Evaluation de la fibrose hépatique	≥ 1 remboursement pour une PCR ARN VHC quantitative OU pour un génotypage VHC ET une évaluation de la fibrose hépatique par : recherche des marqueurs sériques, élastographie impulsionnelle ou PBH au cours de l'année
ALD	Patients en ALD n°6 pour une hépatite C chronique ET ayant eu ≥ 2 remboursements pour une PCR ARN VHC quantitative OU ≥ 1 remboursement pour un génotypage VHC OU pour une évaluation de la fibrose par marqueur sérique ou élastographie impulsionnelle au cours de l'année
Hospitalisation	Patients ayant eu au moins une hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal, relié ou associé d'hépatite C chronique ET ayant eu ≥ 2 remboursements pour une PCR ARN VHC quantitative OU ≥ 1 remboursement pour un génotypage VHC OU pour une évaluation de la fibrose par marqueur sérique ou élastographie impulsionnelle au cours de l'année
Traitement anti-VHC	≥ 1 remboursement de Peg-IFN ET ribavirine (avec au moins une date commune de délivrance) ou d'AAD de 1 ^{ère} ou 2 ^{nde} génération au cours de l'année

ALD : Affection de longue durée ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique.

Tableau 30 : Troisième algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique

Composantes	Définitions
AU MOINS UN CRITERE MAJEUR PARMIS :	
Génotypage VHC	≥ 1 remboursement de génotypage du VHC au cours de l'année
Traitement anti-VHC	≥ 1 remboursement de Peg-IFN ET ribavirine (avec au moins une date commune de délivrance) ou d'AAD de 1 ^{ère} ou 2 ^{nde} génération au cours de l'année
PCR ARN VHC	≥ 3 remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
Hospitalisation DP/DR	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique en diagnostic principal ou relié au cours de l'année
ALD n°6 incidente	Patients nouvellement en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année*
OU AU MOINS DEUX CRITERES MINEURS PARMIS :	
PCR ARN VHC	2 remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
Evaluation de la fibrose hépatique	≥ 1 remboursement d'une évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'année par : recherche des marqueurs sériques, élastographie impulsionnelle ou PBH
ALD n°6 prévalente (non incidente)	Patients en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année**
Hospitalisation DA	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique en diagnostic associé au cours de l'année

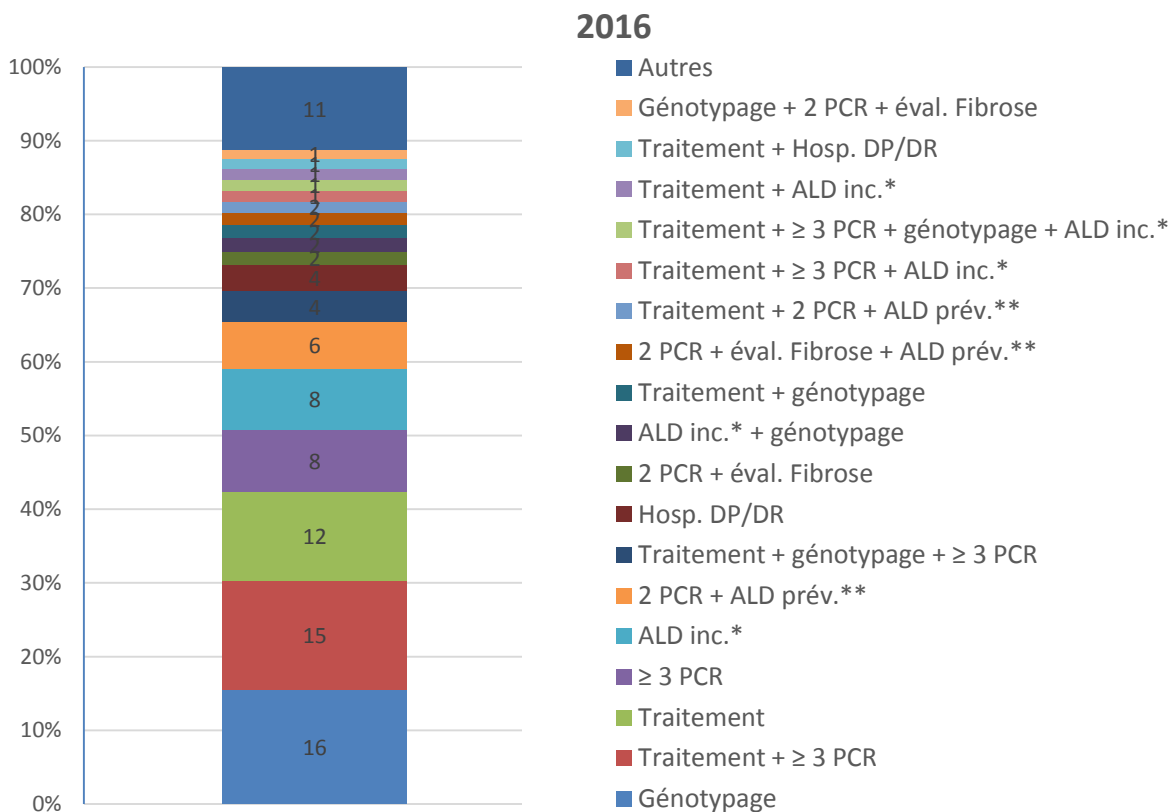
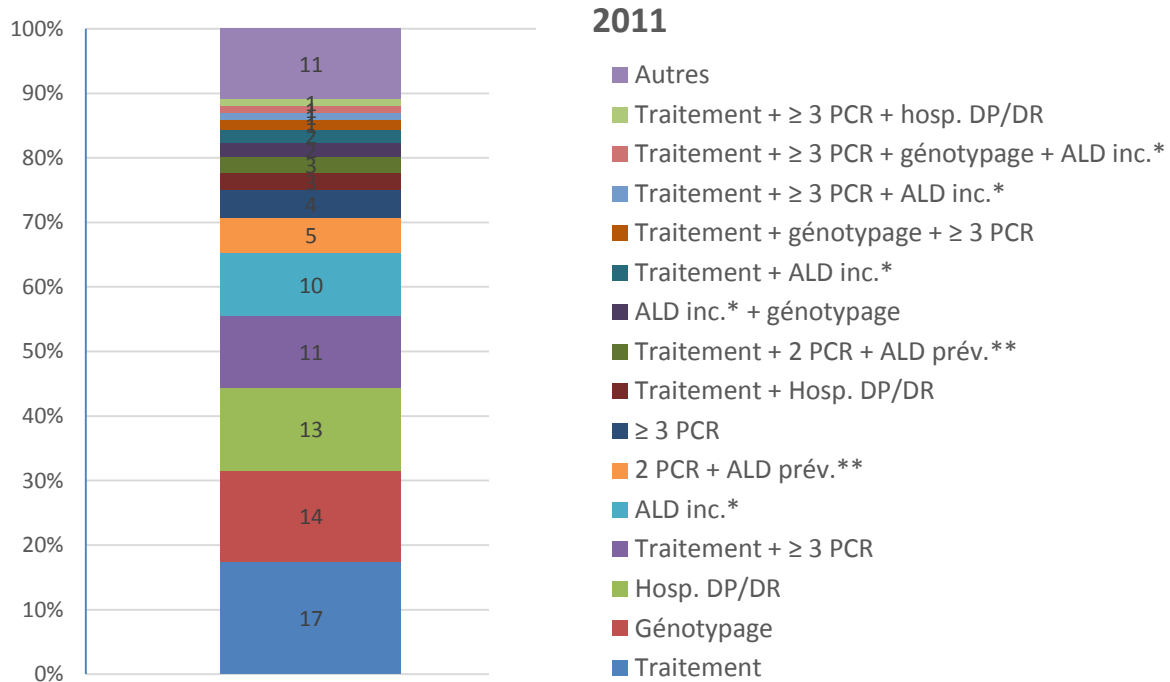
ALD : Affection de longue durée ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique. *Date de début d'ALD dans l'année ; ** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues.

Tableau 31 : Quatrième algorithme utilisé pour le repérage des patients pris en charge pour une hépatite C chronique

Composantes	Définitions
AU MOINS UN CRITERE MAJEUR PARMIS :	
Génotypage VHC	≥ 1 remboursement de génotypage du VHC au cours de l'année
Traitement anti-VHC	≥ 1 remboursement de Peg-IFN ET ribavirine (avec au moins une date commune de délivrance) ou d'AAD de 1 ^{ère} ou 2 ^{nde} génération au cours de l'année
PCR ARN VHC	≥ 2 remboursements de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
Hospitalisation DP/DR	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique en diagnostic principal ou relié au cours de l'année
ALD n°6 incidente	Patients nouvellement en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année*
OU AU MOINS TROIS CRITERES MINEURS PARMIS :	
PCR ARN VHC	1 remboursement de PCR quantitative ARN VHC au cours de l'année
Evaluation de la fibrose hépatique	≥ 1 remboursement d'une évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'année par : recherche des marqueurs sériques, élastographie impulsionnelle ou PBH
ALD n°6 prévalente (non incidente)	Patients en ALD n°6 pour une hépatite C chronique au cours de l'année**
Hospitalisation DA	≥ 1 séjour en MCO codé « hépatite C chronique en diagnostic associé au cours de l'année

ALD : Affection de longue durée ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique. *Date de début d'ALD dans l'année ; ** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues.

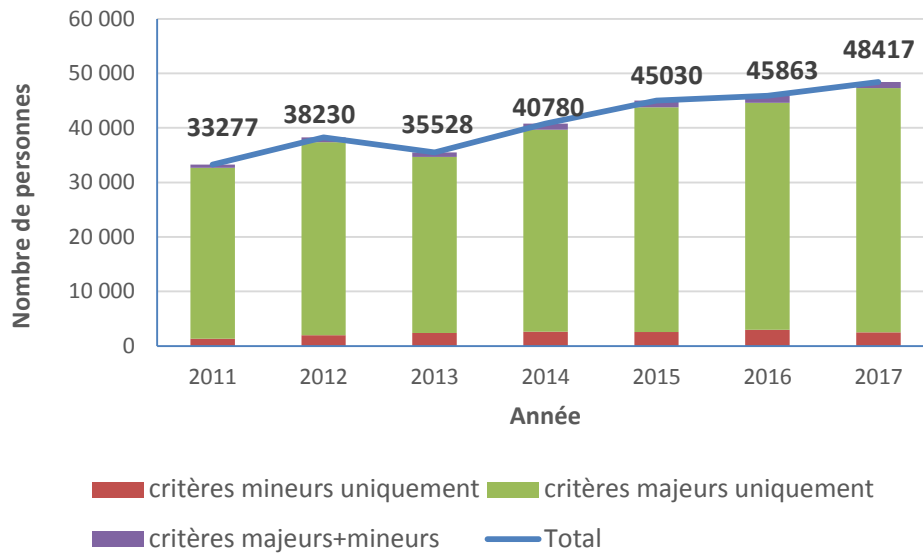
Figure 42 : Distribution des combinaisons de composantes ayant permis le repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique à partir de l'algorithme final, France entière, 2011 et 2016



DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié, DA : Diagnostic associé
 * ALD incidentes : date de début d'ALD dans l'année
 ** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues

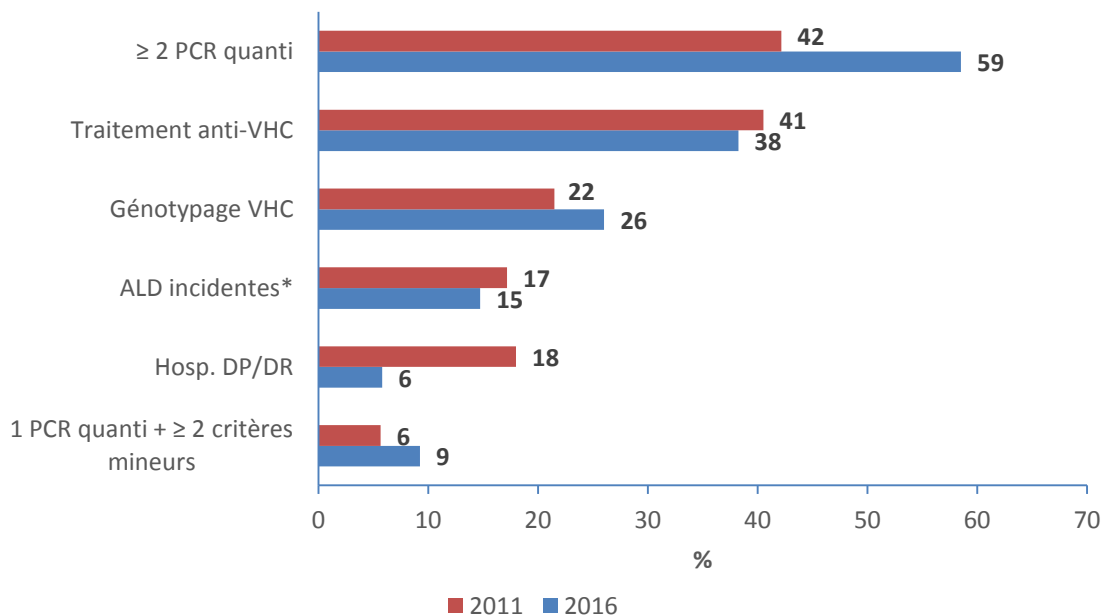
Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 43 : Evolution du nombre de personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme alternatif selon les différents types de critères, France entière, 2011-2017



Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 44 : Fréquences des différentes composantes parmi les personnes identifiées comme prises en charge pour une hépatite C chronique par l'algorithme alternatif, France entière, 2011 et 2016

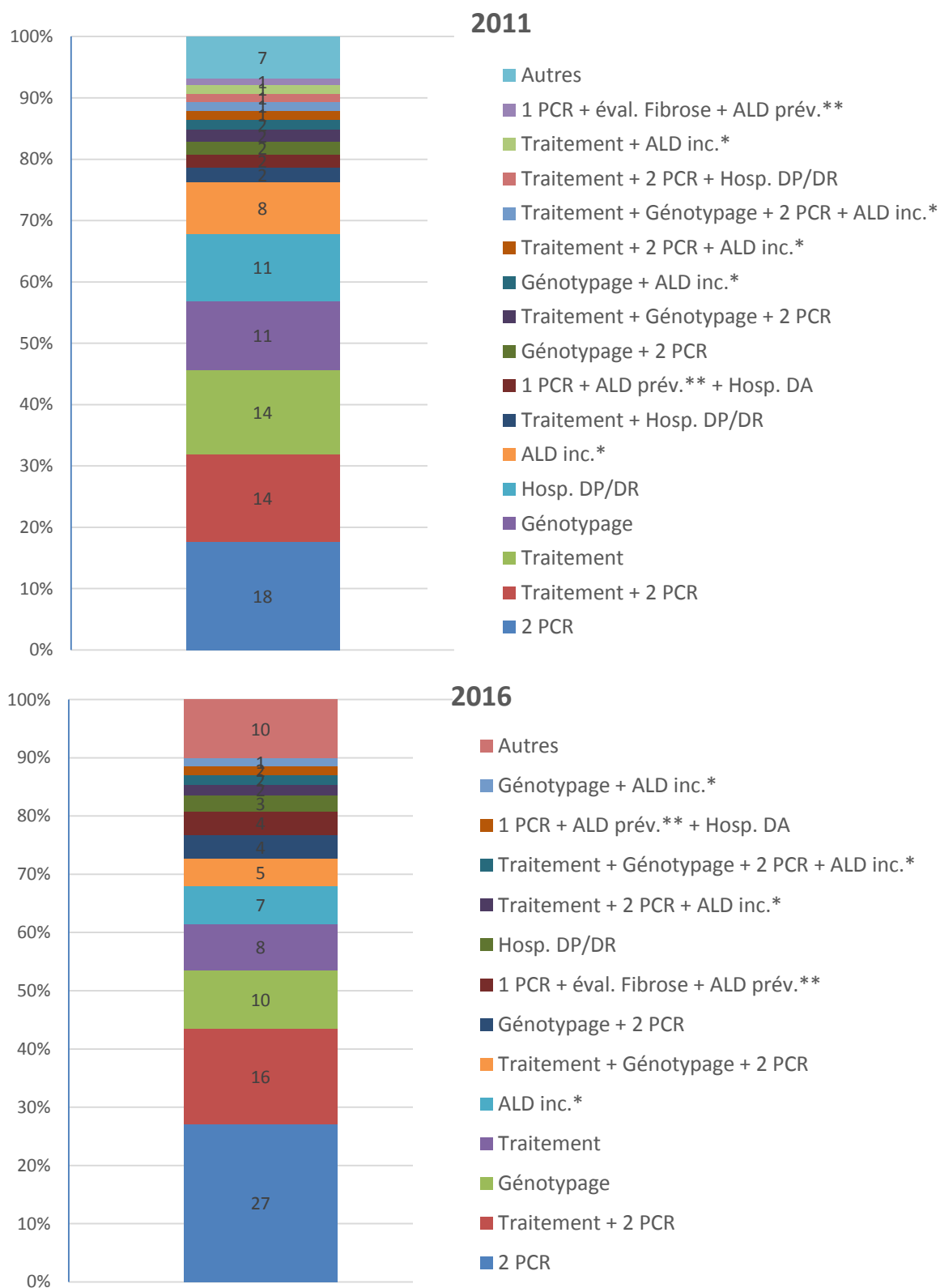


DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié, DA : Diagnostic associé

*ALD incidentes : date de début d'ALD dans l'année

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Figure 45 : Distribution des combinaisons de composantes ayant permis le repérage des personnes prises en charge pour une hépatite C chronique à partir de l'algorithme alternatif, France entière, 2011 et 2016



DP : Diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié, DA : Diagnostic associé

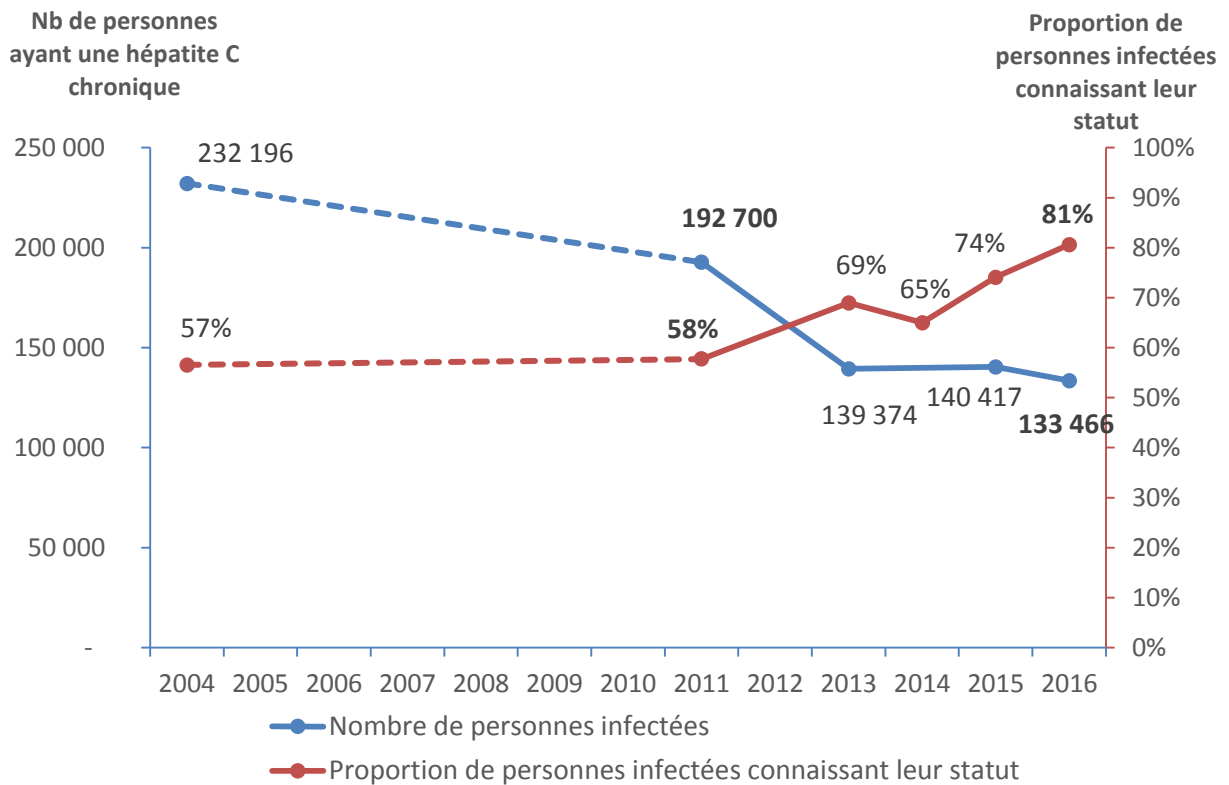
* ALD incidentes : date de début d'ALD dans l'année

** Les ALD incidentes (date de début au cours de l'année) ont été exclues

Source : SNDS, exploitation Santé publique France

Annexe 5 : Données complémentaires sur la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine

Figure 46 : Evolution des estimations du nombre de personnes ayant une hépatite C chronique et de la proportion de personnes ayant connaissance de leur infection selon différents sources de données, France métropolitaine, 2004-2016



Sources : Estimations SpF à partir de [12, 138, 144, 150, 151, 191]

Annexe 6 : Article "HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy"

RESEARCH ARTICLE

Open Access

HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy



Cécile Brouard^{1*}, Leïla Saboni¹, Arnaud Gautier², Stéphane Chevaliez^{3,4}, Delphine Rahib⁵, Jean-Baptiste Richard², Francis Barin^{6,7}, Christine Larsen⁵, Cécile Sommen⁸, Josiane Pillonel¹, Elisabeth Delarocque-Astagneau^{9,10,11}, Nathalie Lydié⁵, Florence Lot¹ and the 2016 Health Barometer Group

Abstract

Background: The advent of effective direct-acting antivirals (DAAs), has prompted an assessment of the French Hepatitis C virus (HCV) screening strategy, which historically targeted high-risk groups. One of the options put forward is the implementation of combined (i.e., simultaneous) HCV, Hepatitis B virus (HBV) and HIV screening for all adults at least once during their lifetime (“universal combined screening”). However, recent national survey-based data are lacking to guide decision-making regarding which new strategy to implement. Accordingly, we aimed to provide updated data for both chronic hepatitis C (CHC) and B (CHB) prevalence and for HCV and HBV screening history, using data from the BaroTest and 2016 Health Barometer (2016-HB) studies, respectively.

Methods: 2016-HB was a national cross-sectional phone based health survey conducted in 2016 among 20,032 randomly selected individuals from the general population in mainland France. BaroTest was a virological sub-study nested in 2016-HB. Data collected for BaroTest were based on home blood self-sampling on dried blood spots (DBS).

