



HAL
open science

L'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique dans le dépistage des hépatites B et C

Valentine Laurain

► **To cite this version:**

Valentine Laurain. L'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique dans le dépistage des hépatites B et C. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-03298278

HAL Id: hal-03298278

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298278v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2021

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 28 Janvier 2021, sur un sujet dédié à :

L'UTILISATION DES TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DANS
LE CADRE DU DEPISTAGE DES HEPATITES B ET C

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Valentine LAURAIN

née le 18 Septembre 1993

Membres du Jury

Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités

Juges : Mme Emmanuelle MIRANDA, Pharmacien d'officine

Mme Souad DALI, Pharmacien d'officine

Mme Véronique VENARD, Maitre de conférences praticien hospitalier

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Responsabilités

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAÏ ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)*Section CNU ***Discipline d'enseignement*

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

^h *Maître de conférences titulaire HDR*

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier le Professeur Raphaël DUVAL, mon directeur de thèse, pour avoir accepté d'encadrer ma thèse, pour le temps consacré à la relire malgré les délais serrés et pour les conseils apportés lors de la rédaction de ce travail.

Je souhaiterais également remercier madame Véronique VENARD, pour me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Je tiens à remercier madame Emmanuelle MIRANDA, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mon stage de pratique professionnelle et qui me sont d'une grande utilité dans mon travail de tous les jours.

Merci également à madame Souad DALI, pour avoir accepté de juger ce travail et pour les connaissances que vous m'avez apporté tout au long de mon cursus.

Je remercie mes parents qui ont toujours été là pour moi et pour le soutien qu'ils ont pu m'apporter pendant mes études, m'apportent pour tous mes projets personnels, et m'apporteront encore et encore.

Une énorme pensée revient à ma grand-mère, sans qui je ne serais pas la même personne aujourd'hui, sans son amour et sans son soutien indéfectible depuis toujours.

Merci à mes frères, Charles-Alexandre, Paul-Edouard et Pierre-Antoine qui ont toujours été des modèles pour moi et qui m'ont montré la voie, tant professionnellement qu'humainement. Je suis fière de leur réussite et de clôturer la série de thèses et diplômes de la fratrie Laurain.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans citer mes neveux et nièces : Augustin, Victor, Ernestine, Louison et César qui apportent joie de vivre et bonheur depuis leur arrivée. Qui sera le prochain à passer sa thèse chez les Laurain ?

Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans ma jeunesse passée à Lunéville avec mes amis d'enfance, et sans ces années au lycée Bichat qui ont conditionné le choix de mes études. Ainsi, j'aimerais particulièrement remercier chaleureusement mon amie Julie, qui a toujours été présente à mes côtés depuis cette époque.

Ces longues années d'études auraient été bien fades sans la présence de mes amies de la fac de Nancy, en particulier Mélanie, Alissa, Esther, Chloé, Claire, Laura et Emma. Merci à vous pour ces moments inoubliables.

Merci à mes collègues et désormais amies de la pharmacie de l'Homme de Fer de Strasbourg : Estelle, Juliette et Lorraine. C'est un plaisir d'exercer ce métier à vos côtés, en espérant que cela soit pour longtemps encore !

A cette occasion, je remercie aussi mes titulaires actuels Michel Beretz et Alain Mariano de m'avoir amené à rédiger cette thèse en m'ayant allégé mon planning pour le moins chargé et donc libéré un temps précieux.

Pour finir, un grand merci à Thomas pour sa présence et son soutien constant tout au long de ces années. Mais surtout, merci pour tous ces souvenirs, ces voyages, ces films (toujours « sobres, chics et élégants »), ces rires, ces joies et beaux moments passés avec toi, et pour tous ceux à venir, que j'espère les plus nombreux possibles.

Table des matières

I. Introduction	1
II. Informations générales	4
1) Épidémiologie	4
2) Répartition géographique	5
III. Le virus de l'hépatite B	7
1) Histoire	7
2) Structure et génome	7
3) Cycle de réplication du virus	8
4) Variabilité génétique	11
5) Immunopathologie	12
6) Transmission	13
7) Diagnostic	14
a. Hépatite B aiguë	14
b. Hépatite B chronique	17
c. Marqueurs virologiques	20
8) Prise en charge	22
a. Traitements	23
b. Modification du mode de vie	25
9) Vaccination	25
IV. Le virus de l'hépatite C	27
1) Histoire	27
2) Structure et génome	27
3) Cycle de réplication du virus	29
4) Variabilité génétique	31
5) Transmission	32
6) Diagnostic	34
a. Hépatite C aiguë	37
b. Hépatite C chronique	38

c.	Marqueurs biologiques	40
7)	Prise en charge	40
a.	Évolution du traitement	40
b.	Bilan initial	41
c.	Évaluation de la sévérité de l'infection	42
d.	Éducation thérapeutique	43
e.	Traitement	43
f.	Suivi après traitement	49
8)	Perspective d'un vaccin	50
9)	Prévention	50
V.	<i>Test rapide d'orientation diagnostique</i>	51
1)	Généralités	51
2)	Objectifs	52
3)	Principe	52
4)	Structures et personnes habilitées	54
5)	Population cible	55
6)	Avantages et inconvénients de ces tests	56
7)	Procédure d'assurance qualité	57
8)	Conduite à tenir à la suite des résultats	58
9)	Circuit d'élimination	59
10)	Test rapide d'orientation diagnostique du virus de l'hépatite B	60
a.	Vikia HBs Ag	62
b.	Toyo VHB	62
11)	Test rapide d'orientation diagnostique du virus de l'hépatite C	64
a.	First response HCV	65
b.	Oraquick HCV	66
c.	TOYO HCV	68
12)	Test rapide d'orientation diagnostique VIH/VHB/VHC	68
VI.	<i>Rôles du pharmacien d'