Results: From 6945 analyzed DBS, chronic hepatitis C (CHC) and B (CHB) prevalence was estimated at 0.30% (95% Confidence Interval (CI): 0.13-0.70) and 0.30% (95% CI: 0.13-0.70), respectively. The proportion of individuals aware of their status was estimated at 80.6% (95% CI: 44.2-95.6) for CHC and 17.5% (95% CI: 4.9-46.4) for CHB. Universal combined screening would involve testing between 32.6 and 85.3% of 15-75 year olds according to whether we consider only individuals not previously tested for any of the three viruses, or also those already tested for one or two of the viruses.

Conclusions: Our data are essential to guide decision-making regarding which new HCV screening recommendation to implement in France. They also highlight that efforts are still needed to achieve the WHO's targets for eliminating these diseases. Home blood self-sampling may prove to be a useful tool for screening and epidemiological studies.

Keywords: Hepatitis C, Hepatitis B, Prevalence, Screening, France

* Correspondence: cecile.brouard@santepubliquefrance.fr

¹Santé publique France, the national public health agency, HIV, Hepatitis B/C and STI Unit, Saint-Maurice, France

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Chronic hepatitis C (CHC), chronic hepatitis B (CHB) and HIV infection are major public health issues worldwide, affecting, respectively, 71, 257 and 37 million people [1, 2]. These infections have some similarities in terms of key populations (e.g. people who inject drugs, migrants, men who have sex with men (MSM)), and epidemiological features. In 2014, the arrival of direct-acting antivirals (DAAs) revolutionized the treatment of CHC, leading to viral elimination in 90–95% of patients. Existing antiviral treatments control CHB and HIV in the majority of treated patients. Therapies for these three diseases are effective at reducing the risk of complications and mortality, and help to prevent viral transmission. This raises hope that the World Health Organization's (WHO) target to end the CHC, CHB and HIV epidemics by 2030 is possible [2, 3]. However, an essential step in this process is to significantly increase the proportion of diagnosed infections to 90% (by 2020 for HIV and by 2030 for CHC and CHB).

France is a low-endemic country for these three infections. Prevalence in the general adult population is estimated at 0.36% for HIV (for 2016), 0.42% for CHC (for 2011) and 0.65% for CHB (for 2004) [4–6]. Despite these low values, much still needs to be done to achieve the WHO targets, in particular for CHC and CHB. More specifically, the proportion of French people aware of their infection is estimated at 86% for HIV (for 2016), but only at 57% for CHC (for 2004) and 45% for CHB (for 2004) [6–8]. Nonetheless, screening activity is quite high, with the number of tests performed in public and private laboratories equaling 81 (HIV), 62 (Hepatitis C virus (HCV)) and 65 (Hepatitis B virus (HBV)) per 1000 inhabitants in 2016 [9, 10]. Moreover, testing tools have diversified in recent years with the development of rapid diagnosis tests for all three diseases and HIV self-tests [8, 11].

For a long time in France, HIV screening strategy only targeted key populations (“risk-based strategy”). In 2009 and again in 2017, the French National Authority for Health (HAS) recommended complementing HIV risk-based testing strategy with screening of all individuals aged 15 years and over at least once during their lifetime, irrespective of their risk exposure (“universal screening”) [11]. These recommendations were based on cost-effectiveness analyses [12].

While very recent screening recommendations (2017) [11] and prevalence and diagnosis data (2016) [6] exist for HIV in France, the situation is, unfortunately, very different for HCV and HBV. Indeed, current official recommendations - which promote risk-based strategies - have not been reassessed for nearly 20 years [13, 14]. With regard to estimations of CHC and CHB prevalence and the proportion of individuals aware of their chronic infection in the general population, the most recent survey-based figures date back more than 15 years and

are based on a large national prevalence survey conducted in 2004, which could not be renewed due to its prohibitive cost [5]. Since then, CHC and CHB prevalences have been estimated using modeling studies [4, 15–17], all largely based on data from the 2004 survey [5]. Given the evolution of the epidemiological context since then, in particular regarding HCV, these model-based estimates can no longer be deemed accurate and new survey-based prevalence data are essential.

At the request of the French Ministry of Health, and in the context of the provision of free DAAs being expanded to all patients with CHC since 2016 [18], the HAS is currently re-evaluating the HCV screening strategy. The main option being considered is the implementation of combined (i.e., simultaneous) HCV, HBV and HIV screening for all adults (i.e. “universal combined screening”) at least once during their lifetime as a complementary measure to existing risk-based testing [19]. This option has been proposed in several expert reports in recent years [8, 20] and has been shown in models to be cost-effective in France in the context of universal treatment [21]. However, these models also relied on data from the 2004 prevalence survey [5].

In 2016, BaroTest, an innovative virological study investigating HCV, HBV and HIV, based on home blood self-sampling and nested in a large national health survey (2016 Health Barometer) conducted in the French general population, finally made it possible to generate new estimates for CHC and CHB prevalences.

The aim of this paper is to provide estimates for current HCV and HBV prevalences in mainland France, especially given the context of the ongoing reassessment of current HCV screening recommendations [19]. More specifically, it aims to provide 2016 estimates in the general population for the following: 1) the prevalences of CHC and CHB; 2) the proportions of persons with CHC or CHB aware of their infection; 3) the proportions of people with a lifetime history of HCV or HBV testing and their characteristics; 4) the number of people that would be tested if the option of a universal combined screening strategy were implemented.

Methods

The protocol of the BaroTest survey has recently been published [22].

Study design

BaroTest participants were recruited using the 2016 Health Barometer (2016-HB), which was a national cross-sectional telephone survey on health behaviors and perceptions, conducted during the first semester of 2016 among a representative sample of the general population aged 15 to 75 years, able to speak French and living in mainland France (20,032 participants: 15,216 from the

national sample, 4816 from regional subsamples). The 2016-HB sampling method was based on a random generation of landline and cellular phone numbers, then on a random selection of one individual among eligible household members [23]. During the 40-min-long phone interview, in addition to socio-demographical characteristics, data related to HCV, HBV and HIV were collected as follows: history of testing during lifetime (“Have you ever been tested for hepatitis C / hepatitis B / HIV?”), result of the most recent test(s) (“Positive/negative/I don’t know” for HCV and HIV; “I do not have hepatitis B/I had hepatitis B, but I am cured/I have hepatitis B/ I don’t know” for HBV), history of HBV vaccination and risk exposure factors (e.g. blood transfusion, intravenous or nasal drug use, medical care or prolonged stay in Africa, Asia or Middle East, household (i.e. living under the same roof) or sexual contact with an HBV-infected person, tattooing or piercing).

At the end of the interview, eligible participants for the BaroTest sub-study, i.e. persons aged 18 to 75 years, having health insurance coverage and not under guardianship, were invited to benefit from free HCV, HBV and HIV screening by home blood self-sampling. A self-sampling kit was sent by postal mail to the homes of those who agreed to participate. They performed self-administered fingerprick blood sampling on dried blood spots (DBS) and then sent these with a signed informed consent form (including the name and address of their general practitioner (GP)) by postal mail to the National Reference Centre (NRC) in charge of virological analyses (Additional file 1: Figure S1).

Laboratory testing

After elution of the DBS, detection of total HCV antibodies and HBsAg were performed by means of automated enzyme immunoassays according to the manufacturer’s instructions (aHCV Vitros ECI, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey, USA; VIDAS HBsAg Ultra, BioMérieux, France, respectively). In anti-HCV-positive samples, a real-time PCR based method was used to detect HCV RNA (Abbott RealTime HCV assay, Abbott Molecular, Des Plaines Illinois, USA) [24, 25].

In case of negative results for HBsAg, and for anti-HCV and anti-HIV antibodies, the NRC informed the participant and the GP by postal mail. If at least one test was positive, the NRC sent the results of all the tests to the GP with a letter informing him/her that the participant had been invited to contact him/her to obtain the results (Additional file 1: Figure S1).

Data analysis

Outcome

CHC was defined by the detection of HCV RNA, and CHB by the detection of HBsAg.

The prevalences of CHC and CHB were defined as the proportions of persons testing positive among the tested population and extrapolated to all 18-75 year olds in the general population in mainland France, using the 2016 population estimate from the French institute for statistics and economic studies (Insee). For each of these two diseases, the proportion of infected persons aware of their infection was defined as the proportion of people among those testing positive in the BaroTest study, who reported during the 2016-HB telephone interview that they had been previously screened for the disease and who replied “positive” when asked about the result of their most recent HCV test and/or replied “I have hepatitis B” when asked about HBV. The proportion of the general population that would need to be tested with the universal combined screening option was estimated according to two scenarios: i) only people reporting that they had not previously been tested for any of the three virus (minimal estimate); ii) the population from the first scenario plus people reporting to have previously been tested for one or two of the three viruses (maximal estimate). Subsequently, the numbers of people that would need to be tested were estimated by applying these proportions to the total number of persons aged 15 to 75 years living in mainland France in 2016 (Insee).

Sample size

Based on a prevalence of 0.65% for HBsAg (the highest expected prevalence) and an accuracy of 0.22%, we estimated a minimum study sample size of 5,000 persons.

Statistical analysis

2016-HB data were weighted to take into account the probability of inclusion and were adjusted for socio-demographic data using the 2014 Insee Labour Force Survey (HB weight indicated as “*wHB*”) [23].

For the BaroTest sample, additional weights were constructed. The first was to take into account any differential participation rate according to gender, age, country of birth, region, educational level, household monthly income and level of urbanization of the place of residence. To do this, the quantile score method was used. Following a logistic regression estimating the response probability, the sample was divided into ten groups of equal size according to the response probability predicted by the model. In each group, the inverse of the observed response rate within each group was used as a corrective factor for non-response [26–29]. A second additional weight was constructed to keep the socio-demographical structure of the BaroTest sample similar to that of the national population using Insee data. The final BaroTest weight is indicated as “*wBT*”.

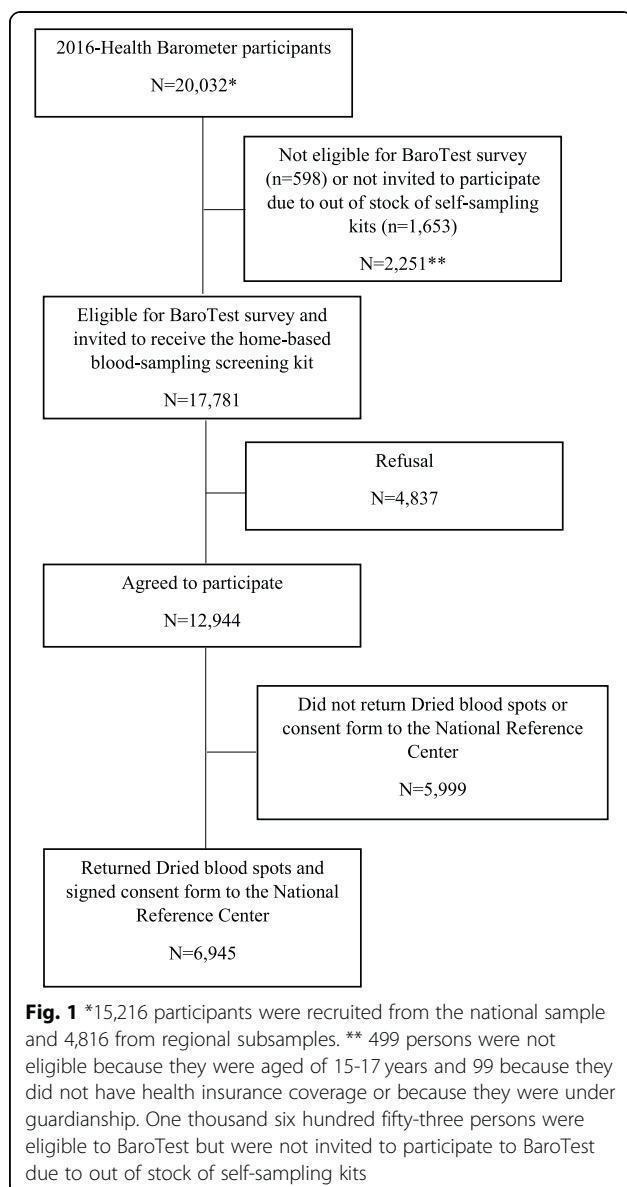
For the analyses, individuals were grouped according to the level of endemicity of HCV and HBV in their

country of birth [30]. Multivariate Poisson regression models were used to identify factors independently associated with HCV or HBV lifetime screening history. Analyses were performed with Stata 13 software (Stata-Corp. USA).

Results

Participation and population characteristics

Of the 20,032 individuals included in the 2016-HB, 17,781 were eligible for BaroTest and were invited to receive the home-sampling testing kit (Fig. 1). Of the 12,944 (72.8%) who agreed to participate, 6,945 persons (53.7%) returned the DBS with the signed informed consent form to the NRC, representing 39.1% of all those initially invited to participate.



The characteristics of BaroTest participants and non-participants and 2016-HB participants are presented in Tables 1 and 2. Before BaroTest weighting, BaroTest participants (column 3) differed significantly from non-participants (column 4) for all socio-demographical characteristics, except gender. With regard to HCV and HBV risk exposure, BaroTest participants did not differ from non-participants, except for exposures related to country of birth (Table 2). Furthermore, BaroTest participants reported HBV ($p=0.03$) or HIV ($p < 10^{-3}$) screening and vaccination against HBV ($p < 10^{-3}$) more frequently than non-participants.

After BaroTest weighting, the distributions of the main socio-demographical characteristics of BaroTest participants (column 2) were similar to those in the national population.

With regard to risk exposure factors, 6.3% of BaroTest participants reported a blood transfusion before 1992, 0.6% intravenous (IV) drug use in their lifetime, 12.6% health care or a prolonged stay in Africa, Asia or the Middle East, 4.3% household or sexual contact with an HBV-infected person, 2.1% a tattoo or a piercing made without single-use materials, and 1.3% a sexually transmitted infection (STI, excluding mycosis) in the previous 12 months. Finally, 3.8% of male participants declared having sex with men during their lifetime.

CHC and CHB prevalence estimates

HCV RNA was detected in 11 individuals. CHC prevalence in the general population aged 18-75 living in mainland France was estimated at 0.30% (95% Confidence interval (CI): 0.13-0.70), corresponding to 133,466 individuals (95% CI: 56,880-312,616). The prevalence did not significantly differ between men (0.34%) and women (0.26%) (Table 3). CHC prevalence was significantly higher in persons: i) 46-75 years old (0.51%) than those 18-45 years old (0.08%, $p < 0.05$), ii) with an educational level lower than secondary school certificate (0.52%) than those with a higher diploma (0.08%, $p < 10^{-2}$) and iii) with a household monthly income in the lowest tercile (0.74%) than those living in a household with a monthly income in the 2nd or the 3rd terciles (0.07%, $p < 10^{-3}$). With regard to HCV risk exposure factors, CHC prevalence reached 12.1% among those who reported IV drug use in their lifetime (vs. 0.24% for those reporting no drug use, $p < 10^{-3}$) and was significantly higher in those with a tattoo or piercing not made with single-use materials than in others (2.55% vs. 0.25%, $p < 10^{-2}$). CHC prevalence was not significantly higher in persons with a history of blood transfusion before 1992 (1.12%) than in those without such a history (0.24%).

Among persons with CHC, 80.6% (95% CI: 44.2-95.6) were estimated to be aware of their infection, corresponding to 107,574 (95% CI: 58,992-127,594) people

Table 1 Socio-demographical characteristics in BaroTest and 2016-Health Barometer samples, mainland France, 2016

Characteristics		BaroTest (eligible, n = 17,781) 18-75 years old		2016-HB (n = 20,032) 15-75 years old	
		Participants (n = 6,945)		Non participants (n = 10,836)	
		wBT % ¹	wHB % ^a	wHB % ^a	wHB % ^a
Gender	Men	48.7	47.7	49.3	48.8
	Women	51.3	52.3	50.7	51.2
Age (in years)	18-30	22.1	19.0 ***	23.9	25.4
	31-45	27.6	26.3	27.3	26.3
	46-60	29.1	30.7	28.4	27.9
	61-75	21.2	24.0	20.4	20.4
Educational level	< Secondary school certificate	49.7	46.3 ***	53.0	52.1
	Secondary school certificate	20.0	20.4	19.4	19.2
	Higher education qualification	29.8	33.1	27.3	28.5
	Not specified	0.5	0.2	0.3	0.2
Place of residence in France	Ile-de-France (Paris region)	19.0	15.6 ***	18.7	19.0
	North-West	19.9	22.3	20.4	19.9
	North-East	22.5	22.7	23.7	22.5
	South-East	20.5	21.1	19.2	20.5
	South-West	18.1	18.3	18.0	18.1
Level of urbanization	Rural	23.5	27.3 ***	22.1	23.6
	< 20,000 inhabitants	16.6	17.9	16.2	16.7
	20,000 – 99,999 inhabitants	12.3	11.7	13.1	12.3
	≥ 100,000 inhabitants	31.2	29.9	32.5	31.1
	Paris urban area	16.4	13.2	16.1	16.3
Household monthly income	1st tercile (low)	34.5	27.4 ***	37.9	34.9
	2nd tercile	31.1	32.9	29.3	30.2
	3rd tercile (high)	31.5	37.8	27.9	30.2
	Not specified	2.9	1.9	4.9	4.7
Place of birth	Mainland France	84.8	90.6 ***	85.9	87.4
	French Overseas administrative areas	0.9	0.9	1.2	1.1
	Europe	4.4	2.9	3.6	3.4
	Maghreb	5.2	3.0	4.7	4.0
	Sub-Saharan Africa	2.1	1.5	3.0	2.7
	Other countries	2.6	1.1	1.6	1.4
Health Insurance coverage	General Health Insurance	91.6	93.9 ***	90.0	90.0
	Health Insurance for low-income persons ^b	6.0	4.5	7.6	6.6
	Other ^c	2.4	1.6	2.4	3.4

*** P-value < 0.001 between BaroTest participants and non-participants wHB distributions using Chi-2 test

^awHB % Health Barometer weighted percentage, wBT % BaroTest weighted percentage

^bIncludes Complementary Universal Health Insurance (CMU, which is free insurance for low-income persons) and State Medical Assistance (AME, which is free insurance for low-income irregular migrants)

^cIncludes "No health coverage", "Yes, but did not know which one" and "Not specified"

The distributions are significantly different for numbers in bold

aged 18-75 years in the general population in mainland France.

Among the 6,945 persons tested for HBsAg, 18 were positive. CHB prevalence in the general population aged

18-75 years living in mainland France was estimated at 0.30% (95% CI: 0.13-0.70), corresponding to 135,706 people (95% CI: 58,224-313,960). CHB prevalence did not significantly differ between men (0.28%) and women

Table 2 Risk exposure factors and prevention practices regarding HBV, HCV and HIV in BaroTest and 2016-Health Barometer samples, mainland France, 2016

Characteristics		BaroTest (eligible, n = 17,781)			2016-HB (n = 20,032)	
		Participants (n = 6,945)		Non participants (n = 10,836)		wHB % ^a
		wBT % ^a	wHB % ^a	wHB % ^a	wHB % ^a	
HCV endemicity in country of birth ^b	Low	91.1	94.8	***	91.4	92.4
	Intermediate or high	8.9	5.2		8.6	7.6
HBV endemicity in country of birth ^c	Low	86.6	91.8	***	86.8	88.4
	Intermediate	10.2	6.2		9.7	8.4
	High	3.2	2.0		3.5	3.2
Healthcare or stays ≥3 months in Africa, Asia or Middle East	Yes	12.6	11.0	*	12.5	11.9
	No	87.4	89.0		87.5	88.1
Blood transfusion before 1992	Yes	6.3	6.8		6.2	6.0
	No	92.7	92.4		92.7	93.0
	Not specified	1.0	0.8		1.1	1.0
Drug use during lifetime	Yes, intravenous use with or without nasal use	0.6	0.5		0.4	0.4
	Yes, nasal use only	5.9	5.2		4.7	4.8
	No	93.5	94.3		94.9	94.8
Lived with or had sexual intercourse with an HBV-infected person	Yes	4.3	3.9		3.4	3.6
	No	95.3	95.8		96.2	96.0
	Not specified	0.4	0.3		0.4	0.4
Sex with other men during lifetime ^d	Yes	3.8	3.7		3.9	3.7
	No	96.1	96.2		95.7	96.0
	Not specified	0.1	0.1		0.4	0.3
Sexually transmitted infection(s) in the previous 12 months ^e	Yes	1.3	1.1		1.0	1.1
	No	98.7	98.9		99.0	98.9
Tattooing or piercing without single-use materials	Yes	2.1	2.0		2.1	2.0
	No	97.9	98.0		97.9	98.0
HCV screening during lifetime	Yes	19.9	19.2		19.8	19.2
	No	76.2	77.0		76.4	76.9
	Not specified	3.9	3.8		3.8	3.9
HBV screening during lifetime	Yes	37.4	37.1	*	36.5	35.6
	No	59.2	59.5		60.9	61.4
	Not specified	3.4	3.4		2.6	3.0
HIV screening during lifetime	Yes	60.3	60.0	***	56.7	57.8
	No	39.4	39.7		43.0	41.9
	Not specified	0.3	0.3		0.3	0.3
HBV vaccination	Yes	47.8	47.0	***	44.7	46.1
	No	45.9	47.3		48.0	46.6
	Not specified	6.3	5.7		7.3	7.3

* P-value < 0.05, ** P value < 0.01, *** P value < 0.001 between BaroTest participants and non-participants wHB distributions using Chi-2 test

^awHB %: Health Barometer weighted percentage; wBT %: BaroTest weighted percentage

^bCountries with a low level of HCV endemicity: Europe, America, Caribbean; countries with an intermediate or high level of endemicity: Africa, Middle-East, Indian subcontinent, Asia, Pacific Islands

^cCountries with a low level of HBV endemicity: Northern and Western Europe, North America, Pacific Islands; countries with an intermediate level of endemicity: French Overseasadministrative areas, Eastern and Southern Europe, North Africa, Middle-East, Indian subcontinent, South America; countries with a high level of endemicity: Sub-Saharan Africa, Asia

^dAmong men who reported having had sexual relations in their lifetime (with men or women)

^eAmong individuals who reported having already had sexual relations in their lifetime. Mycosis are excluded

The distributions are significantly different for numbers in bold

(0.32%) (Table 3). Prevalence was significantly higher in persons: i) aged 46-75 years (0.51%) than in those aged 18-45 years (0.10%, $p < 0.05$), ii) in those with the lowest tertile of household monthly income (0.63%) than in those in the 2nd or 3rd tertiles (0.14%, $p < 0.05$) and iii) among persons who benefited from specific health insurance for low-income persons (CMU: Complementary Universal Health Insurance or AME: State Medical Insurance for irregular migrants) (1.98%) than those who did not benefit from CMU or AME (0.16%, $p < 10^{-3}$). CHB prevalence was associated with place of birth ($p < 10^{-3}$), reaching 5.81% in persons born in Sub-Saharan Africa compared with 0.14% in persons born in mainland France. CHB prevalence was estimated at 3.39% in men who reported at least one male sexual partner in their lifetime (vs. 0.16% in men who did not, $p < 10^{-3}$). CHB prevalence was not significantly higher in persons who reported STI (1.16%) than in those with no history of STI in the previous 12 months (0.30%).

Among those with CHB, an estimated 17.5% (95% CI: 4.9-46.4) were aware of their infection, corresponding to 23,749 (95% CI: 6650-62,967) persons aged 18-75 years in the general population in mainland France.

HCV and HBV screening history

Among the participants in 2016-HB, 19.2% (95% CI: 18.6-19.9) and 35.6% (95% CI: 34.8-36.5) reported at least one test for HCV and HBV during their lifetime, respectively (Table 2). In multivariate analysis, the likelihood of a HCV and HBV screening history increased with educational level (Table 4). A history of screening for HCV or HBV was more frequently reported by participants living in the Paris urban area or in a city with at least 100,000 inhabitants than by those living in rural areas, and more frequently reported by those benefiting from CMU or AME than those who did not. HCV or HBV screening history was reported more frequently by participants with the following HCV or HBV exposure risks: lifetime drug use, healthcare or prolonged stay in countries with high endemicity for HCV or HBV, blood transfusion before 1992, household or sexual contact with an HBV infected person, lifetime sexual relations with men for male participants, and an STI in the previous 12 months.

Participants aged 61-75 years old were less likely to report HCV screening than those in the 15-30 years old age group, whereas for HBV, those in the 31-45 and 46-60 years old age groups more frequently reported screening than the 15-30 years old age group. A history of HBV testing was more frequent in participants reporting HBV vaccination. All these results remained unchanged when stratifying for sex.

In total, 32.6% (95% CI: 31.7-33.4) of 2016-HB participants reported that they had never been screened for HCV, HBV or HIV during their lifetime, while 85.3% (95% CI: 84.7-85.9) either reported that they had never

been screened for any of the viruses or that they had been screened for only one or two viruses. This corresponds to a minimal estimate of 15,380,061 (95% CI: 14,955,458-15,757,485) and a maximal estimate of 40,242,919 (95% CI: 39,959,851-40,525,988) persons aged of 15-75 years in the general population of mainland France that would need to be screened if the proposed “universal combined screening” strategy were implemented.

Discussion

Implementing an original approach based on a virological study using home-based blood self-sampling which was nested in a large phone-based survey, our work provides new estimates for the public health burden of CHC and CHB in the general adult population living in mainland France: 133,466 persons (95% CI: 56,880-312,626) had CHC, among whom 80.6% (95% CI: 44.2-95.6) were aware of their infection; 135,706 persons (95% CI: 58,224-313,960) had CHB, among whom only 17.5% (95% CI: 4.9-46.4) were aware of their infection. Our work also provides useful data on HCV, HBV and HIV screening history which can guide the ongoing re-assessment of current screening strategies. More specifically, approximately one in five and one in three persons reported HCV and HBV screening during their lifetime, respectively. If a universal (i.e., for all adults at least once in their life) combined (i.e. simultaneous) HCV/HBV/HIV screening strategy were implemented, between 33 and 85% of mainland France's adult population would be concerned (i.e., between 15 and 40 million people).

To date, the only national survey-based prevalence data for HCV and HBV in France have come from a stand-alone survey conducted in 2004 on 14,500 individuals in social security medical centers [5]. The large sample size of the 2016-Health Barometer survey (2016-HB) together with its innovative sampling design [23], provided an excellent opportunity to implement an innovative nested survey (BaroTest) to collect hepatitis prevalence data while optimizing human and financial resources. Like BaroTest, other studies have also used blood self-sampling. However, they mainly focused on populations at high risk of HIV infection (MSM, black Africans) [31, 32] or sick people [33]. We found only one previous study investigating blood self-sampling in the general population, specifically in women participating in the Norwegian Breast Cancer Screening program [34]. To our knowledge, BaroTest is the first survey on HCV, HBV and HIV screening based on home-based blood self-sampling among the general population. A comprehensive system of reminders was put in place to prompt those who had agreed to participate to carry out the home-sampling (Additional file 1: Figure S1) [22]. Of all those initially invited to participate in the survey,

Table 3 Estimated prevalence of CHC and CHB according to socio-demographical characteristics and risk exposure factors in the general population aged 18-75 years, BaroTest, mainland France, 2016

Characteristics	Chronic hepatitis C ^a (n = 6,931)			Chronic hepatitis B ^b (n = 6,945)			
	wBT%	95%CI	p	wBT%	95%CI	p	
Total	0.30	0.13-0.70		0.30	0.13-0.70		
Gender	Men	0.34	0.14-0.84	NS	0.28	0.12-0.63	NS
	Women	0.26	0.05-1.21		0.32	0.08-1.28	
Age (in years)	18-45	0.08	0.01-0.45	< 0.05	0.10	0.03-0.29	< 0.05
	46-75	0.51	0.20-1.32		0.51	0.19-1.34	
Educational level	< secondary school certificate	0.52	0.19-1.37	< 10⁻²	0.18	0.06-0.53	NS
	≥ secondary school certificate	0.08	0.03-0.22		0.19	0.10-0.38	
Household monthly income	1st tercile (low)	0.74	0.27-1.96	< 10⁻³	0.63	0.20-1.96	< 0.05
	2nd/3rd tercile	0.07	0.03-0.19		0.14	0.07-0.27	
Place of residence	Ile-de-France (Paris region)	0.31	0.05-1.79	NS	0.16	0.04-0.60	NS
	Other regions	0.30	0.11-0.78		0.34	0.13-0.84	
Place of birth	Mainland France	0.35	0.15-0.82		0.14	0.08-0.26	< 10⁻³
	French Overseas administrative areas	0			0		
	Europe	0			0.96	0.13-6.48	
	Maghreb	0			0		
	Sub-Saharan Africa	0			5.81	0.95-28.5	
	Other countries	0			0.73	0.10-5.10	
Health Insurance coverage for low-income persons ^c	Yes	0.66	0.09-4.5	NS	1.98	0.43-8.59	< 10⁻³
	No	0.27	0.10-0.69		0.16	0.09-0.28	
Drug use during lifetime	Yes, intravenous use with or without nasal use	12.1	2.93-38.4	< 10⁻³	0		NS
	Yes, nasal use only	0			0.24	0.03-1.71	
	No	0.24	0.09-0.67		0.31	0.13-0.74	
Blood transfusion before 1992	Yes	1.12	0.24-5.03	NS			NS
	No	0.24	0.09-0.67				
Healthcare or stays ≥3 months in Africa, Asia or Middle East	Yes	0.33	0.06-1.85	NS	0.95	0.14-6.01	NS
	No	0.29	0.11-0.76		0.21	0.11-0.40	
Tattooing or piercing without single-use materials	Yes	2.55	0.36-15.9	< 10⁻²	0.9	0.10-6.17	NS
	No	0.25	0.10-0.64		0.29	0.12-0.70	
Lived with or sexual intercourse with an HBV infected person	Yes			NS	0.68	0.20-2.34	NS
	No				0.28	0.11-0.72	
Sex with other men during lifetime ^d	Yes	0.31	0.04-2.19	NS	3.39	0.84-12.7	< 10⁻³
	No	0.34	0.14-0.87		0.16	0.06-0.39	
Sexually transmitted infection(s) in the previous 12 months ^e	Yes	0.46	0.06-3.22	NS	1.16	0.16-7.82	NS
	No	0.3	0.13-0.72		0.30	0.12-0.72	
HBV vaccination	Yes	0.17	0.05-0.58	NS	0.36	0.09-1.39	NS
	No	0.47	0.16-1.38		0.29	0.13-0.63	

wBT% BaroTest weighted percentage, aPR adjusted prevalence ratio, 95% CI 95% confidence interval, NS Not significant

^aDefined as positive HCV RNA

^bDefined as positive HBs Ag

^cIncludes Complementary Universal Health Insurance (CMU, which is free insurance for low-income persons) and State Medical Assistance (AME, which is free insurance for low-income irregular migrants)

^dAmong men who reported having had sexual relations in their lifetime (with men or women)

^eAmong individuals who have already had sexual relations. Mycosis are excluded

The distributions are significantly different for numbers in bold

almost 40% returned DBS, demonstrating that home-based blood self-sampling may constitute an effective and inexpensive tool in epidemiological studies.

Thanks to this relatively high participation rate and the large sample size in 2016-HB, almost 7,000 DBS (substantially more than the 5,000 expected) were analyzed, allowing us to estimate prevalence for CHC and CHB despite suboptimal power. We estimated the prevalence of CHC at 0.30% (95% CI: 0.13-0.70) and 0.30% (95% CI: 0.13-0.70) for CHB, in the general adult population in mainland France. In 2004, the national prevalence survey provided estimates of 0.53% (95% CI: 0.40-0.70) and 0.65% (95% CI: 0.45-0.93), respectively [5]. Since 2004, estimates for CHC prevalence in the general population in mainland France have been based on models: 0.42% (95% uncertainty interval: 0.33-0.53) for 2011, and 0.3% (95% uncertainty interval (UI): 0.1-0.3) and 0.29% (95% UI: 0.14-0.34) both for 2015 [4, 16, 17]. For CHB, the only estimate since 2004 has also been model based: 0.5% (95% UI: 0.4-0.7) for 2016 [15]. Due to methodological differences, caution is needed when comparing these estimates. In particular, compared with the 2004 prevalence survey based on venous blood sampling, the use of DBS in BaroTest may have led to a slight underestimation of CHC and CHB prevalences due to a possible lack of sensitivity. However, several studies, including meta-analyses, have shown excellent diagnostic accuracy (with both specificity and sensitivity higher than 98%) using DBS compared with venous blood sampling for the detection of anti-HCV antibodies, HBsAg and HCV RNA [24, 35, 36]. Although not significant, the observed decrease in CHC prevalence in the general population in mainland France may be linked to the decrease in the number of people infected by blood transfusion before 1992, the availability of DAAs, and the almost certain reduction in HCV incidence. The latter point is partly based on the very probable decrease in HCV incidence among drug users, suggested by a reduction in the prevalence of anti-HCV antibodies among this population (from 58.2% in 2004 to 43.2% in 2011) [37]. This decrease coincides with the continuous enhancement of harm reduction measures. In addition, with systematic screening of blood donations since 1992, the risk of transfusion-transmitted HCV infection is now extremely low, estimated at 0.03 per million donations in 2014-2016 [38]. With regard to CHB, the prevalence estimate from BaroTest did not significantly differ from previous estimates [5, 15]. Both our CHC and CHB prevalence estimates are in line with recent estimates in western European countries: 0.2- 0.25% for Germany [17, 39], 0.29% for the UK [17] for CHC; 0.3% for Germany [15, 39], 0.7% for the UK, 0.1% for Ireland [15] for CHB.

As 2016-HB focused on infectious diseases and sexual health, we were able to document the main HCV and HBV risk exposure factors. In the univariate analysis,

CHC and CHB prevalences were significantly higher in individuals with well-known risk exposure factors, e.g. intravenous (IV) drug use during lifetime for CHC and being born in Sub-Saharan Africa for CHB. This finding strengthens the validity of our results, although multivariate analysis could not be performed due to the low number of individuals testing positive in BaroTest. Furthermore, CHC and CHB were significantly more frequent among people with a low socio-economic status, as previously demonstrated in the 2004 French national prevalence survey [5]. The absence of a significant difference in CHC prevalence between persons with a history of blood transfusion before 1992 and those without such a history may be explained by a lack of power and possibly by a memory bias. This suboptimal power may also contribute to CHB prevalence not being higher in men than in women. Caution is needed when extrapolating our results to the French general population. Indeed, marginalized populations where CHC or CHB prevalence is likely to be higher were either not represented at all because of the eligibility criteria (e.g., non-French speaking migrants), or probably underrepresented (e.g. drug users, homeless people) given that HB-2016 recruitment was carried out by telephone. This probable underestimation is particularly true for IV drug users as although some BaroTest participants reported IV drug use in their lifetime, this may have referred to past activity. Consequently, CHC prevalence among them (12%) is much lower than among active IV drug users recruited in harm reduction centres (30%) [40].

Among individuals testing positive, an estimated 80.6% were aware of their infection for CHC, but only 17.5% for CHB. These estimates are not robust given the very small numbers of persons testing positive. Consequently, the confidence intervals were large. In addition, given the previously described low level of knowledge regarding viral hepatitis among the French general population [41], questions in the survey regarding screening history could not specify any virological marker. This may have led to an overestimation of the proportion of infected individuals aware of their chronic infection, in particular for HCV. Possible participant confusion between the various types of hepatitis may also have impacted estimations of the percentages of people reporting lifetime screening for one disease or the other. Accordingly, careful interpretation of these values is needed, in particular when creating parallels with the proportions of people aware of their infection. Compared with previous estimates using the same methodology, the proportion of people reporting a history of testing is very close for HCV (19.2% in 2016-HB vs. 19.7% in 2010-HB [42]), but markedly differs for HBV (35.6% in 2016-HB vs. 15.2% in 2010-HB [42] and 27.4% in the 2010-KABP survey [41]). However, in multivariate analysis, factors

Table 4 Factors associated with HCV and HBV screening history during lifetime, 2016-Health Barometer, mainland France, 2016 (univariate and multivariate analyses)

Characteristics	HCV (n = 20,029)				HBV (n = 20,029)			
	wHB %	aPR	95% CI	p	wHB %	aPR	95% CI	p
Gender								
Women	18.6	ref			35.6	ref		
Men	19.9	1.01	0.94-1.09	NS	35.7	1.01	0.96-1.06	NS
Age (in years)	***				***			
15-30	21.3	ref			34.5	ref		
31-45	24.4	1.09	0.99-1.20	NS	44.2	1.23	1.16-1.31	< 10 ⁻³
46-60	18.6	0.92	0.84-1.02	NS	36.5	1.22	1.14-1.31	< 10 ⁻³
61-75	10.8	0.57	0.50-0.64	< 10 ⁻³	24.8	0.92	0.85-1.00	NS
Educational level	***				***			
< Secondary school certificate	15.5	ref			30.4	ref		
Secondary school certificate	20.2	1.22	1.11-1.34	< 10 ⁻³	37.8	1.18	1.11-1.25	< 10 ⁻³
Higher education qualification	25.5	1.50	1.38-1.63	< 10 ⁻³	43.9	1.28	1.21-1.35	< 10 ⁻³
Household monthly income					***			
1st tercile (low)	18.6				33.6	ref		
2nd and 3rd tercile	19.7				36.9	1.09	1.03-1.15	< 10 ⁻²
Place of residence	***				***			
Other regions	18.1	ref			34.5	ref		
Ile-de-France (Paris region)	23.9	1.12	1.02-1.22	< 0.05	40.3	1.02	0.96-1.08	NS
Level of urbanization	***				***			
Rural	15.6	ref			31.5	ref		
< 99,999 inhabitants	17.7	1.09	0.99-1.21	NS	33.6	1.05	0.99-1.12	NS
≥ 100,000 inhabitants or Paris urban area	22.0	1.17	1.06-1.30	< 10 ⁻²	38.9	1.11	1.04-1.18	< 10 ⁻²
Health Insurance coverage for low-income persons ^a	***				***			
No	18.9	ref			35.2	ref		
Yes	25.7	1.29	1.11-1.50	< 10 ⁻²	42.7	1.21	1.09-1.34	< 10 ⁻³
HBV endemicity in country of birth ^c					***			
Low					34.7	ref		
Intermediate					39.6	1.13	1.03-1.23	< 10 ⁻²
High					50.1	1.22	1.08-1.37	< 10 ⁻²
HCV endemicity in country of birth ^c	***							
Low	18.8	ref						
Intermediate or high	24.9	1.15	0.98-1.33	NS				
Blood transfusion before 1992	*							
No	19.1	ref						
Yes	22.1	1.33	1.17-1.52	< 10 ⁻³				
Healthcare or stays ≥3 months in Africa, Asia or Middle East	***				***			
No	18.5	ref			34.6	ref		
Yes	24.6	1.16	1.17-1.52	< 10 ⁻³	43.1	1.09	1.01-1.17	< 0.05
Drug use during lifetime	***				***			
No	18.1	ref			34.6	ref		
Yes, intravenous use with or without nasal use	64.7	3.09	2.50-3.82	< 10 ⁻³	64.8	1.68	1.38-2.05	< 10 ⁻³
Yes, nasal use only	37.8	1.71	1.51-1.93	< 10 ⁻³	53.1	1.36	1.25-1.48	< 10 ⁻³

Table 4 Factors associated with HCV and HBV screening history during lifetime, 2016-Health Barometer, mainland France, 2016 (univariate and multivariate analyses) (Continued)

Characteristics	HCV (n = 20,029)				HBV (n = 20,029)			
	wHB %	aPR	95% CI	p	wHB %	aPR	95% CI	p
Tattooing or piercing without single-use materials								
No	16.9				35.7			
Yes	19.3				33.4			
Lived with or sexual intercourse with an HBV infected person					***			
Yes					34.7	ref		
No					60.7	1.55	1.43-1.67	< 10⁻³
Sex with other men during lifetime	***				***			
No	18.8	ref			35.3	ref		
Yes	40.7	1.68	1.42-1.98	< 10⁻³	54.3	1.31	1.16-1.48	< 10⁻³
Sexually transmitted infection(s) in the previous 12 months ^d	***				***			
No	19.1	ref			35.4	ref		
Yes	37.3	1.37	1.11-1.69	< 10⁻²	61.9	1.33	1.14-1.55	< 10⁻³
HBV vaccination					***			
No					27.0	ref		
Yes					45.7	1.59	1.51-1.67	< 10⁻³

wHB % Health Barometer weighted percentage, aPR adjusted prevalence ratio, 95% CI 95% confidence interval, NS Not significant

* P-value < 0.05, ** P value < 0.01, *** P value < 0.001 in bivariate analyses using Chi-2 test

^aIncludes Complementary Universal Health Insurance (CMU, which is free insurance for low-income persons) and State Medical Assistance (AME, which is free insurance for low-income irregular migrants)

^bCountries with a low level of HCV endemicity: Europe, America, Caribbean; countries with an intermediate or high level of endemicity: Africa, Middle-East, Indian subcontinent, Asia, Pacific Islands

^cCountries with a low level of HBV endemicity: Northern and Western Europe, North America, Pacific Islands; countries with an intermediate level of endemicity: French Overseas administrative areas, Eastern and Southern Europe, North Africa, Middle-East, Indian subcontinent, South America; countries with a high level of endemicity: Sub-Saharan Africa, Asia

^dMycosis are excluded

The distributions are significantly different for numbers in bold

associated with HCV or HBV screening history were consistent with those previously described, in particular regarding age (with screening more frequently reported by the 31–45 years old group and less often by the oldest group), educational level and level of urbanization of their place of residence [41, 42]. One important result is that after adjustment, HCV and HBV screening were significantly more frequent in individuals reporting risk exposure factors (e.g., IV drug use, being born in an endemic country). These groups constitute the target populations for the current French screening strategy. Having said that, the level of screening is insufficient (e.g., 65% for HCV screening among persons reporting IV drug use, 50% for HBV screening among migrants born in HBV highly endemic countries).

If the proposed universal combined HCV/HBV/HIV screening strategy were recommended, a large proportion of the general population in mainland France would be concerned. Indeed, based on declarative data, an estimated 85% of the general population aged 15–75 years have never been tested for all three diseases (33% have never been tested for any of the three). Given the

probable poor reliability of self-reported HCV and HBV statuses [43, 44], this estimate most likely does not reflect the true proportion of individuals who have not been tested for all three viruses. However, if the HAS recommends this strategy, its practical implementation by physicians will rely on patients' self-reported history of HCV/HBV/HIV screening. Therefore, this estimate is essential when implementing cost-effectiveness analyses. Irrespective of the strategy finally chosen, home blood self-sampling could prove to be an additional tool to enhance screening. Detailed data on its acceptability and feasibility in the context of BaroTest will be the subject of a future article.

Conclusions

The new estimates which this study provides for CHC and CHB prevalence and for the proportion of individuals aware of their infection in the adult general population living in mainland France, highlight the need for continued efforts to achieve WHO targets [3]. The data collected by this study regarding levels of HCV and HBV screening in this population, will be of great use to

guide decision-making regarding which new screening strategy to adopt. In addition, updating these data in a few years will provide the basis for analyzing the real-world effectiveness of the strategy finally implemented [19]. Finally, home-based blood self-sampling may constitute a new effective tool for screening and epidemiological studies in the general population.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4493-2>.

Additional file 1: Figure S1. Operational flow chart, BaroTest Study, 2016. The figure is an operational flow-chart describing the main steps of BaroTest study from the participants' inclusion to the results reporting to participants.

Abbreviations

AME: State medical insurance for irregular migrants; BT: BaroTest; CHB: Chronic hepatitis B; CHC: Chronic hepatitis C; CI: Confidence interval; CMU: Complementary universal health insurance; DAAs: Direct-acting antivirals; DBS: Dried blood spots; GP: General practitioner; HAS: French national authority for health; HB: Health-Barometer; HBsAg: HBs antigen; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; IV: Intravenous; MSM: Men who have sex with men; NRC: National reference center; STI: Sexually transmitted infection; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

We would like to acknowledge all the participants in the 2016 Health Barometer and BaroTest surveys, the IPSOS institute (in particular Christophe David, Valérie Blineau, Farah El Malti, Elisabeth Diez, the investigators and team leaders) for the data collection, the CDA institute which handled the survey field audit, the teams from the national reference centers for viral hepatitis B, C and Delta (Mélanie Wlassow, Lila Poiteau, Alexandre Soulier, Adrienne Reid and Laurence Ledit) and for HIV (Kevin Babaud, Céline Desouche, Damien Thierry), and Noémie Soullier for her technical advice on non-response adjustment. We would also like to thank Hélène Haguy and Béatrice Gallaine of Santé publique France for their secretarial help, the Regional health observatory of Ile-de-France (Catherine Embersin-Kyprianou, Valérie Féron, Isabelle Grémy), Bourgogne Franche-Comté and Midi-Pyrénées, and the Regional health agency of Provence-Alpes-Côte d'Azur, for providing access to their 2016-HB regional subsamples. Finally, our thanks to Jude Sweeney for the English revision of the manuscript. The 2016 Health Barometer group is comprised of Arnaud Gautier, Jean-Baptiste Richard, Delphine Rahib, Nathalie Lydié, Frédérique Limousi, Cécile Brouard and Christine Larsen.

Authors' contributions

The 2016 Health Barometer group participated in the design and implementation of the 2016-HB survey. AG and JBR coordinated 2016-HB. LS, CB, AG and JBR conducted the data analysis for the survey. NL had the original idea for the BaroTest study. NL, CL, DR, AG, LS, FL, SC, FB and CB designed the study, and DR, CB, SC, FB and NL conducted it. SC and FB coordinated DBS analysis. LS, CB and JBR conducted the data analysis for BaroTest. CS provided assistance in resolving data queries. FL, JP and EDA helped in the interpretation of the results and provided useful advice regarding the paper's content. CB conducted the literature review and wrote the manuscript. All authors commented on the manuscript and approved the final version.

Funding

The 2016-Health Barometer (2016-HB) was funded: i) for national sample (15,216 participants) by Santé publique France, the national public health agency; ii) for the regional samples (4,816 participants) by the following Regional Health Agencies (ARS): Ile-de-France, Bourgogne Franche-Comté, Midi-Pyrénées and Provence-Alpes-Côte d'Azur.

The BaroTest survey was funded by Santé publique France for all participants of the national and regional samples (20,032 participants).

Santé publique France designed and conducted the BaroTest survey and the 2016-HB both for the national and regional samples. For the specific analyses presented in this paper, the national and regional data of the 2016-HB data and BaroTest survey were analyzed by Santé publique France with the authorization of the ARS for the use of 2016-HB regional data. Santé publique France interpreted the data and wrote the manuscript. The ARS did not participate to the data analysis, the data interpretation, nor to the redaction of the manuscript.

The ARS that funded regional samples of the 2016-HB selected the data to collect for their regional subsamples. They analyzed their 2016-HB regional databases provided by Santé publique France for purposes other than those in this article.

Availability of data and materials

The datasets of the national sample of 2016-Health Barometer and BaroTest used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request. The datasets of the regional subsamples of 2016-Health Barometer are not publicly available because they were funded by the following Regional Health Agencies: Ile-de-France, Bourgogne Franche-Comté, Midi-Pyrénées and Provence-Alpes-Côte d'Azur. They can be requested from these agencies.

Ethics approval and consent to participate

For the 2016-HB (phone survey), consent was obtained orally from the participants (and also from the parents or guardians for participants under 16 years old) to answer the phone interview and, at the end of the interview, to receive the self-sampling kit. For BaroTest (virological sub-study), consent was obtained using a written informed consent, that was sent back by the participant to the laboratory with the DBS. The research protocol was validated by the Committee for the protection of the persons (CPP), the French ethical committee for biomedical research (no. 2015-A01252-47).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Santé publique France, the national public health agency, HIV, Hepatitis B/C and STI Unit, Saint-Maurice, France. ²Santé publique France, the national public health agency, Surveys Unit, Saint-Maurice, France. ³National Reference Centre for Viral Hepatitis B, C and Delta, Department of Virology, Henri Mondor University Hospital, Créteil, France. ⁴INSERM U955, Paris-Est University, Créteil, France. ⁵Santé publique France, the national public health agency, Sexual Health Unit, Saint-Maurice, France. ⁶National Reference Centre for HIV, Department of Virology, Bretonneau University Hospital, Tours, France. ⁷INSERM U1259, François-Rabelais University, Tours, France. ⁸Santé publique France, the national public health agency, Biostatistics Unit, Saint-Maurice, France. ⁹INSERM 1181, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoeconomics, and Infectious Diseases (B2PHI), Paris, France. ¹⁰Pasteur Institute, B2PHI, Paris, France. ¹¹Versailles Saint-Quentin University UMR 1181, B2PHI, Montigny-le-Bretonneux, France.

Received: 5 July 2019 Accepted: 23 September 2019

Published online: 28 October 2019

References

- World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>. Accessed 1 Dec 2018.
- World Health Organization. Global health sector strategy on HIV, 2016-2021. Towards ending AIDS. <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/en/>. Accessed 1 Dec 2018.
- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>. Accessed 1 Dec 2018.

4. 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. Numéro thématique. Hépatites B et C, données épidémiologiques récentes. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;13-14:224–9.
5. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol.* 2010;82:546–55.
6. Marty L, Cazein F, Lot F, Costagliola D, Supervie V. Nouvelles estimations de la prévalence de l'infection à VIH. Paris: Réunion Journée mondiale de lutte contre le Sida; 2018.
7. 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.
8. Bottero 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;36:1442–9.
9. Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, Ramus C, Bouche N, Comboroure JC, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France en 2016. Numéro thématique. Journée mondiale du sida, 1er décembre 2017. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;29-30:601–8.
10. Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, Nouvelle édition de l'enquête LaboHep. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;11:188–95.
11. Haute autorité de santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_vih_-_synthese_conclusions_reco.pdf. Accessed 1 Dec 2018.
12. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, Le Vu S, Semaille C, Costagliola D, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One.* 2010;5:e13132.
13. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C - Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'ANAES. 2001. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>. Accessed 1 Dec 2018.
14. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). 2001. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatitis_virales_recos.pdf. Accessed 1 Dec 2018.
15. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:383–403.
16. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161–76.
17. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:325–336.
18. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Elargissement du périmètre de remboursement. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_college_hepatite_c.pdf. Accessed 2 Dec 2018.
19. Haute autorité de santé. Feuille de route. Evaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC (volet 1). 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/feuille_de_route_evaluation_strategies_depistage_vhc_vf_2018-11-28_15-43-5_301.pdf. Accessed 2 Dec 2018.
20. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 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. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf. Accessed 1 Dec 2018.
21. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018;69:785–92.
22. Lydié N, Saboni L, Gautier A, Brouard C, Chevaliez S, Barin F, et al. Innovative approach for enhancing testing of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in the general population: protocol for an acceptability and feasibility study (BaroTest 2016). *JMIR Res Protoc.* 2018;7:e180.
23. Richard J-B, Andler R, Gautier A, Guignard R, Leon C, Beck F. Effects of using an overlapping dual-frame design on estimates of health behaviors: a French general population telephone survey. *J Surv Stat Methodol.* 2017;5:254–74.
24. Chevaliez S, Pawlotsky JM. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *J Hepatol.* 2018;69:916–26.
25. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213:1087–95.
26. Haziza D, Beaumont J-F. On the construction of imputation classes in surveys. *Int Stat Rev.* 2007;75:25–43.
27. El Tinge JL, Yansaneh IS. Diagnostics for formation of nonresponse adjustment cells, with an application to income nonresponse in the US consumer expenditure survey. *Surv Methodol.* 1997;23:33–40.
28. Little RJ. Survey nonresponse adjustments for estimates of means. *International Statistical Review/Revue Internationale de Statistique.* 1986;54:139–57.
29. Santin G, Geoffroy B, Benezet L, Delezire P, Chatelot J, Sitta R, et al. In an occupational health surveillance study, auxiliary data from administrative health and occupational databases effectively corrected for nonresponse. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:722–30.
30. World Health Organization. Global distribution of hepatitis a, B and C, 2001. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002;77:41–8.
31. Elliot E, Rossi M, McCormack S, McCowan A. Identifying undiagnosed HIV in men who have sex with men (MSM) by offering HIV home sampling via online gay social media: a service evaluation. *Sex Transm Infect.* 2016;92:470–3.
32. Seguin M, Dodds C, Mugweni E, McDaid L, Flowers P, Wyal S, et al. Self-sampling kits to increase HIV testing among black Africans in the UK: the HAUS mixed-methods study. *Health Technol Assess (Winchester, England).* 2018;22:1–158.
33. Bhatti P, Kampa D, Alexander BH, McClure C, Ringer D, Doody MM, et al. Blood spots as an alternative to whole blood collection and the effect of a small monetary incentive to increase participation in genetic association studies. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9:76.
34. Sakhi AK, Bastani NE, Ellingjord-Dale M, Gundersen TE, Blomhoff R, Ursin G. Feasibility of self-sampled dried blood spot and saliva samples sent by mail in a population-based study. *BMC Cancer.* 2015;15:265.
35. Lange B, Roberts T, Cohn J, Greenman J, Camp J, Ishizaki A, et al. Diagnostic accuracy of detection and quantification of HBV-DNA and HCV-RNA using dried blood spot (DBS) samples - a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17:693.
36. Lange B, Cohn J, Roberts T, Camp J, Chauffour J, Gummadi N, et al. Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17:700.
37. Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X, et al. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect.* 2017;145:895–907.
38. Pillonel J, Laperche S, Boulat C, Gallian P, Gross S, Roche C. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang, 1992-2016. <https://www.santepubliquefrance.fr/don-de-sang/donnees/#tabs>. Accessed 2 Dec 2018.
39. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Epidemiology of hepatitis a, B, and C among adults in Germany: results of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2013;56:707–15.
40. Vaux S, Laporal S, Pioche C, Brouard C, Lot F. Hépatites B et C, dernières données épidémiologiques. Journée nationale de lutte contre les hépatites virales B et C, 2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/1-presentation_s_vaux.pdf. Accessed 1 Dec 2018.
41. Brouard C, Gautier A, Saboni L, Jestin C, Semaille C, Beltzer N. Hepatitis B knowledge, perceptions and practices in the French general population: the room for improvement. *BMC Public Health.* 2013;13:576.
42. Brouard C, Gautier A, Vaux S, Richard J-B. Sentiment d'information et pratiques déclarées de dépistage vis-à-vis des hépatites B et C en

population générale ultramarine. Enquête Baromètre santé DOM 2014. Bull Epidemiol Hebd 2018;204-209.

43. Origer A, Schmit JC. Prevalence of hepatitis B and C and HIV infections among problem drug users in Luxembourg: self-report versus serological evidence. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:64–8.
44. Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Rougier H, Girard PM, Lacombe K, et al. Self-reported patient history to assess hepatitis B virus serological status during a large screening campaign. *Epidemiol Infect*. 2018:1–8.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Annexe 7 : Article "The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014"

RESEARCH ARTICLE

The Undiagnosed Chronically-Infected HCV Population in France. Implications for Expanded Testing Recommendations in 2014

Cécile Brouard^{1*}, Yann Le Strat¹, Christine Larsen¹, Marie Jauffret-Roustide^{1,2}, Florence Lot¹, Josiane Pillonel¹

1 Infectious Diseases Department, French Institute for Public Health Surveillance (InVS), Saint-Maurice, France, **2** Cermes3 (Inserm U988/CNRS UMR8211/EHESS/Université Paris-Descartes), Paris, France

* c.brouard@invs.sante.fr



Abstract

Background

Recent HCV therapeutic advances make effective screening crucial for potential HCV eradication. To identify the target population for a possible population-based screening strategy to complement current risk-based testing in France, we aimed to estimate the number of adults with undiagnosed chronic HCV infection and age and gender distribution at two time points: 2004 and 2014.

Methods

A model taking into account mortality, HCV incidence and diagnosis rates was applied to the 2004 national seroprevalence survey.

Results

In 2014, an estimated 74,102 individuals aged 18 to 80 were undiagnosed for chronic HCV infection (plausible interval: 64,920-83,283) compared with 100,868 [95%CI: 58,534-143,202] in 2004. Men aged 18-59 represented approximately half of the undiagnosed population in 2014. The proportion of undiagnosed individuals in 2004 (43%) varied from 21.9% to 74.1% in the 1945-1965 and 1924-1944 birth cohorts. Consequently, age and gender distributions between the chronically-infected (diagnosed and undiagnosed) and undiagnosed HCV populations were different, the 1945-1965 birth cohort representing 48.9% and 24.7%, respectively.

Conclusions

Many individuals were still undiagnosed in 2014 despite a marked reduction with respect to 2004. The present work contributed to the 2014 recommendation of a new French complementary screening strategy, consisting in one-time simultaneous HCV, HBV and HIV testing in men aged 18-60. Further studies are needed to assess the cost-effectiveness and feasibility of such a strategy. We also demonstrated that data on the undiagnosed HCV

OPEN ACCESS

Citation: Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J (2015) The Undiagnosed Chronically-Infected HCV Population in France. Implications for Expanded Testing Recommendations in 2014. PLoS ONE 10(5): e0126920. doi:10.1371/journal.pone.0126920

Academic Editor: Erica Villa, University of Modena & Reggio Emilia, ITALY

Received: November 25, 2014

Accepted: April 9, 2015

Published: May 11, 2015

Copyright: © 2015 Brouard et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant raw data necessary to replicate these results are present within the paper and its Supporting Information files.

Funding: These authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

population are crucial to help adapt testing strategies, as the features of the chronically-infected HCV population are very distinct.

Introduction

In the last decade, the management of Hepatitis C Virus (HCV) infection has significantly evolved. The greatest advance concerns the development of direct-acting antiviral agents (DAAs) which have revolutionized HCV treatment. Ongoing clinical trials demonstrate sustained virologic response rates exceeding 90% and minimal side effects with interferon-free all-oral combinations [1,2]. These DAAs may improve HCV treatment adherence and compliance provided that they are made widely available despite their projected high costs. Treatment as a prevention strategy could then become feasible in injecting drug users (IDUs) who constitute the main reservoir of HCV transmission in western countries. A marked reduction of HCV prevalence over the medium-term could be possible if even only a small proportion of IDUs were treated [3–5].

Improving care for HCV-infected patients also involves the development and widespread use of non-invasive methods to assess liver fibrosis, including the measurement of serum biomarkers and of liver stiffness using elastography. These two methods are now recommended for first-line evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [6]. By reducing the need for liver biopsy, they improve linkage to care and therefore treatment initiation.

New screening tools are also available upstream of hepatitis C management. Rapid diagnostic tests using non-traditional biological matrices, such as gingival crevicular fluid and total capillary blood, are rapidly evolving and present satisfactory diagnostic accuracy [7]. By providing patients with testing opportunities in locations other than biological laboratories (point-of-care testing), rapid diagnostic tests help extend first-line HCV screening, especially towards the hard-to-reach populations including IDUs, migrants and those with a low socio-economic status [8].

In this context, the eradication of HCV infection would seem to be achievable since the disease meets most scientific and socio-political criteria for disease eradicability [3,9]. However, eradication would not be possible without a significant improvement in screening effectiveness [10]. Indeed, HCV infection is under-diagnosed since HCV infection is often asymptomatic for many years. In the United States (US), it has been estimated that almost half of the HCV-infected population were unaware of their status in the 2001–2008 period [11]. This under-diagnosis constitutes a missed opportunity for infected individuals to benefit from early access to care and therefore to limit their risk of morbidity and mortality. At the group level, under-diagnosis limits a general reduction in viral transmission. To improve the identification of people living with chronic HCV infection, some western countries, like the U.S. and Canada, have recently implemented expanded HCV screening recommendations for one-time testing in specific birth cohorts in addition to existing risk-based strategies [12,13]. This population-based testing strategy concerns the birth cohort of people born between 1945 and 1965 in the US, and between 1945 and 1975 in Canada, because these age-groups have the highest HCV antibodies prevalence [12,13].

Complementing existing risk-based testing strategies [14] with additional population-based screening is currently a topical issue also in France. Indeed, despite the country providing some of the best hepatitis care and highest screening rates [15–17] in Europe—most probably the result of three national action plans for prevention implemented by the French Ministry of

Health since 1999 [18]—several indicators demonstrate that there is still a great deal of room for improvement. First, only 57% of chronically-infected HCV patients in France were aware of their status in 2004 [19]. Second, among diagnosed people, less than 20% were diagnosed for risk exposure, the majority (57%) being diagnosed during systematic screening (i.e. during a check-up, blood donation, etc.) [20,21]. The high proportion of patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma at the time of HCV diagnosis (12%) also suggests that there are limitations with using the risk-based testing strategy [20]. HCV screening effectiveness in France, just as in the US and Canada, may be improved by complementing current risk-based testing with population-based testing. To identify the population to be targeted (age-group and/or gender), data on the characteristics of undiagnosed persons are essential.

Accordingly, this work aimed to estimate the number of adults with undiagnosed chronic HCV infection in France in 2014 and their age and gender distributions in order to help adapt existing testing strategies. The secondary objective was to study the differences between these estimates and those for 2004. This research was conducted in the context of the first French report for recommendations on the management of patients infected with hepatitis C or B virus, published in May 2014 [22].

Materials and Methods

We defined undiagnosed chronically-infected HCV individuals as persons with positive HCV RNA unaware of their infection. The number, proportion, and demographic distribution of these individuals were estimated from the most recent national seroprevalence survey conducted in 2004 [19] and updated for 2014 (except the proportion).

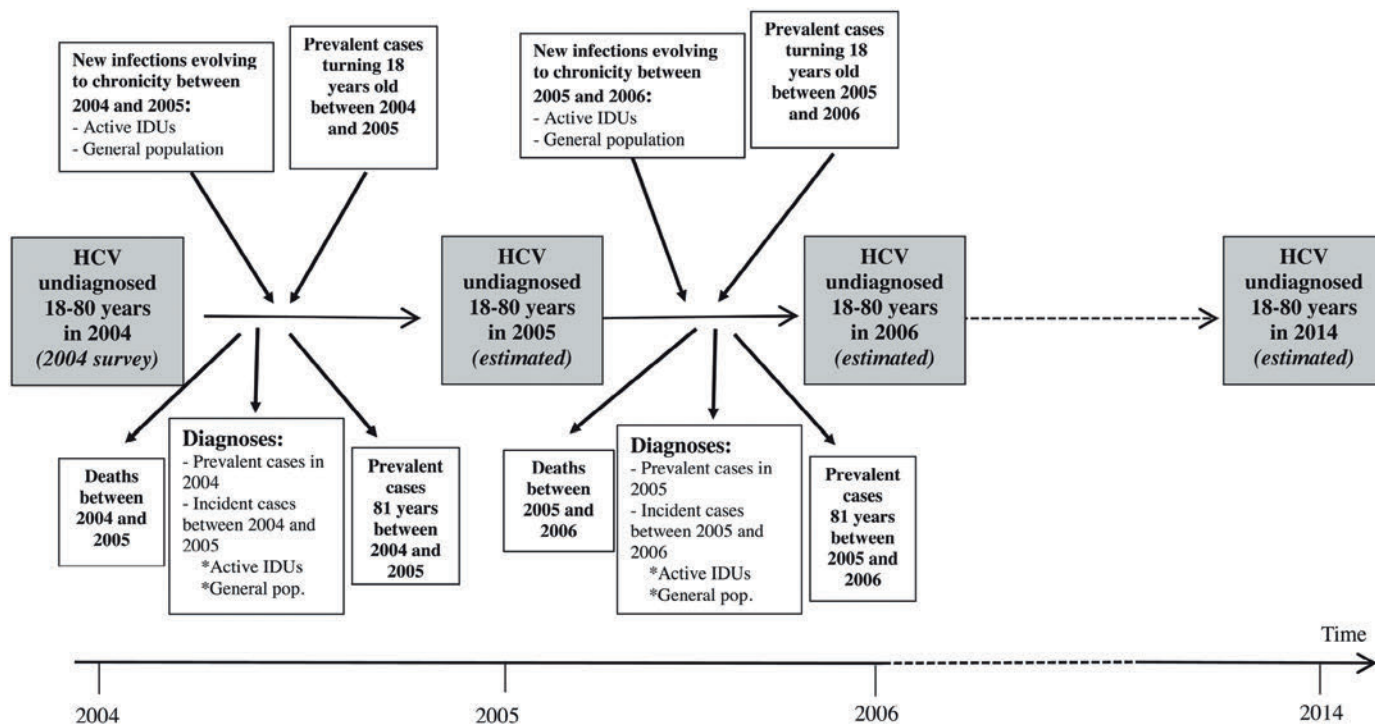
2004 seroprevalence data

A cross-sectional survey among a random sample of residents of mainland France, aged 18–80 years old, was conducted in 2004 to estimate the prevalence of hepatitis B and C virus infections [19]. Selected individuals received an invitation letter for a free medical checkup. Overall, 14,416 people were included after written informed consent. An anti-HCV antibody screening test was first carried out for all participants. HCV RNA detection was then performed for those individuals diagnosed anti-HCV positive. Data were collected for demographic characteristics, potential exposure to HCV and any prior HCV screening and results. Awareness of HCV infection was assessed using these two last variables.

2014 model-based estimates

An epidemiologic model was applied to undiagnosed chronically-infected HCV cases aged 18 to 80 in 2004 to estimate the number of undiagnosed persons aged 18–80, and their age and gender distribution in 2014. Analyses were performed for each year from 2004 to 2014, for each gender and age-group (18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and 70–80) (Fig 1). Each year, new individuals entered in the pool of the undiagnosed chronically-infected population either because they were new infections evolving to chronicity or because they were prevalent undiagnosed cases turning 18. There were also outgoing cases from the pool of the undiagnosed chronically-infected population for three reasons: i) diagnoses between 2004 and 2014 of prevalent cases in 2004 (cases already infected in 2004) and incident cases over the period; ii) deaths; iii) undiagnosed cases turning 81.

Data. Multiple data sources were compiled to feed the model (Table 1). To include uncertainties of the model parameters, we studied several scenarios to estimate a plausible interval around the estimated number of undiagnosed HCV persons in 2014.



Each year, individuals enter or leave the pool of the chronically-infected undiagnosed population. Analyses were performed according to gender and age-group.

Fig 1. Chart flow of the model.

doi:10.1371/journal.pone.0126920.g001

New infections evolving to chronicity: we assumed that new infections arose mainly among active IDUs (defined as people who injected drugs at least once during the previous month) and that a few cases occurred in the general population (not active IDUs). In the absence of accurate incidence rate estimates among IDUs in France, we reviewed the incidence rates from western countries, which varied from 2% to 33%, with a median and average value of 12% [23–30]. Since this parameter had a strong impact on the final estimate, we used a low estimate at 6% and a high estimate at 18%. We assumed that the incidence rate was 3.5 times higher for those aged under 30 years compared with those aged 30 or over [31–33]. We obtained the annual number of incident infections in active IDUs by multiplying the incidence rate by the estimated number of active French IDUs susceptible to HCV infection. The latter were assessed using: i) the number of active IDUs in France, estimated at 81,000 in 2006 by the French Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [34], and assumed to range from 70,000 (low estimate) to 90,000 (high estimate) in 2011 [35]; ii) the age and gender distribution of active IDUs estimated through two editions of a national seroprevalence survey (ANRS-Coquelicot study), conducted in 2004 and 2011, among drug users enrolled in specialized services (S1 and S2 Tables) [36,37] and iii) HCV seroprevalence among active IDUs by age-group and gender in France (S3 and S4 Tables) [36,37]. Since our work focused on the chronically-infected HCV population, we subsequently removed the number of spontaneous clearances, estimated at 30% (low estimate) and 40% (high estimate) [38,39], from the estimated number of new HCV infections in active IDUs.

Table 1. Parameter values and data used for 2014 model-based estimates.

Parameters	Data	Estimates used for modelisation	References	Data availability
New HCV infections evolving to chronicity among “active IDUs”	Estimated number of French active IDUs in:			
	2006	81,000	[34]	
	2011	Low: 70,000; high: 90,000	Assumed from [35]	
	Age-and-gender distribution of French active IDUs in:			
	2004		[36]	See S1 Table
	2011		[37]	See S2 Table
	HCV seroprevalence among French active IDUs, by age-group and gender in:			
	2004		[36]	See S3 Table
	2011		[37]	See S4 Table
		HCV incidence in IDUs in western countries	Low: 6%, high: 18%	[23–30]
	Rate of HCV spontaneous clearance	Low: 30%, high: 40%	[38,39]	
New HCV infections evolving to chronicity among the “general population”	Annual HCV incidence in repeat blood donors by age-group, gender in France		Method in [41]	See S5 Table
	Distribution of the French general population by age-group and gender		[40]	Available in [40]
	HCV seroprevalence in the French general population by age-group and gender		[19]	See S6 Table
	Rate of HCV spontaneous clearance	Low: 30%, high: 40%	[38,39]	
Prevalent undiagnosed cases turning 18 between 2004 and 2014	Number of chronically-infected undiagnosed HCV cases aged 18 by gender in 2004 in France	Men: 112, women: 122	[19]	
Number of diagnoses among the HCV prevalent cases in general population in 2004	Estimated proportion of chronically-infected HCV cases aware of their status in 2004 by age-group and gender		[19]	See Fig 2
	Assumption of an annual increase of 1% in the proportion of HCV cases aware of their status		[16]	Available in [16]
Number of diagnoses among new HCV infections cases in general population between 2004 and 2014	Estimated proportion of chronically-infected HCV cases aware of their status in 2004 among French general population		[19]	See Fig 2
	Distribution of the delay between at-risk exposure period and diagnosis of HCV cases for whom intravenous drug use and blood transfusion were not suspected	0–4 years: 20%, 5–10 years: 15%, > 10: 65%	[21]	
Number of diagnoses among new HCV infections cases in active IDUs between 2004 and 2014	Estimated proportion of anti-HCV IDUs aware of their status in:			
	2004	69%	[36]	
	2011	78%	[37]	
	Age at first injection in:			
	2004	20.4	[36]	
	2011	22	[37]	
	Distribution of the delay between at-risk exposure period and diagnosis of HCV cases for whom intravenous drug use was the suspected transmission mode	0–4 years: 47%, 5–10 years: 33%, > 10: 20%	[21]	

(Continued)

Table 1. (Continued)

Parameters	Data	Estimates used for modelisation	References	Data availability
Number of deaths	Competitive mortality based on French life tables		[40]	Available in [40]
	Additional mortality for active IDUs incident cases between 2004 and 2014	5.27 for men, 9.74 for women	[42]	
Undiagnosed HCV cases turning 81 between 2004 and 2014	Exclusion of estimated undiagnosed cases aged over 80 in 2014	From 2014 model-based estimates		

ST: Supplemental table.

doi:10.1371/journal.pone.0126920.t001

The number of new HCV infections evolving to chronicity in the general population was estimated in the same way using the HCV seroprevalence in the general population (S6 Table) [19], the age and gender distribution of the general population [40], the HCV incidence rate estimated in repeat blood donors (constituting a proxy of HCV incidence in the general population) (S5 Table) [41] and the rate of spontaneous viral clearance (between 30% and 40% [38,39]).

Prevalent undiagnosed cases who turned 18 between 2004 and 2014: this number was assessed using the estimated numbers of men and women aged of 18 undiagnosed for HCV chronic infection in 2004 [19].

Diagnoses: The number of prevalent undiagnosed cases in 2004 who were then diagnosed between 2004 and 2014 was estimated for each year, assuming that the proportion of chronically-infected HCV cases aware of their status in 2004 [19] increased by 1% per year [16]. Among incident cases in the general population, the yearly number of diagnosed cases was estimated

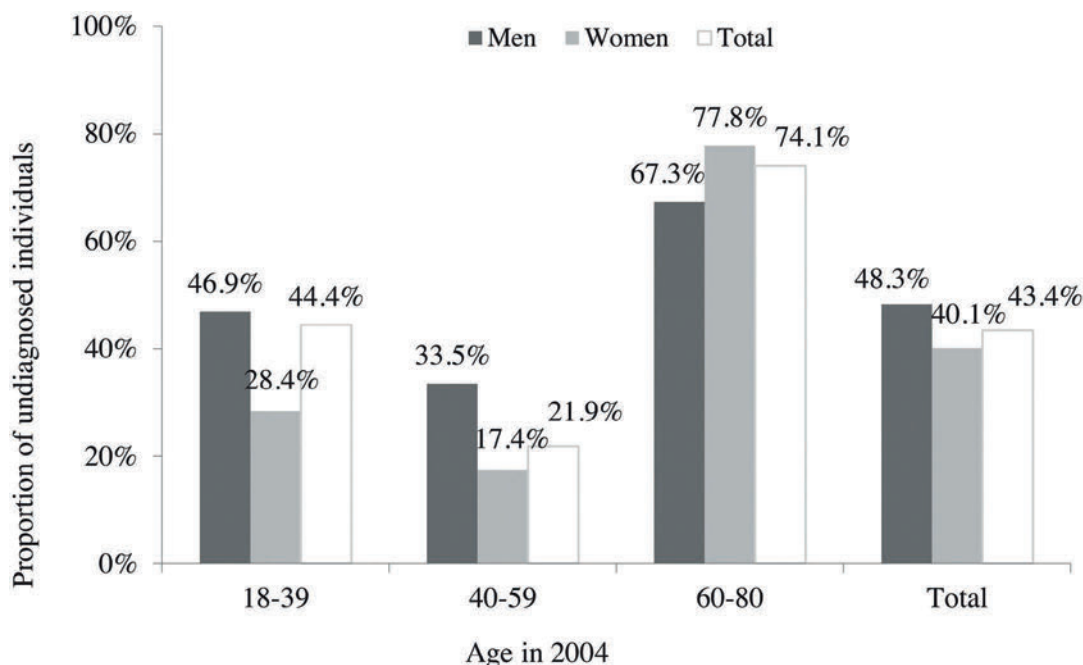


Fig 2. Estimated proportion of undiagnosed among chronically-infected HCV population by gender and age-group in 2004, mainland France.

doi:10.1371/journal.pone.0126920.g002

using the proportion of chronically-infected HCV cases aware of their status in 2004 [19] and the distribution of the delays between infection and diagnosis of cases reported by hepatology wards in university hospitals to the national HCV surveillance system between 2004 and 2007 [21]. The estimated number of diagnoses of incident cases among active IDUs was based on the proportion of diagnosed among anti-HCV IDUs, on age at first injection of drugs [36,37] and on the distribution of the delay between infection and diagnosis for HCV cases for whom intravenous drug use was the suspected transmission mode [21].

Deaths in prevalent and incident cases: The competitive mortality rate was derived from the French life tables [40]. For active IDU incident cases, an excess mortality rate of 5.27 and 9.74, respectively, for men and women based on a French cohort study [42], was applied to competitive mortality values to take into account higher mortality than in the general population, due to IDU at-risk behaviors (overdose, suicide, road accidents, etc. [43]).

Undiagnosed cases turning 81 between 2004 and 2014 were excluded from the final estimated number since our study population focused on the 18 to 80 year-old population.

Finally, eight scenarios combining low and high estimates of the number of active IDUs in 2011, HCV incidence rate in IDUs and HCV spontaneous clearance rate were studied (Table 2). From these scenarios, we obtained the final estimate (mid-point) and a plausible interval.

Data analyses were performed using SUDAAN software (RTI International, Research Triangle Park, North Carolina), Stata 12.1 (Stata Corporation, College Station, TX) and Excel.

The protocol of the 2004 seroprevalence survey, that included collection of a written informed consent to participate in this study for all participants, was reviewed and approved by a national institutional and ethical review board (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale, October 25, 2002, no. 02–035).

Results

2004 seroprevalence data

Among 232,196 chronically-infected individuals with HCV [95%CI: 167,869–296,523] [19], we estimated that 100,868 [95%CI: 58,534–143,202] (43.4%) were undiagnosed in 2004. The proportion of undiagnosed individuals was higher in men than in women (48.3% vs. 40.1%, $p < 0.001$). This figure was observed for the 18–39 and 40–59 year old age-groups (46.8% vs. 28.4%, $p < 0.001$ and 33.5% vs. 17.4%, $p < 0.001$, respectively) (Fig 2). Conversely, for the 60–80 year old age-group, we estimated that women were more frequently undiagnosed than men (77.8% vs. 67.3% respectively, $p < 0.001$). For both genders, the 60–80 age-group (1924–1944 birth cohort) had the highest proportion of undiagnosed individuals (74.1%) while the 40–59 year old group (1945–1965 birth cohort) had the lowest (21.9%).

As a result, age and gender distributions between the chronically-infected (diagnosed and undiagnosed) HCV population and the undiagnosed population were quite different. Women represented 54.9% of the undiagnosed population vs. 59.5% of the infected population. Most of those undiagnosed were in the 60–80 year old age-group (1924–1944 birth cohort, 57.6%), the 40–59 (1945–1965 birth cohort) and 30–59 year old (1945–1975 birth cohort) age-groups representing, respectively, 24.7% and 41.0%. For the chronically-infected HCV population (Fig 3a and 3b) the latter two groups accounted for 48.9% and 63.7%, respectively.

Among the 100,868 chronically-infected undiagnosed persons in 2004, 32.4% reported having a blood transfusion before 1992 (the year when systematic anti-HCV screening in blood donations was introduced), 6.0% reported intravenous drug use at least once during their lifetime and 13.9% were born in moderate or high HCV endemic countries [44].

Table 2. Estimated numbers and distributions by gender and age-group of undiagnosed chronically-infected HCV population according to eight scenarios in 2014, mainland France.

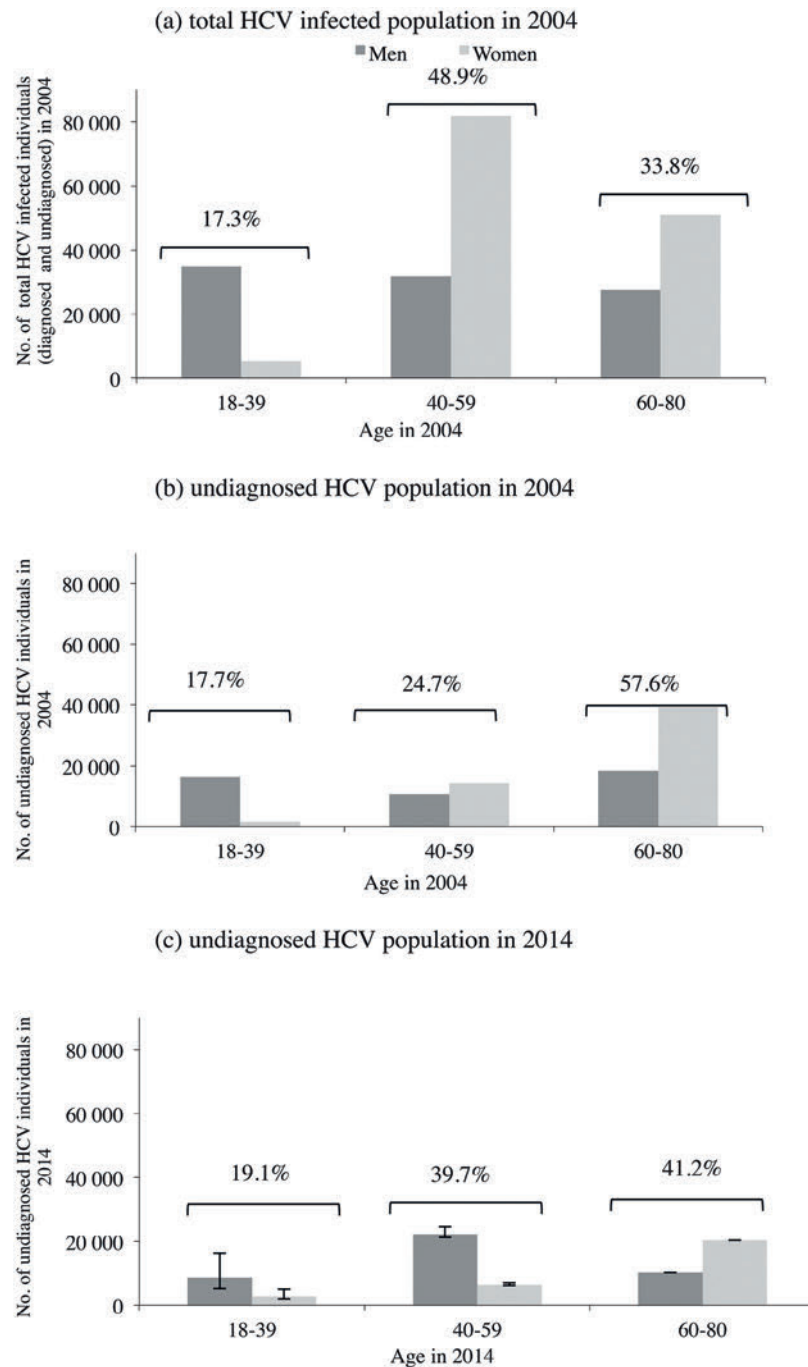
		Midpoint estimate	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5	Scenario 6	Scenario 7	Scenario 8		
Parameters of sensitive analyses	HCV incidence in IDUs		6%	6%	6%	6%	18%	18%	18%	18%		
	Number of active IDUs in 2011		70,000	70,000	90,000	90,000	70,000	70,000	90,000	90,000		
	HCV spontaneous clearance rate		40%	30%	40%	30%	40%	30%	40%	30%		
Data	New infections evolving to chronicity		9,469	10,917	11,045	12,756	26,846	31,190	31,576	36,708		
	Prevalent undiagnosed cases turning 18 years between 2004 and 2014		2,106	2,106	2,106	2,106	2,106	2,106	2,106	2,106		
	Diagnoses		22,158	22,616	22,536	23,056	27,647	29,019	28,779	30,340		
	Deaths		12,211	12,249	12,244	12,287	12,668	12,782	12,767	12,898		
	Undiagnosed cases >80 years in 2014		13,140	13,140	13,140	13,140	13,140	13,140	13,140	13,140		
Estimates	Undiagnosed chronically-infected HCV cases in 2014	Total	74,102 (100%)	64,920	65,872	66,086	67,233	76,345	79,201	79,844	83,283	
		Men	18–39	10,689 (14.4%)	5,205	5,789	5,837	6,526	12,210	13,961	14,106	16,173
			40–59	22,923 (30.9%)	21,194	21,365	21,448	21,662	23,250	23,764	24,012	24,653
			60–80	10,195 (13.8%)	10,189	10,190	10,190	10,191	10,196	10,197	10,198	10,200
		Women	18–39	3,453 (4.7%)	1,865	2,023	2,094	2,290	3,765	4,240	4,452	5,042
			40–59	6,495 (8.8%)	6,120	6,159	6,171	6,217	6,579	6,694	6,730	6,870
			60–80	20,346 (27.4%)	20,346	20,346	20,346	20,346	20,346	20,346	20,346	20,346

doi:10.1371/journal.pone.0126920.t002

2014 model-based estimates

Over the 2004–2014 period, the estimated number of new infections evolving to chronicity varied according to the different scenarios studied, from 9,469 (scenario 1) to 36,708 (scenario 8). The estimated number of diagnoses rose from 22,158 to 30,340 and the estimated number of deaths from 12,211 to 12,898 (Table 2). The estimated number of prevalent cases who turned 18 years old and the number of cases who turned 81 in the period 2004–2014 were, respectively, 2,106 and 13,140, irrespective of the scenario.

In 2014, the estimated number of undiagnosed chronically-infected HCV individuals varied from 64,920 to 83,283 according to the scenario (plausible interval), with a midpoint estimate at 74,102, a decrease of 27% compared with 2004. The decline was particularly marked for the 60–80 age-group (-47%). In 2014, conversely to 2004, the undiagnosed population was mainly comprised of men (59.1%). The 60–80 year old age-group remained predominant (41.2%), especially the 70–80 that represented 36.9% of the undiagnosed (Fig 3c). In the undiagnosed



The percentages represent the proportion of each age-group. In Figure (c), vertical lines within bars represent the "plausible interval".

1

Fig 3. Age and gender estimated distributions of HCV chronically-infected population according to diagnosis and year, mainland France.

doi:10.1371/journal.pone.0126920.g003

population in 2014, there were few women under 60 years old whereas men aged 18 to 59 accounted for 45.4%.

Discussion

To identify the population to be targeted by a possible population-based screening strategy as a complement to current risk-based testing in France, this work provides estimates for the numbers and age and gender distributions of the undiagnosed chronically-infected HCV population in mainland France. In 2014, an estimated 74,102 individuals aged 18 to 80 were undiagnosed for chronic HCV infection (plausible interval: 64,920–83,283) compared with 100,868 [95%CI: 58,534–143,202] in 2004. The proportion of undiagnosed individuals in 2004 was estimated at 43% but varied greatly according to age and gender. In 2004, chronically-infected women in the 18–59 age-group were undiagnosed less frequently than their male counterparts, most likely thanks to HCV testing concomitant with mandatory HBV and HIV antenatal screening. Fewer than a quarter of the 40–59 year old age-group were undiagnosed, this proportion reaching nearly three quarters among the 60–80 year old group, leading to a predominance of the eldest among those undiagnosed in 2004. One may assume that the majority of the 60–80 year old group had been infected in the distant past, most probably through blood transfusion, and did not consider themselves at risk. Indeed, almost one third of the undiagnosed HCV population in 2004 reported a history of blood transfusion before 1992. The actual proportion was probably higher since a history of blood transfusion may sometimes be unknown to patients and/or physicians.

The decision to update data for the undiagnosed HCV population for 2014 was based on our expectation that the number of undiagnosed among the 18–80 year old age-group would be substantially smaller than that in 2004. Indeed, this decision was justified as a reduction of 27% was estimated. This reduction was largely due to the decrease seen in the 60–80 year old group (approximately 50%), either because of death or because they turned 81. Almost half of the undiagnosed HCV population in 2014 was male aged between 18 and 59 years old.

This finding contributes to the recommendation of a new French complementary screening strategy included in the first French report on the management of patients infected with hepatitis C or B virus in 2014 [22]. This new recommendation promotes the expansion of HCV screening to include one-time simultaneous HCV, HBV and HIV testing in men aged 18–60, independently of risk exposure. It is based on the fact that there are similarities between these three viruses, in terms of epidemiology, transmission modes and the predominance of males in the undiagnosed populations (more than 70% for HIV in 2010 [45] and almost 80% for HBV in 2004 [22,46]). Moreover, combined testing (as opposed to using different testing strategies) for these three viruses may improve acceptability by general practitioners. The real-world application of testing recommendations by primary care physicians is of critical importance. For example, the application of the 2009-recommendation for routine HIV testing among the 15–70 year old general population in France has been poor, partly because of feasibility problems [47]. Several studies have also highlighted the poor uptake of the American recommendation for HCV birth cohort screening by physicians in the US [12,48,49].

The present work has limitations. The first involves potential participation bias in the 2004 national prevalence survey. However, the impact of such a bias on estimates is difficult to assess as it is unclear whether HCV-diagnosed individuals were less or more inclined to go to centers for a medical checkup [19,50]. The second limitation involves the simple epidemiologic model and the large number of data sources for the 2014 update. Since uncertainty was unknown for several parameters, global variance could not be easily calculated. Our alternative was to propose different scenarios adding uncertainties for parameters which had the greatest impact on

estimates. We calculated a midpoint estimate and a plausible interval likely to contain the true value. Moreover, this approach was based on several assumptions. For example, pending HCV incidence estimate from ANRS-Coquelicot survey [37], we assumed, from literature, that the incidence rate in French IDUs was between 6% and 18% during the 2004–2014 period [23–30]. This rate range is consistent with a previous estimate (11%) for the North-Eastern region of France in 2000 [31]. For diagnosis, we assumed an annual increase of 1% in the proportion of chronically-infected HCV individuals aware of their status. This hypothesized 1%, used in previous models in France [16], is probably the lowest minimum, since data for the 1994 to 2004 period highlighted an increase from 24% to 56% in the proportion of those aware [21] and because HCV screening activity has continued to increase since the 2000's [20]. This may have led to an overestimation of the number of undiagnosed individuals in 2014. To take into account the number of deaths, we used competitive mortality (except for incident cases among active IDUs). This assumption seems reasonable since severe liver disease was unlikely in this undiagnosed (and therefore asymptomatic) population. Finally, due to sparse data, we did not take into account migrations. However, if anything, this may have led to a slight underestimation of the number of undiagnosed population in 2014, as migrants represented less than 15% of undiagnosed population in 2004 and migrant flows did not significantly change until 2014 [40].

One of the main strengths of this work is that it relies on a national survey performed on a large and randomly selected sample of 15,000 individuals, all tested for HCV and, concomitantly, interviewed about social, demographic, behavioral characteristics, at-risk exposure and awareness of HCV status [19]. An epidemiologic model enabled us to update data on the number of undiagnosed population for 2014. Another specificity of our work is that it focuses on the chronically-infected population (HCV RNA positive) which constitutes the target screening. This is unlike the large number of other studies based on anti-HCV positive populations which include both past and active infections. Finally, for the first time in France, this work provides estimates of the undiagnosed population, which are essential to help adapt testing strategies as HCV prevalence data alone are not sufficient, and may even misguide public health policy making. As illustrated in Fig 3, demographic characteristics of French chronically-infected HCV (diagnosed and undiagnosed) and undiagnosed populations were markedly different since the proportion of undiagnosed individuals was strongly associated with age and gender. The 1945–1965 birth cohort represented almost half of the chronically-infected HCV population but only a quarter of the undiagnosed population, since this birth cohort was the most diagnosed. The situation may be similar in the US where the highest diagnosis rate was also observed in the 1945–1965 birth cohort both in the general population [11] and among veterans [51].

According to our 2014 estimates, elderly undiagnosed people are numerous in France (nearly 45,000 in the 60–90 age-group). However, elderly people with HCV are rarely treated due to higher rates of side effects leading to discontinuation of therapy. The development of interferon-free regimens could change this paradigm and lead to reassess the age bracket testing recommendation [10].

Conclusions

This original work contributed, in 2014, to recommend a new French screening strategy [22]. It may also help to feed models to assess if population-based screening would be cost-effective in a low-prevalence setting, taking feasibility into account. The latter would constitute one element of several screening strategies which include reinforcement of targeted screening and community testing outside clinical settings for hard-to-reach populations. However,

improvement in the identification of HCV-infected population cannot be effective without expanding access to treatment for people diagnosed positive, notably given the perspective of the possible eradication of HCV infection in France [10].

Supporting Information

S1 Table. Estimated age-and-gender distribution of French active IDUs in 2004, ANRS Coquelicot survey.

(DOC)

S2 Table. Estimated age-and-gender distribution of French active IDUs in 2011, ANRS Coquelicot survey.

(DOC)

S3 Table. Estimated HCV seroprevalence among French active IDUs, by age-group and gender in 2004, ANRS Coquelicot survey.

(DOC)

S4 Table. Estimated HCV seroprevalence among French active IDUs, by age-group and gender in 2011, ANRS Coquelicot survey.

(DOC)

S5 Table. Estimated HCV incidence (per 100,000 person-years) in repeat blood donors by age-group, gender in France, 2004–2012.

(DOC)

S6 Table. Estimated HCV seroprevalence in the French general population by age-group and gender, 2004, mainland France.

(DOC)

Acknowledgments

To C. Meffre, E. Delarocque-Astagneau and J-C. Desenclos for conducting 2004 seroprevalence survey, to C. Semaille for her support at the initiation of this project, to L. Weill-Barillet, X. Pascal for providing ANRS-Coquelicot data, to G. La Ruche for his critical review and to J. Sweeney for his professional editing of the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CB JP YLS. Analyzed the data: CB JP YLS. Contributed reagents/materials/analysis tools: MJR CL. Wrote the paper: CB JP. Helped in interpreting the results: YLS MJR CL FL. Commented on the various drafts of the manuscript: YLS MJR CL FL.

References

1. Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for hepatitis C—the costs of success. *N Engl J Med* 2014; 370(16):1552–3. doi: [10.1056/NEJMe1401508](https://doi.org/10.1056/NEJMe1401508) PMID: [24725236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725236/)
2. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J Viral Hepat* 2013; 20(11):745–60. doi: [10.1111/jvh.12173](https://doi.org/10.1111/jvh.12173) PMID: [24168254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24168254/)
3. Hellard M, Doyle JS, Sacks-Davis R, Thompson AJ, McBryde E. Eradication of hepatitis C infection: the importance of targeting people who inject drugs. *Hepatology* 2014; 59(2):366–9. doi: [10.1002/hep.26623](https://doi.org/10.1002/hep.26623) PMID: [23873507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873507/)

4. 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(5):1598–609. doi: [10.1002/hep.26431](https://doi.org/10.1002/hep.26431) PMID: [23553643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553643/)
5. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Dhersin JS, Yazdanpanah Y. Impact of new DAA-containing regimens on HCV transmission among injecting drug users (IDUS): a model-based analysis. The International Liver Congress 2014. *J Hepatol* 2014;60
6. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60(2):392–420. doi: [10.1016/j.jhep.2013.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003) PMID: [24331294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331294/)
7. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant PN. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(8):558–66. doi: [10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00006) PMID: [23070489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070489/)
8. Stockman LJ, Guilfoye SM, Benoit AL, Vergeront JM, Davis JP. Rapid hepatitis C testing among persons at increased risk for infection—Wisconsin, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(14):309–11. PMID: [24717818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717818/)
9. Hopkins DR. Disease eradication. *N Engl J Med* 2013; 368(1):54–63. doi: [10.1056/NEJMra1200391](https://doi.org/10.1056/NEJMra1200391) PMID: [23281976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281976/)
10. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014; 21 Suppl 1:60–89. doi: [10.1111/jvh.12249](https://doi.org/10.1111/jvh.12249) PMID: [24713006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713006/)
11. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2008. *Hepatology* 2012; 55(6):1652–61. doi: [10.1002/hep.25556](https://doi.org/10.1002/hep.25556) PMID: [22213025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213025/)
12. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61(RR-4):1–32. PMID: [22895429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895429/)
13. Grebely J, Bilodeau M, Feld JJ, Bruneau J, Fischer B, Raven JF, et al. The Second Canadian Symposium on hepatitis C virus: a call to action. *Can J Gastroenterol* 2013; 27(11):627–32. PMID: [24199209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199209/)
14. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C—Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'ANAES. 2001.
15. Health consumer powerhouse. Euro Hepatitis Index report. 2012.
16. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012; 143(4):974–85. doi: [10.1053/j.gastro.2012.05.054](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.054) PMID: [22863764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863764/)
17. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21 Suppl 1:5–33. doi: [10.1111/jvh.12247](https://doi.org/10.1111/jvh.12247) PMID: [24713004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713004/)
18. Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009–2012). Ministère de la santé et des sports [updated 2009]; Available: http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf
19. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010; 82(4):546–55. doi: [10.1002/jmv.21734](https://doi.org/10.1002/jmv.21734) PMID: [20166185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20166185/)
20. Brouard C, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, et al. Evolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance RENA-VHC et des pôles de référence, 2000–2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;20–21:199–204. doi: [10.3945/jn.111.146258](https://doi.org/10.3945/jn.111.146258) PMID: [24737153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737153/)
21. Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Dubois F, Pioche C, Le Strat Y., Roudot-Thoraval F, et al. The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat* 2010; 17(6):435–43. doi: [10.1111/j.1365-2893.2009.01196.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01196.x) PMID: [19780936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19780936/)
22. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. 2014.
23. van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, et al. Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(3):183–93. PMID: [17334821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334821/)
24. Brant LJ, Ramsay ME, Balogun MA, Boxall E, Hale A, Hurrelle M, et al. Diagnosis of acute hepatitis C virus infection and estimated incidence in low- and high-risk English populations. *J Viral Hepat* 2008; 15(12):871–7. doi: [10.1111/j.1365-2893.2008.01009.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01009.x) PMID: [18637073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18637073/)

25. Hope VD, Hickman M, Ngui SL, Jones S, Telfer M, Bizzarri M, et al. Measuring the incidence, prevalence and genetic relatedness of hepatitis C infections among a community recruited sample of injecting drug users, using dried blood spots. *J Viral Hepat* 2011; 18(4):262–70. doi: [10.1111/j.1365-2893.2010.01297.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01297.x) PMID: [20456636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456636/)
26. Craine N, Hickman M, Parry JV, Smith J, Walker AM, Russell D, et al. Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. *Epidemiol Infect* 2009; 137(9):1255–65. doi: [10.1017/S095026880900212X](https://doi.org/10.1017/S095026880900212X) PMID: [19224654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19224654/)
27. Hagan H, Pouget ER, Williams IT, Garfein RL, Strathdee SA, Hudson SM, et al. Attribution of hepatitis C virus seroconversion risk in young injection drug users in 5 US cities. *J Infect Dis* 2010; 201(3):378–85. doi: [10.1086/649783](https://doi.org/10.1086/649783) PMID: [20053137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20053137/)
28. Grebely J, Lima VD, Marshall BD, Milloy MJ, DeBeck K, Montaner J, et al. Declining Incidence of Hepatitis C Virus Infection among People Who Inject Drugs in a Canadian Setting, 1996–2012. *PLoS One* 2014; 9(6):e97726. doi: [10.1371/journal.pone.0097726](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097726) PMID: [24897109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897109/)
29. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzler A, Gunthard HF, Clerc O, Calmy A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10):1408–16. doi: [10.1093/cid/cis694](https://doi.org/10.1093/cid/cis694) PMID: [22893583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893583/)
30. Page-Shafer K, Pappalardo BL, Tobler LH, Phelps BH, Edlin BR, Moss AR, et al. Testing strategy to identify cases of acute hepatitis C virus (HCV) infection and to project HCV incidence rates. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2):499–506. PMID: [18032621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032621/)
31. Lucidarme D, Bruandet A, Ille D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, et al. Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiol Infect* 2004; 132(4):699–708. PMID: [15310172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310172/)
32. 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(7):1014–20. doi: [10.1093/cid/cit377](https://doi.org/10.1093/cid/cit377) PMID: [23728143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728143/)
33. Valdiserri R, Khalsa J, Dan C, Holmberg S, Zibbell J, Holtzman D, et al. Confronting the emerging epidemic of HCV infection among young injection drug users. *Am J Public Health* 2014; 104(5):816–21. doi: [10.2105/AJPH.2013.301812](https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301812) PMID: [24625174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625174/)
34. Costes JM. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France: estimations 2006. Saint-Denis: Office Français des Drogues et des Toxicomanies; 2009.
35. Janssen E, Bastie A. Usage problématique de drogues en France: les prévalences en 2011. Saint-Denis: Office français des drogues et des toxicomanies; 2013.
36. 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. doi: [10.1186/1471-2334-9-113](https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-113) PMID: [19607712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19607712/)
37. Jauffret RM, Pillonel J, Weill BL, Leon L, Le Strat Y, Brunet S, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2013;(39–40):504–9.
38. Amin J, Law MG, Micallef J, Jauncey M, VAN B, I, Kaldor JM, et al. Potential biases in estimates of hepatitis C RNA clearance in newly acquired hepatitis C infection among a cohort of injecting drug users. *Epidemiol Infect* 2006; 1–7. PMID: [16893489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16893489/)
39. Laperche S, Servant DA, Gallian P, Pillonel J. La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;(39–40):447–52.
40. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). <http://www.insee.fr/en> [updated 2014];
41. Pillonel J, Laperche S. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill* 2005; 10(2):5–8. PMID: [16687779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687779/)
42. Lopez D, Martineau H, Palle C. Mortalité liée aux drogues illicites. Etude d'une cohorte rétrospective de personnes interpellées pour usage de stupéfiants. Saint-Denis: Office français des drogues et des toxicomanies; 2004.
43. Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol* 2013; 58(1):31–7. doi: [10.1016/j.jhep.2012.08.024](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.024) PMID: [22960427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22960427/)
44. World Health Organization. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Weekly epidemiological record* 2002; 77:41–8.
45. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 2014; 28(12):1797–804. doi: [10.1097/QAD.0000000000000270](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000270) PMID: [24681416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681416/)

46. Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, Jauffret-Roustide M, Lot F, Larsen C, et al. Characteristics of undiagnosed HBV or HCV chronically infected population in France: a need for reconsidering testing. The International Liver Congress 2014. *J Hepatol* 2014;60
47. Yazdanpanah Y, Champenois K. Assessing characteristics of hidden epidemics to design the most efficient HIV testing strategies. *AIDS* 2014; 28(12):1831–3. doi: [10.1097/QAD.0000000000000271](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000271) PMID: [25006827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006827/)
48. Albers C, Qamar A, Tellier M, Gordon F. Hepatitis C screening rates at a single center after the release of a CDC Recommendations to screen all adults born between 1945 and 1965. *Hepatology* 2013; 58(S1):917A.
49. Geboy A, Mahajan S, Fleming I, Daly A, Sewell C, Cole C. Hepatitis C virus birth cohort testing and linkage to care (HepTLC) in a large Washington DC medical center. *Hepatology* 2013; 58(S1):1290A.
50. Cazein F, Barin F, Le Strat Y, Pillonel J, LeVu S, Lot F, et al. Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France: evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60(4):e114–e117. doi: [10.1097/QAI.0b013e318256b3fd](https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318256b3fd) PMID: [22772350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772350/)
51. Backus LI, Belperio PS, Loomis TP, Mole LA. Impact of Race/Ethnicity and Gender on HCV Screening and Prevalence Among US Veterans in Department of Veterans Affairs Care. *Am J Public Health* 2014; 104 Suppl 4:S555–S561. doi: [10.2105/AJPH.2014.302090](https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302090) PMID: [25100421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25100421/)

Annexe 8 : Article "Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015"

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007–2015

Cécile Brouard^{1*} , Marjorie Boussac-Zarebska¹, Christine Silvain², Julien Durand¹, Victor de Lédighen³, Josiane Pillonel¹ and Elisabeth Delarocque-Astagneau^{4,5,6}

Abstract

Background: The last decade was marked by major advances in HCV treatment with the introduction of first wave protease inhibitors (1st-wave PIs, telaprevir or boceprevir) in 2011 and second direct-acting antivirals (2nd-wave DAAs) in 2014, that followed low effective pegylated interferon α / ribavirin bitherapy. We estimated the number of patients initiating HCV treatment in France between 2007 and 2015 according to the type of therapy, described their demographical characteristics, and estimated how many were cured with 2nd-wave DAAs in 2014–2015.

Methods: Individual data from the national health insurance information system were analysed. HCV treatment initiation was defined as a drug reimbursement in the absence of any reimbursement for the same drug in the previous six weeks.

Results: Between 2007 and 2015, 72,277 patients initiated at least one HCV treatment. The annual number of patients initiating treatment decreased from 2007 (~13,300) to 2010 (~10,000). It then increased with the introduction of 1st-wave PIs (~12,500 in 2012), before decreasing again in 2013 (~8400). A marked increase followed upon the approval of 2nd-wave DAAs in 2014 (~11,600). Approximately, 8700 and 14,700 patients initiated 2nd-wave DAAs in 2014 and 2015, respectively, corresponding to an estimated 20,300 cured patients in 2014–2015. Patients initiating HCV treatment were mostly male (~65% throughout the 9-year period). Women were older than men (mean age: 55.0 vs. 48.9). Increasing age was associated with more advanced treatment. Among patients initiating 2nd-wave DAAs, the proportions of those under 40 and over 79 years old increased between 2014 and 2015, whereas the proportion of those previously treated for HCV 2007 onwards declined.

Conclusions: Successive advances in HCV treatment have been rapidly and widely implemented in France. With the announcement of universal access to DAAs in mid-2016 and price reductions, access to 2nd-wave DAAs is expected to expand even more.

Keywords: Hepatitis C, Treatment, Direct-acting antivirals, Health insurance data, Epidemiology, France

Background

With an estimated 71 million people chronically infected [1] and almost 700,000 annual deaths from liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [2], Hepatitis C virus (HCV) infection constitutes a serious worldwide public health problem. However, recent studies have demonstrated a significantly lower risk of developing

HCC, lower all-cause mortality, and better health-related quality of life in patients achieving sustained virological response (SVR) than in untreated patients and non-sustained virological responders [3, 4]. SVR, defined as undetectable HCV RNA 12 or 24 weeks after treatment completion, is the primary goal of HCV therapy [5].

Until 2011, HCV standard of care was the combination of pegylated interferon (PEG-IFN) α and ribavirin (RBV) for 24 or 48 weeks. It was associated with poor SVR (50–80% according to HCV genotype) and caused serious side effects, often resulting in treatment discontinuation. In

* Correspondence: cecile.brouard@santepubliquefrance.fr

¹Santé publique France, the national public health agency, Saint-Maurice, France

Full list of author information is available at the end of the article



2011, the standard of care for genotype 1 became a triple therapy combining PEG-IFN, RBV and either of the first wave protease inhibitors (1st-wave PIs), namely telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). These two PIs constituted the first wave of direct-acting antivirals (DAAs). These new regimens achieved higher SVR than PEG-IFN/RBV bitherapy (~ 65–75%), but they had serious adverse effects and were very expensive [6, 7]. Since 2014, a second-wave of DAAs (2nd-wave DAAs), which are more effective and better tolerated, have been licensed. Initially they were used as part of triple combination regimens with PEG-IFN/RBV, then in IFN-free regimens with or without RBV [8, 9]. However, because of their high prices and the heterogeneity of incomes and health insurance systems across Europe, indications for prescribing 2nd-wave DAA-based regimens differ between countries [10, 11].

In France, DAAs were initially used primarily in clinical trials and in compassionate use programmes (CUP). CUP are early access programmes intended to facilitate the availability of new medicines to patients suffering from life threatening diseases who do not meet clinical trials inclusion criteria [12]. From 2014 - when European Marketing Authorisation (MA) was granted - until mid-2016 [13, 14], the use of 2nd-wave DAAs was restricted to HCV chronically-infected adult patients with: a) stage F3, F4 or “severe F2” liver fibrosis, or b) comorbidities (HIV coinfection, mixed cryoglobulinaemia, non-Hodgkin B cell lymphoma) irrespective of fibrosis stage [15]. For each patient, eligibility to initiate 2nd-wave DAA treatment was assessed by a multi-disciplinary team in HCV reference centres. Prescribed treatments were then dispensed in hospital pharmacies. Despite these restrictions, an estimated 20,000 to 30,000 annual patients were expected to be treated by 2nd-wave DAAs during the first years after license approval [16, 17].

France is a low endemic country for HCV, with an estimated viremic infection prevalence in the general population of 0.42% (95% Credibility Interval (CrI) 95%:[0.33–0.53]), corresponding to 192,700 persons (95% CrI:[150,935–246,055]) [18]. However, among this population, an estimated 74,102 individuals (plausible interval: 64,920–83,283) are undiagnosed [19], suggesting that the current French HCV screening strategy, which exclusively targets people at high risk of infection (intravenous or intranasal drug users, recipients of blood transfusion before 1992, people with HIV infection, prisoners, etc.), is only partially effective [16]. Anti-HCV antibody prevalence can reach 4.3% in migrants living in difficult socio-economic conditions [20], 4.8% (95% Confidence Interval (CI): 3.5–6.5) in prison inmates [21] and 64% [95% CI: 59.2–68.2] in drug users (DU) who have injected at least once in their lifetime [22]. New infections mainly occur in active injecting DU, where the estimated incidence is 11.2/100 person-years [23]. The most frequent

genotypes (GT) are GT1 (56–61%), GT3 (19%) and GT4 (9–17%) depending on patient recruitment [24, 25].

In the context of recent major advances in HCV treatment, we aimed to: a) estimate the number of patients who initiated HCV treatment in France between 2007 and 2015 according to the type of therapy, b) describe the evolution of their demographical characteristics and c) estimate the number of patients cured with 2nd-wave DAA-based regimens in 2014 and 2015.

Methods

Data source

Individual data were extracted from the French national health insurance system (SNIIRAM) database, which has been gradually developed since 1999 [26, 27]. Created in 1945, France’s Social Security system comprises several schemes which cover various occupational sectors (salaried employees in the private sector, public employees, students, self-employed workers, agricultural workers, etc.). Dependents of employed people, retired persons, the unemployed, minimum social welfare beneficiaries and irregular migrants living in France for more than three months, with or without a fixed address, also have access to free social security care. Since 2009, SNIIRAM has collected individual data on all healthcare reimbursements for all people affiliated to health insurance schemes in France. Today it covers almost the entire population living in France (66 million in 2015) [27]. SNIIRAM also includes information from the programme for the medicalization of information systems (PMSI) of public and private hospitals, specifically data on hospital stays and on the expensive drugs dispensed, including drugs in CUP. Constitution of the SNIIRAM data warehouse is based on the reliable identification of individuals by the national identification number (NIR), under which each individual is registered for his/her lifetime. Data are available for age, gender, and whether or not the person is a beneficiary of Complementary Universal Health Insurance (CMUC, which is free insurance for low-income persons) or State Medical Assistance (AME, which is free insurance for low-income irregular migrants). Patients registered with a long-term disease (LTD) are 100% reimbursed for their health expenditures in France, and disease diagnosis is recorded in the SNIIRAM database. Patients with chronic HCV infection are eligible for LTD status (code B182 of the 10th International Classification of Disease) if they have a severe infection and/or need antiviral treatment or long-term follow-up [28].

Definitions and data management

All the reimbursements for the following drugs, provided in private or hospital pharmacies between 2006 and 2015, were extracted with the dates of the drugs delivery, the names of the drugs and the pseudonymised

NIR of the individuals: PEG-IFN α and RBV (simultaneous deliveries), TVR, BOC, or 2nd-wave DAAs, namely sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV), sofosbuvir + ledipasvir (SOF + LDV), ombitasvir + ritonavir-boosted paritaprevir (OBV + PTVr), dasabuvir (DSV). The following variables of interest were also extracted from the SNIIRAM databases: age, gender, benefiting from CMUC, AME or LTD status for HCV.

Figure 1 describes the main steps of data management to obtain, from the database of drugs reimbursements, annual and quarterly databases of patients initiating HCV therapy between 2007 and 2015. Initiation of HCV therapy was defined as reimbursement for a drug in the absence of any reimbursement for the same drug in the previous six weeks. This delay corresponds to 1.5 times the usual interval between two HCV drug prescriptions (four weeks) in the absence of treatment discontinuation, and was determined after observing distributions of the delays between two deliveries for the same drug and following input from experts in hepatology. Using drugs' names and dates of delivery, and following HCV treatment guidelines [5, 8, 9, 29], the type of therapy was classified according to the following algorithm: 1) "1st-wave PIs" in case of reimbursement of TVR or BOC + PEG-IFN α + RBV; 2) "2nd-wave DAAs" in case of reimbursement of SOF, SMV, DCV, SOF + LDV, OBV + PTVr, or DSV, +/- PEG-IFN α +/- RBV; 3) "PEG-IFN/RBV bitherapy" otherwise and in case of simultaneous deliveries of PEG-IFN α and RBV.

Statistical analysis

The number of patients initiating HCV therapy was calculated: a) by type of therapy (PEG-IFN/RBV bitherapy, 1st-wave PIs or 2nd-wave DAAs) for each year between 2007 and 2015; b) by drug for each quarter for patients initiating 1st-wave PIs or 2nd-wave DAAs between 2011 and 2015. As data for some insurance schemes were lacking for 2007 and 2008, the annual numbers of patients initiating PEG-IFN/RBV bitherapy during these years were extrapolated using data from 2009.

Demographical characteristics of patients initiating HCV treatment between 2007 and 2015 were described by type of therapy. Patients initiating 2nd-wave DAA-based regimens in 2015 were compared with those initiating 2nd-wave DAA-based regimens in 2014 and with those initiating PEG-IFN/RBV bitherapy in 2015 for the following variables: gender, age, benefiting from CMUC or AME, LTD status for HCV and previous HCV treatment initiation between 2007 and 2013.

The number of patients cured with 2nd-wave DAA-based regimens in 2014 and 2015 was estimated using the number of patients initiating these regimens during this two-year period and assuming an SVR rate of 90% in the real world [30, 31].

Statistical analyses were performed using SAS Enterprise Guide 4.3 software.

The SNIIRAM received approval from the French data protection authority (CNIL: Commission nationale de l'informatique et des libertés) in October 2001. A ministerial order dated 1st December 2011 gave to accredited staff of the national public health agency access to SNIIRAM anonymized individual data. The authors, who did the extraction and analysis, were accredited to Sniiram database access.

Results

Number of patients initiating HCV antiviral therapy

Annual evolution, 2007–2015

Between 2007 and 2015, 72,277 patients initiated at least one HCV treatment.

The annual number of patients initiating HCV treatment progressively decreased between 2007 and 2010 from 13,287 to 9935 (Fig. 2). During this period, PEG-IFN/RBV bitherapy was the only available treatment. With the introduction of 1st-wave PI regimens, the annual number of patients initiating at least one treatment increased slightly in 2011 and more markedly in 2012, reaching 12,488. First-wave PI-based regimens concerned 1265 and 6037 patients in 2011 and 2012, respectively, corresponding to 12.3% and 48.3% of patients initiating treatment. A decrease was observed in 2013 (–33% compared with 2012) with only 8382 patients starting a treatment, 3199 (38.2%) of whom started a 1st-wave PI-based regimen. In 2014 and 2015, the annual number of patients initiating at least one HCV treatment increased sharply, reaching 11,630 and 15,189 patients, respectively. Second-wave DAA-based regimens concerned 8702 and 14,650 patients in 2014 and 2015, respectively, that is 74.8% and 96.5% of patients initiating treatment.

Over the 2007–2015 period, 53,794 patients initiated at least one treatment with PEG-IFN/RBV bitherapy, 10,260 with a 1st-wave PIs and 22,565 with a 2nd-wave DAAs. Assuming a SVR of 90%, 2nd-wave DAA-based regimens may have cured 20,309 patients.

Quarterly evolution, 2011–2015

Quarterly numbers of patients initiating 1st-wave PIs or 2nd-wave DAA regimens are shown in Fig. 3.

The use of 1st-wave PIs was identified from the first quarter of 2011 (CUP in December 2010). After the MA for BOC and TVR obtained, respectively, in July and September 2011, an increase in the number of patients initiating regimens containing these drugs was observed in the last quarter of 2011, with a peak in the first quarter of 2012 (with 1204 and 1437 patients starting a regimen with BOC and TVR, respectively). Subsequently, the numbers of patients initiating 1st-wave PI-based

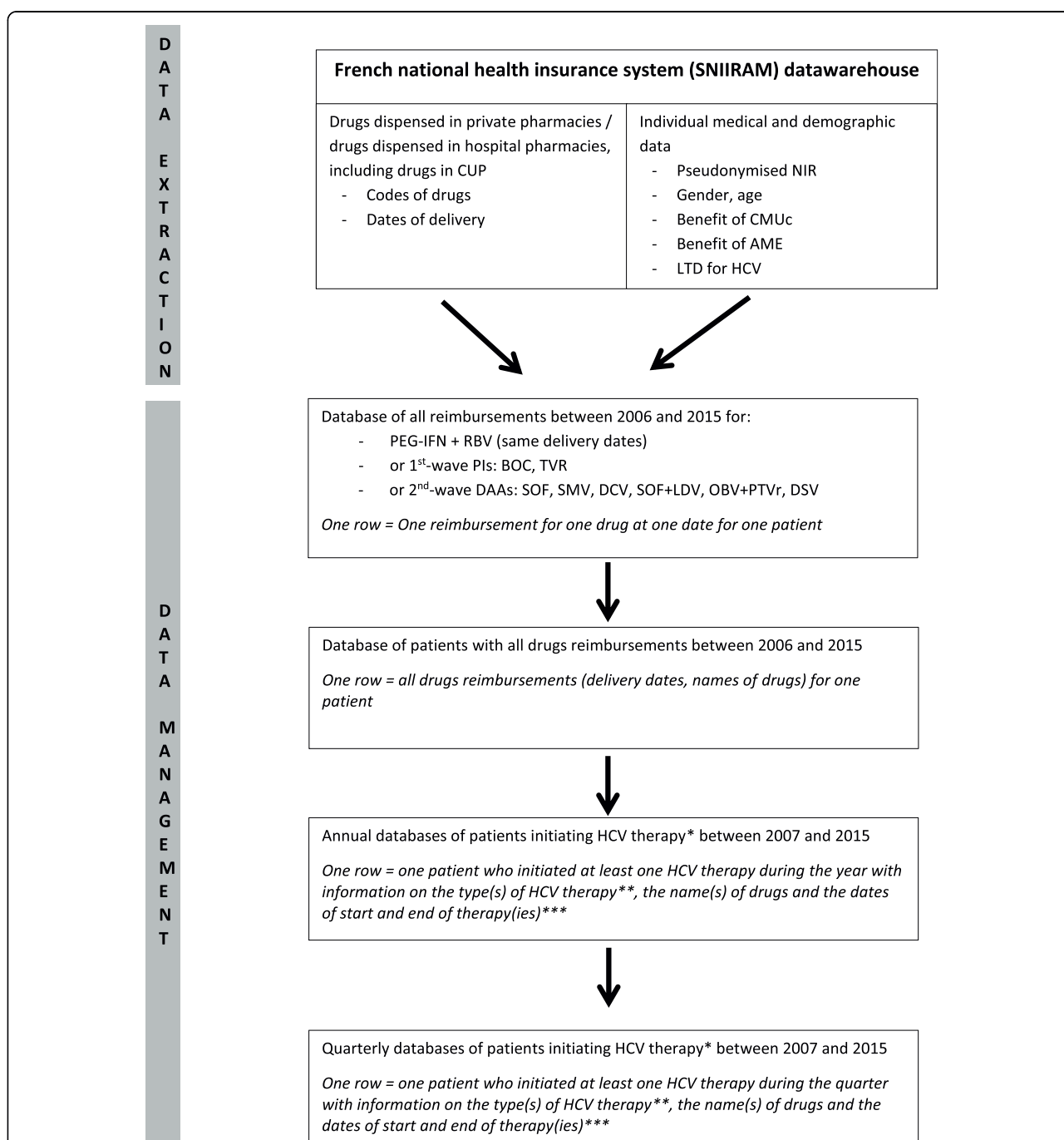


Fig. 1 Schematic overview of the main steps of data extraction and management

CUP: Compassionate use programme, NIR: National identification number, CMUC: Complementary Universal Health Insurance, AME: State Medical Assistance, LTD: Long-term disease, PEG-IFN: Pegylated Interferon α , RBV: Ribavirin, PIs: Protease inhibitors, BOC: boceprevir, TVR: telaprevir, DAAs: Direct-acting antivirals, SOF: sofosbuvir, SMV: simeprevir, DCV: daclatasvir, LDV: ledipasvir, OBV: ombitasvir, PTVr: ritonavir-boosted paritaprevir, DSV: dasabuvir. * Initiation of HCV therapy was defined as reimbursement for a drug in the absence of any reimbursement for the same drug in the six previous weeks. **The type of therapy was classified according the following algorithm: 1) "1st-wave PIs" in case of reimbursement of TVR or BOC + PEG-IFN α + RBV; 2) "2nd-wave DAAs" in case of reimbursement of SOF, SMV, DCV, SOF + LDV, OBV + PTVr, DSV +/- PEG-IFN α +/- RBV; 3) "PEG-IFN/RBV bitherapy" otherwise and in case of simultaneous deliveries of PEG-IFN α and RBV. *** The date of end of therapy was defined by the last delivery date without discontinuation (i.e. without a delay of more than six weeks between two reimbursements for the same drug). This date was not available for all patients initiating HCV therapy in 2015. Some patients may have initiated successive HCV treatments during the year or the quarter

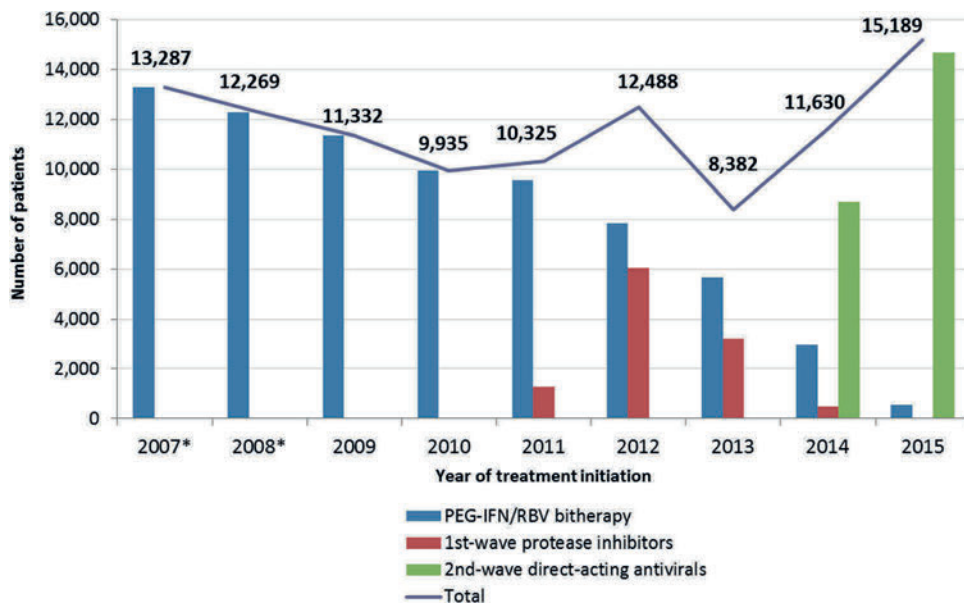


Fig. 2 Annual number of patients initiating HCV antiviral therapy, France, 2007–2015

*Data were extrapolated for 2007 and 2008 to take into account the absence of data for some insurance schemes in the SNIIRAM database. The annual number of patients initiating a treatment (total) is less than the sum of the annual numbers of patients by type of therapy because some patients may have initiated successive HCV treatments with different types of therapies during the same year

regimens decreased, but remained between 600 and 900 for four quarters before a gradual decrease was seen until the beginning of 2015.

The use of 2nd-wave DAA-based regimens was identified for the first time in the last quarter of 2013 for SOF

(CUP in September 2013) and the first quarter of 2014 for SMV alone or combined with SOF (CUP in October 2013). Patient numbers remained low (fewer than 50 per quarter) before the MA (in January 2014 for SOF and May 2014 for SMV), and then increased to 1024 patients

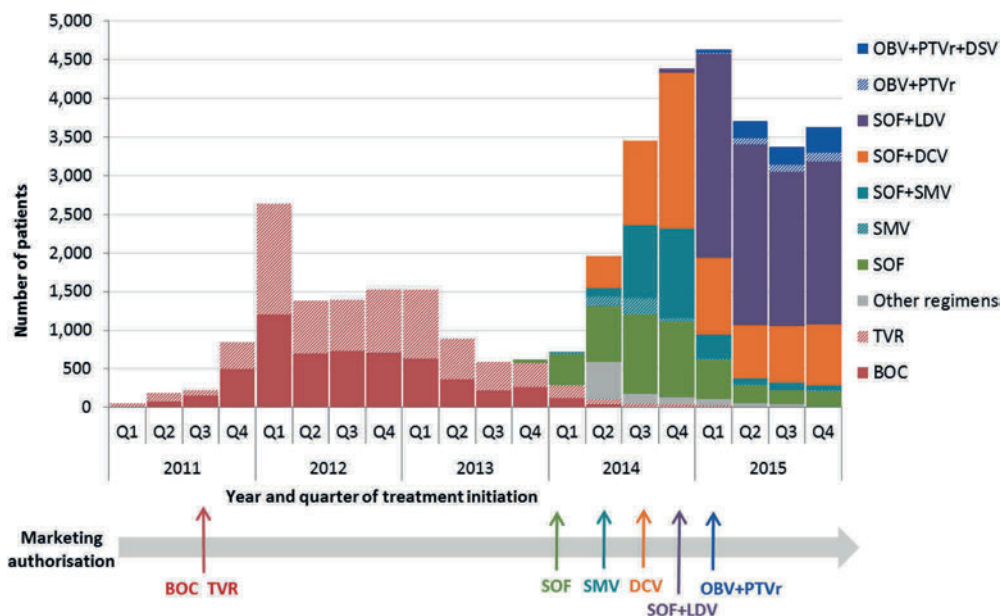


Fig. 3 Quarterly numbers of patients initiating treatment with DAA-based regimens, France, 2011–2015

Q: quarter, BOC: boceprevir, TVR: telaprevir, SOF: sofosbuvir, SMV: simeprevir, DCV: daclatasvir, LDV: ledipasvir, OBV: ombitasvir, PTVr: ritonavir-boosted paritaprevir, DSV: dasabuvir

Table 1 Demographical characteristics of patients initiating HCV treatment by year of initiation and type of therapy, France, 2007–2015

Year	PEG-IFN/RBV bitherapy			1st- wave protease inhibitors			2nd- wave direct-acting antivirals			Total ^b			
	n	% men	Mean age (SD)	n	% men	Mean age (SD)	n	% men	Mean age (SD)	n	% men	Mean age (SD)	
			Men			Men			Men			Men	
			Women			Women			Women			Women	
2007	12,255	64.0	47.0 (10.4)	52.4 (12.8)	0	-	-	-	-	12,255	64.0	47.0 (10.4)	52.4 (12.8)
2008	11,317	65.3	47.1 (10.0)	52.1 (12.4)	0	-	-	-	-	11,317	65.3	47.1 (10.0)	52.1 (12.4)
2009	11,332	66.2	47.6 (9.9)	52.8 (12.1)	0	-	-	-	-	11,332	66.2	47.6 (9.9)	52.8 (12.1)
2010	9935	66.7	47.8 (10.2)	52.6 (12.0)	0	-	-	-	-	9935	66.7	47.8 (10.2)	52.6 (12.0)
2011	9565	67.1	48.2 (10.4)	54.1 (12.0)	1265	68.1	52.8 (9.0)	56.5 (10.3)	0	10,325	67.2	48.6 (10.4)	54.3 (11.9)
2012	7821	68.8	48.7 (10.7)	54.3 (12.5)	6037	65.4	51.9 (9.3)	57.3 (11.0)	0	12,488	67.4	49.9 (10.4)	55.6 (12.0)
2013	5640	71.8	47.7 (11.0)	54.5 (12.3)	3199	67.7	51.5 (9.6)	56.0 (11.6)	40	8382	70.5	48.9 (10.7)	55.2 (12.0)
2014	2969	74.8	47.9 (11.3)	55.0 (12.3)	474	70.9	50.1 (9.7)	53.4 (12.3)	8702	11,630	68.0	53.1 (10.5)	60.7 (11.7)
2015	536	83.4	38.7 (11.5)	49.1 (13.4)	35	c	c	c	14,650	15,189	65.1	54.2 (10.7)	61.9 (12.0)
Total ^a	53,794	66.4	47.1 (10.5)	52.7 (12.5)	10,260	66.5	51.8 (9.4)	56.7 (11.2)	22,565	72,277	65.6	48.9 (11.0)	55.0 (13.0)

PEG-IFN Pegylated Interferon α , RBV Ribavirin, SD standard deviation

^aThe total for the 2007–2015 period is less than the sum of the annual numbers of patients because some patients may have initiated successive HCV treatments during the period. The total number of patients initiating a treatment (n = 72,277) during the 2007–2015 period is less than the sum of numbers of patients by type of therapy because some patients may have initiated successive HCV treatments with different types of therapies during the period

^bThe annual number of patients initiating a treatment was less than the sum of the annual numbers of patients by type of therapy because some patients may have initiated successive HCV treatments with different types of therapies during the same year

^cData not available because of small numbers

for SOF in the 3rd quarter of 2014 and 1163 patients for SOF + SMV regimens in the final quarter. A limited number of patients used regimens containing SMV without SOF (max = 209 in the 3rd quarter of 2014). After CUP for DCV in March 2014, the number of patients initiating SOF + DCV regimens started to grow rapidly from the 2nd quarter (408 patients) to the MA in August 2014 and reached a peak ($n = 2014$) in the last quarter of 2014. In the 2nd quarter of 2014, a substantial number of patients ($n > 400$) were identified with DAA combinations other than those recommended (DCV +/-RBV for more than 97%). This number decreased sharply in the 3rd quarter with a gradual decrease during the following quarters. The end of 2014 was marked by concomitant CUP and MA for SOF + LDV in November which resulted in a large number of patients initiating SOF + LDV regimens ($n = 2639$) and a peak of patients initiating 2nd-wave DAA-based regimens in the first quarter of 2015 ($n = 4637$ patients). From the 2nd quarter of 2015, this total number decreased and remained steady at approximately 3500 per quarter until the end of 2015. The number of individuals initiating SOF + LDV regimens was stable at ~2000 per quarter whereas the number of those initiating other SOF-containing regimens tended to decline. People initiating OBV + PTVr ±DSV regimens were identified from the 1st quarter of 2015. Their numbers slightly increased throughout the year, reaching 451 patients in the last quarter.

In 2014, 89.8% and 66.3% of patients, respectively, initiated IFN-free and RBV-free 2nd-wave DAA-based regimens. In 2015, these proportions were 99.3% and 65.3%, respectively.

Patients' characteristics

Evolution by type of therapy, 2007–2015

The 72,277 patients initiating at least one treatment between 2007 and 2015 were predominantly male (65.6%) (Table 1). A rise in the proportion of men was observed among patients initiating PEG-IFN/RBV bitherapy, particularly from 2013 onwards. The proportions of men among patients initiating either 1st-wave PI-based regimens in 2012–2013 or 2nd-wave DAA-based regimens in 2014–2015 were lower than in patients initiating PEG-IFN/RBV bitherapy.

Irrespective of the year and type of therapy, women were older than men at initiation, with a mean age of 55.0 vs. 48.9 years throughout the studied period. The increase in mean age observed in both genders between 2007 and 2015 was particularly marked in 2011–2012 and in 2014–2015, due to patients initiating either 1st-wave PI-based regimens or 2nd-wave DAAs, respectively.

Figure 4 illustrates the aging of patients with the type of therapy. For men, the age groups the more represented were 40–49 years for PEG-IFN/RBV bitherapy and 50–59 years for 1st-wave PIs and 2nd-wave DAAs. For women, 40–49 and 50–59 years were the age groups most

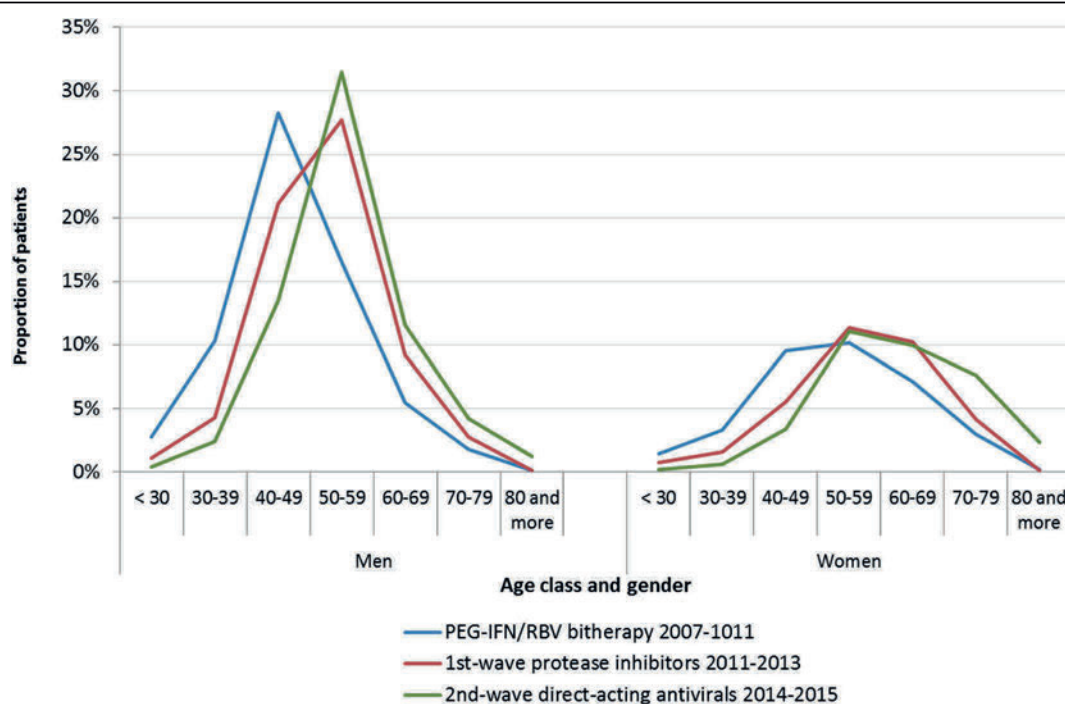


Fig. 4 Distribution by age class and gender of patients initiating HCV treatment according to the type of therapy and the period, France, 2007–2015

Table 2 Characteristics of patients initiating HCV treatment with 2nd-wave DAA-based regimens in 2014–2015, France

	2014				2015			
	Men	Women	Total		Men	Women	Total	
	%	%	n	%	%	%	n	%
Total	65.9	34.1	8702	100	64.4	35.6	14,650	100
Age group (years) ^a								
< 30	0.3	0.3	30	0.3	0.8	0.7	112	0.8
30–39	2.6	1.3	184	2.1	4.3	2.1	519	3.5
40–49	20.6	9.4	1461	16.8	20.5	9.6	2441	16.7
50–59	50.1	30.5	3776	43.4	48.2	31.8	6204	42.4
60–69	18.6	31.0	1985	22.8	17.6	27.1	3068	20.9
70–79	6.3	22.1	1015	11.7	6.5	21.2	1716	11.7
80 and over	1.5	5.4	249	2.9	2.1	7.5	585	4.0
Complementary Universal Health insurance (CMUC) ^a								
Yes	15.5	11.3	1218	14.0	17.3	12.6	2291	15.6
State Medical Assistance (AME) ^a								
Yes	0.9	1.4	93	1.1	2.1	1.9	298	2.0
Long-term disease status (LTD) for HCV ^b								
Yes	53.4	56.9	4276	54.6	43.2	48.9	6017	45.3
Previous HCV treatment initiation between 2007 and 2013								
No	52.5	59.8	4786	55.0	72.1	74.9	10,703	73.1
Yes ^c	47.5	40.2	3916	45.0	27.9	25.1	3947	26.9
with PEG-IFN/RBV bitherapy only	72.5	72.1	2833	72.4	81.3	80.6	3200	81.1
with 1st-wave PIs only	12.6	13.6	506	12.9	9.3	10.9	388	9.8
with PEG-IFN/RBV bitherapy and 1st-wave PIs	14.9	14.3	575	14.7	9.4	8.5	359	9.1

PEG-IFN Pegylated Interferon α , RBV Ribavirin, 1st-wave PIs first-wave protease inhibitors

^aMissing values: in 2014, 2 patients for age, 13 patients for CMUC and AME; in 2015, 5 patients for age

^bThis data was available only for beneficiaries of the general insurance scheme

^cPrevious HCV treatment initiation with 2nd-wave DAAs in 2013 for 2 patients

represented for PEG-IFN/RBV bitherapy and 50–59 and 60–69 for 1st-wave PIs and 2nd-wave DAAs. The proportion of patients aged 60 years and over increased from 11% for bitherapy to 18% for 1st-wave PIs and 26% for 2nd-wave DAAs for men, and from 29% for bitherapy to 42% for 1st-wave PIs and 57% for 2nd-wave DAAs for women.

Second-wave DAAs in 2014–2015

Between 2014 and 2015, the proportion of men decreased and the distribution of age groups changed for both genders (Table 2) with an increase in the proportions of patients under the age of 40 (2.9% to 5.1% for men, 1.6% to 2.8% for women) and over the age of 79 (1.5% to 2.1% for men, 5.4 to 7.5 from women). We also observed a marked increase in the proportion of patients benefiting from CMUC (from 14.0 to 15.6%) and AME (from 1.1 to 2.0%), while the proportion of those benefiting from LTD status for HCV declined from 54.6 to 45.3%.

Among patients initiating DAA-based regimens in 2014, 45.0% had previously started a HCV therapy between 2007 and 2013 (men more often than women), among whom 27.6% with 1st-wave PI-based therapy. The proportion of patients previously treated sharply decreased in 2015 (26.9%), as well as the proportion of those with a history of 1st-wave PI treatment (18.9%).

PEG-IFN/RBV bitherapy in 2015

Despite treatment advances, 536 patients still initiated PEG-IFN/RBV bitherapy in 2015. Most were male (83.4%). As regards age, 57.5% of men and 25.8% of women were under 40 years old. This contrasts with those initiating a 2nd-wave DAA-based regimen (5.1% and 2.8%, respectively) in 2015 and those initiating PEG-IFN/RBV bitherapy in 2010–2013 (13.2% and 3.8%, respectively). These 536 patients were twice as likely to benefit from CMUC as those initiating 2nd-wave DAAs

(38.1% vs. 15.6%), and 17 times more likely to benefit from AME (35.8% vs. 2.0%). Conversely, 24.2% benefited from LTD status for HCV compared with 45.3% for patients treated with 2nd-wave DAAs in 2015. Nineteen percent of the 536 patients initiated a HCV treatment between 2007 and 2013.

Discussion

For the first time in France, this work analyses trends in the implementation of successive HCV treatment advances and describes patients' demographical characteristics over the last decade. From 2007 to 2015, we observe that approximately 10,000–15,000 patients initiated at least one HCV treatment each year (except in 2013) and that these numbers decreased each time the arrival of a new drug was expected. Our results highlight that 1st-wave PI and 2nd-wave DAA regimens have been rapidly implemented in France, in particular thanks to compassionate use programmes. They also demonstrate the large-scale diffusion of 2nd-wave DAA-based regimens, with 22,600 patients having initiated these therapies over the 2014–2015 period. In addition, both the patients' characteristics and DAA combinations (including DAA combinations with PEG-IFN and RBV) suggest that the use of 2nd-wave DAA-based regimens in real life was in line with the French treatment guidelines [16, 32].

Trends in the annual numbers of patients initiating HCV treatment over the studied period may be the result of a combination of the following factors: the availability of the successive new therapies, the evolution of the knowledge on DAAs efficacy and tolerance, the epidemiological, clinical and virological characteristics of HCV-infected population, therapeutic guidelines and access to therapies. According to our data, approximately 10,000 patients initiated a regimen containing a 1st-wave PIs, mainly in 2012. The relatively poor uptake of 1st-wave PI regimens can be explained by the fact that they were recommended only for patients infected with GT1 and were restricted to patients with F4 liver fibrosis before MA. They were also probably used mainly for advanced disease after MA due to serious adverse events [33]. The imminent arrival of 2nd-wave DAAs may also have played a major role in the lower number of patients initiating 1st-wave PIs in 2013. The marketing authorisation for several 2nd-wave DAAs in 2014 led to increased numbers of patients initiating HCV treatment, with 8700 patients receiving 2nd-wave DAAs in 2014. This number was however lower than expected [16, 17], especially when compared with the annual numbers of patients who initiated PEG-IFN/RBV bitherapy in the late 2000s. High prices and restricted access to these drugs in France are probably the main cause for this, even though this lower than expected influx of patients in

2014 was also observed in Germany where access to DAAs has been universal from the start [34]. In line with the results for Germany, we observed that the number of patients initiating 2nd-wave DAAs reached a peak in the 1st quarter of 2015 and then decreased before finally stabilizing. This may be explained by the fact that a) the large majority of patients with advanced liver fibrosis eligible for DAA treatment [15] had already been treated and b) price reductions were anticipated. Other explanations for the lowered than expected number of patients initiating 2nd-wave DAAs are feasible. The annual numbers of patients who initiated PEG-IFN/RBV bitherapy in the late 2000s may be overestimated due to the definition we used for therapy initiation (no reimbursement for the same drug combination in the six previous weeks) and to frequent discontinuation of bitherapy because of adverse events. Conversely, the number of patients initiating DAAs in 2014 is possibly underestimated because of sub-optimal coding of these drugs at the beginning of that year. An analysis performed by the main health insurance scheme in France, identifying drugs based on codes and costs, showed higher numbers of patients initiating 2nd-wave DAA based regimens for the two first quarters of 2014 [35]. The decrease in the prevalence of HCV chronic infection, from 232,000 in 2004 [36] to 193,000 in 2011 [18], and therefore in the pool of patients to treat, is certainly another explanation for the unexpected lower numbers of patients initiating DAAs in 2014.

Finally, almost 22,600 patients initiated a 2nd-wave DAA-based regimen between the last quarter of 2013 and the end of 2015, corresponding to approximately 20,300 patients whose infection was cured, assuming a SVR of 90%. This percentage takes into account the minimum SVR observed in real life in France [30, 31] and in other countries [37, 38], as well as the fact that data available did not indicate the recommended treatment duration for each patient. Accordingly, we could not verify whether patients completely adhered to their treatments. This estimated number of patients cured with DAAs in 2014–2015 corresponds to approximately 17% of persons with diagnosed chronic infection in France [18, 19]. This is very close to German estimates (24,000 patients cured among 160,000 patients with diagnosed viremic infection- i.e., 15%) [34] where, over the studied period, access to DAAs was universal and prices were quite close to those in France [10]. This fact would suggest therefore, that despite everything, restricted access to DAAs in France may have had a limited impact on access to 2nd-wave DAAs during the first two years after their arrival. Indeed, irrespective of different European policies on treatment access, the main limitation to accessing DAAs in 2014–2015 was their high cost. This is despite the fact that France specifically implemented a financial mechanism, based on a progressive contribution from the pharmaceutical

companies commercializing these drugs, to limit HCV treatment-related expenses [39].

This individual data analysis enabled us to study patients' characteristics. With almost two thirds of men and a higher mean age for women, the profile of patients initiating at least one treatment over the 2007–2015 period was consistent with French epidemiological data [40]. In addition, approximately 15% of those who initiated 2nd-wave DAA-based regimens in 2014–2015 (19% among patients under 60 years, data not shown) were beneficiaries of complementary universal health insurance, as opposed to 9.6% among the general population aged under 60 years in 2012 [41]. Low socio-economic status has been previously shown to be an important and independent predictor of HCV infection in France [36].

As expected, patient age increased with the initiation of more advanced therapies. Indeed, 1st-wave PIs and 2nd-wave DAAs were mainly used for patients with F4 liver fibrosis and patients with at least "severe F2" [15], respectively, and hence predominantly for the oldest patients. A higher proportion of individuals aged 70 or more was observed for those initiating 2nd-wave DAA-based regimens than for those initiating 1st-wave PIs. This is certainly thanks to their shorter durations, better efficacy and fewer side effects.

Among patients initiating 2nd-wave DAA-based regimens, the increase, between 2014 and 2015, in the proportions of patients aged under 40 years and over 79 years, as well as the decrease in the proportion of patients who had initiated HCV treatment between 2007 and 2013, suggests greater access to those with less advanced liver fibrosis and to elderly patients in 2015 than in 2014.

In 2015, despite treatment advances, approximately 500 patients still initiated PEG-IFN/RBV bitherapy. Most were under 40 years, which indicates that some may have had a liver fibrosis level lower than "severe F2". In addition, these patients were characterized by high proportions of men and of beneficiaries of CMUC and AME, suggesting that a non-negligible proportion of them were migrants or low-income individuals, perhaps drug users and/or prison inmates. However, it was not possible to determine whether these individuals did not access DAAs because they did not meet the minimum stage of liver fibrosis required in 2015 (F2 "severe") or because some of them may come from vulnerable populations. In any case, the number of patients initiating PEG-IFN/RBV bitherapy is expected to decrease in data from mid-2016 onwards thanks to universal access to DAAs announced by the French Health Ministry in 2016 [13]. Zimmermann et al. also found a non-negligible number of patients starting PEG-IFN/RBV in 2015, although they indicated that their methodology, based on aggregated data, did not allow them to specifically identify PEG-IFN/RBV bitherapy [34].

The main strength of our work is that it consisted in a complex analysis of individual data (all healthcare reimbursements for each beneficiary) from the national health insurance system databases [26], which cover almost the entire French population. Despite the availability of special insurance benefits which provide free access to healthcare (including DAAs) for vulnerable populations (i.e. beneficiaries of CMUC or AME), we cannot exclude the possibility that some marginalized individuals may not have been covered by the health insurance system because they did not complete necessary administrative formalities. However, these people were probably not already in care for hepatitis C and they surely could not have initiated costly HCV treatment. Health insurance scheme database information allowed us to identify each drug reimbursed for each beneficiary and to study the latter's care path and certain socio-demographical characteristics. These databases are particularly well adapted to investigating HCV treatment because of the specificity of HCV drugs (or the association of PEG-IFN and RBV).

However, as the purpose of these databases is healthcare reimbursement, data on patient characteristics are limited and do not include detailed clinical data or results of para-clinical examinations, such as genotype, severity of liver fibrosis or HCV RNA. Another limitation is that the identification of the patients initiating a HCV treatment was based on drug code detection, and so was dependent on the quality of coding, which we suspect to be suboptimal for 2nd-wave DAAs in the first quarters of 2014. This explains why, for some patients, only DCV +/-RBV (without SOF) was detected, mainly in the second quarter of 2014. In addition, the numbers of patients initiating DAA-based regimens may have been underestimated because they did not take into account patients enrolled in clinical studies or those whose treatment was donated by pharmaceutical companies. However, the impact on patients' characteristics may be limited. Conversely, the annual numbers of patients who initiated PEG-IFN/RBV bitherapy in the late 2000s may be overestimated due to a) the 6-week delay between two deliveries for the same drug combination we used to define therapy initiation and b) frequent and long-time discontinuation of bitherapy because of adverse events. Our assumption about this maximum delay, based both on the data and on experience of hepatologists, seems to us the most appropriate to take into account possible variations, in the real-life, of the recommended delay (4 weeks) between two prescriptions and the context of highly supervised prescriptions of DAAs.

Conclusions

France has seen the large-scale and rapid implementation of successive advances in HCV treatment. The

numbers of patients who initiated 2nd-wave DAA-based regimens sharply increased between 2014 and 2015. With the announcement of universal access to DAAs in mid-2016 [13, 14] and price reductions, access to 2nd-wave DAAs is expected to expand even more. Universal therapy has recently been found to be the most effective strategy for reducing the 5-year incidence of cirrhosis, liver complications and liver deaths [42]. Universal access is also essential to reduce, through treatment-as-prevention, new HCV infections that mainly occur in people who inject drugs [43, 44]. Thus, unlimited access to DAAs constitutes a necessary (but not sufficient) condition to reach World Health Organization's elimination targets, which include reducing HCV-related deaths by 65% and new HCV chronic infections by 90% by 2030 [45]. These goals cannot be achieved without a significant improvement in HCV screening effectiveness [46]. Complementing existing HCV risk-based testing strategies with additional population-based screening has been a topical issue in France in recent years [16, 46, 47]. A recent cost-effectiveness study based on French data has demonstrated that universal screening of all individuals aged 18 to 80 years could be the most effective and a cost-effective strategy, provided that antiviral treatment is rapidly initiated after diagnosis (S. Deuffic-Burban, submitted article). These results will be useful for the reassessment of screening strategy. Effective HCV screening rapidly followed by DAA treatment for all is the new challenge in France.

Abbreviations

AME: State Medical Assistance; BOC: Boceprevir; CI: Confidence Interval; CMUC: Complementary Universal Health Insurance; CrI: Credibility Interval; CUP: Compassionate use programme; DAA(s): Direct-acting antiviral(s); DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; DU: Drug users; GT: Genotype; HCC: Hepatocellular carcinoma; HCV: Hepatitis C virus; ICD: International Classification of Disease; LDV: Ledipasvir; LTD: Long-term disease; MA: Marketing authorisation; NIR: National identification number; OBV: Ombitasvir; PEG-IFN: Pegylated interferon α ; PI(s): Protease inhibitor(s); PMSI: Programme for the medicalization of information systems; PTV: Ritonavir-boosted Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SNIIRAM: French national health insurance system; SOF: Sofosbuvir; SVR: Sustained virological response; TVR: Telaprevir

Acknowledgements

Our thanks to the members of the infectious workgroup of the REDSIAM (network of SNIIRAM users) for their advice, to Jude Sweeney for editing the English, and to Christine Larsen for her support at the beginning of the project.

Funding

None.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study have been extracted by the authors from the Sniiram. The Sniiram access is restricted to health insurance schemes and to a limited number of French public partners.

Authors' contributions

CB, MBZ and JD conceived the study and performed the data analysis. CB, MBZ and JD interpreted the data with support from JP, CS, VDL and EDA. CB

wrote the manuscript. All authors critically revised the manuscript and approved the final version.

Ethics approval and consent to participate

The SNIIRAM received approval from the French data protection authority (CNIL: Commission nationale de l'informatique et des libertés) in October 2001. A ministerial order dated 1st December 2011 gave to accredited staff of the national public health agency access to SNIIRAM anonymized individual data. The authors, who did the extraction and analysis, were accredited to Sniiram database access.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

- CS: Sponsored lectures (National or International): GILEAD, ABBVIE, BMS
- VDL: Consultant: Gilead BMS AbbVie Janssen Merck Intercept Supersonic Imagine Norgine Alfawassermana
- No conflict for the other authors

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Santé publique France, the national public health agency, Saint-Maurice, France. ²Hepatology Unit, University Hospital, Poitiers, France. ³Investigation Centre of Liver Fibrosis, Haut-Lévêque Hospital, Bordeaux University Hospital, Pessac, France. ⁴INSERM 1181, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology, and Infectious Diseases (B2PHI), Paris, France. ⁵Institut Pasteur, B2PHI, Paris, France. ⁶Versailles Saint-Quentin University, UMR 1181, B2PHI, Montigny-le-Bretonneux, France.

Received: 23 June 2017 Accepted: 6 December 2017

Published online: 20 December 2017

References

1. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2:161–76.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–71.
3. 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.
4. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15:19.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66:153–94.
6. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417–28.
7. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195–206.
8. European Association for the Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199–236.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61:373–95.
10. Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, de Joncheere K, et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med*. 2016;13:e1002032.
11. Lynch SM, Hepatitis WGY, Virus C, Review A. Of treatment guidelines, cost-effectiveness, and access to therapy. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016;4:310–9.

12. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of compassionate use programs in the European Union member states. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2016;5:244–54.
13. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Discours de Marisol Touraine - Journée de lutte contre les hépatites virales. <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/discours-de-marisol-touraine-journee-de-lutte-contre-les-hepatites-virales>. Accessed 3 Apr 2017.
14. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). Elargissement du périmètre de remboursement. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_college_hepatite_c.pdf. Accessed 2 Feb 2017.
15. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf. Accessed 10 Apr 2017.
16. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Professeur Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf. Accessed 12 Mar 2017.
17. Leleu H, Razavi H, Hézode C, Blachier M, Roudot-Thoraval F. Modélisation de l'impact épidémiologique des nouveaux anti-viraux dans le traitement de l'hépatite C. Lille: 73èmes Journées de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF); 2013.
18. 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.
19. 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.
20. Pauti MD, Tomasino A, Mari C, Mathieu C, Kartner A, Idrissi 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;13–14:230–6.
21. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, et al. 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.
22. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Leon 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;64:301–12.
23. Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X, et al. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect*. 2016;1–13.
24. Santé publique France. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires. Répartition des génotypes chez les patients virémiques. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-C-a-partir-des-poles-de-referance-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2001-2007>. Accessed 10 Apr 2017.
25. Geri G, Maynard M, Rosenthal E, Fontaine H, Lacombe K, Slama L, et al. Care of hepatitis C virus infection in France: modifications in three consecutive surveys between 1995 and 2010. *Liver Int*. 2014;34:1349–57.
26. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugno G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36:411–7.
27. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Menager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: from the systeme national d'information interregimes de l'Assurance Maladie (SNIRAM) to the systeme national des donnees de sante (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017.
28. Haute autorité de santé. Actes et prestations. Affectation de longue durée. Hépatite chronique C. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc__actualisation_dec_2007_.pdf. Accessed 10 Apr 2017.
29. European Association of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int*. 2012;32(Suppl 1):2–8.
30. Hezode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int*. 2017.
31. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol*. 2017;66:39–47.
32. Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). AFEF guidelines. Management of hepatitis C virus infection. <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/actualites/veille/French-HCV-guidelines-June-2015.pdf>. Accessed 29 Mar 2017.
33. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French early access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59:434–41.
34. Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: Analyses from drug prescription data, 2010-2015. *J Hepatol*. 2017;67:15-22. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.024.
35. Dessauce C, Rudant J, Expert A, Barthélemy P, Cadier B. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C: retour sur 18 mois de prise en charge par l'Assurance Maladie. Points de repère. 2016;44:1-7. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_44_-_Antiviraux_a_action_directe_et_hepatite_C_-_corrigé.pdf.
36. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010;82:546–55.
37. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected individuals: results from the German hepatitis C cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis*. 2016;63:1320–4.
38. Fox DS, McGinnis JJ, Tonnu-Mihara IQ, McCombs JS. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1136-42. doi: 10.1111/jgh.13652.
39. Mouterde AL, Bocquet F, Fusier I, Paubel P, Hepatitis C. How has France limited the expenses related to new treatments? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:655–7.
40. Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Dubois F, Pioche C, Le Strat Y, Roudot-Thoraval F, et al. The impact of the prevention programme of hepatitis C over more than a decade: the French experience. *J Viral Hepat*. 2010;17:435–43.
41. Tuppin P, Samson S, Colinot N, Gastaldi-Menager C, Fagot-Campagna A, Gissot C. Health care use by free complementary health insurance coverage beneficiaries in France in 2012. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64:67–78.
42. Deuffic-Burban S, Boursier J, Leroy V, Yazdanpanah Y, Castera L, Mathurin P. Are targeted treatment recommendations in chronic hepatitis C tailored to diagnostic methods of fibrosis? *J Hepatol*. 2017;66:304–12.
43. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology*. 2014;60:1861–70.
44. Martin NK, Foster GR, Vilar J, Ryder S, Cramp ME, 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.
45. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>. Accessed 12 Mar 2017.
46. 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. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf. Accessed 10 Feb 2017.
47. Bottero 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;36:1442–9.

Titre : Cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine

Mots clés : hépatite C, cascade de prise en charge, prévalence, diagnostic, traitement, France

Introduction : L'Organisation mondiale de la Santé a fixé un objectif d'élimination des hépatites C et B à l'horizon 2030, visant à ce que 90% des personnes ayant une infection chronique soient diagnostiquées et 80% soient traitées. La France s'est engagée à atteindre cet objectif pour l'hépatite C d'ici 2025. Ce travail a pour but d'estimer la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine : 1) en 2016, afin de disposer d'un premier point pour le suivi de l'élimination ; 2) en 2011, afin d'évaluer l'impact des antiviraux à action directe (AAD) sur la cascade.

Méthodes : Les effectifs des populations suivantes ont été estimés pour 2016 (18-75 ans) et 2011 (18-80 ans) : 1) ayant une hépatite C chronique ; 2) ayant connaissance de leur infection ; 3) prises en charge pour leur infection au cours de l'année ; 4) en cours de traitement antiviral au cours de l'année. Les estimations 1) et 2) reposent : pour 2016, sur une enquête transversale, avec un volet biologique, réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de la population générale métropolitaine ; pour 2011, sur des modélisations. Les estimations 3) et 4) ont été réalisées à partir du Système national des données de santé (SNDS), en : i) construisant, pour 3), un algorithme d'identification des personnes avec au moins un recours aux soins pour une hépatite C chronique dans l'année ; ii) prenant en compte l'ensemble des traitements antiviraux contre l'hépatite C pour 4).

Résultats : Entre 2011 et 2016, le nombre de personnes ayant une hépatite C chronique a diminué de 31%, passant de 192 700 à 133 500. Le nombre de personnes ayant connaissance de leur infection est resté stable : 111 300 en 2011 et 107 600 en 2016. La proportion de personnes infectées ayant connaissance de leur infection est donc passée de 58% à 81%. Entre 2011 et 2016, le nombre de personnes identifiées comme prises en charge pour leur hépatite dans l'année est passé de 28 000 (15% des personnes infectées) à 34 300 (26% des personnes infectées). Parallèlement, le nombre de personnes en cours de traitement est passé de 12 900 (7% des personnes infectées) en 2011 à 16 100 en 2016 (12% des personnes infectées).

Conclusion : Ce travail a permis, pour la première fois, d'estimer la cascade de prise en charge de l'hépatite C chronique en France métropolitaine, avant et après l'introduction des AAD. Il suggère un impact important de ceux-ci sur la cascade de soins. Pour autant, l'accès aux soins et au traitement des personnes infectées restait insuffisant en 2016, notamment au regard des objectifs d'élimination.

Title : Chronic Hepatitis C cascade of care in mainland France

Keywords : hepatitis C, cascade of care, prevalence, diagnosis, treatment, France

Introduction: The World Health Organization has targeted the elimination of hepatitis C and B by 2030, to ensure that 90% of people with chronic infection are diagnosed and 80% are treated. France has planned to achieve this goal for hepatitis C by 2025. This work aims to estimate the cascade of care for chronic hepatitis C in mainland France: 1) in 2016, in order to have a first point for monitoring the elimination; 2) in 2011 to assess the impact of direct-acting antivirals (DAAs) on HCV cascade of care.

Methods: The numbers of the following populations were estimated for 2016 (18-75 years) and 2011 (18-80 years): 1) with chronic hepatitis C; 2) aware of their infection; 3) in care for chronic hepatitis C during the year; 4) undergoing antiviral treatment during the year. Estimates 1) and 2) were based on: for 2016, a cross-sectional survey, with a biological component, carried out on a random sample of the general metropolitan population; for 2011, on models. Estimates 3) and 4) were made from the National Health Insurance Information System (SNDS), by: i) constructing, for 3), an algorithm for identifying people in care for chronic hepatitis C in the year; ii) taking into account all antiviral treatments for 4).

Results: Between 2011 and 2016, the number of people with chronic hepatitis C decreased by 31%, from 192,700 to 133,500. The number of people aware of their infection remained stable: 111,300 in 2011 and 107,600 in 2016. The proportion of chronically infected persons with knowledge of their infection has thus increased from 58% to 81%. Between 2011 and 2016, the number of people identified as being in care for their hepatitis in the year increased from 28,000 (15% of those infected) to 34,300 (26% of those infected). At the same time, the number of people being treated increased from 12,900 (7% of those infected) in 2011 to 16,100 in 2016 (12% of those infected).

Conclusion: This work provides, for the first time, estimates of the cascade of care for chronic hepatitis C in mainland France, before and after the introduction of DAAs. It suggests a significant impact of DAAs on the cascade of care. However, access to care and treatment for infected people remained insufficient in 2016, especially with regard to elimination targets.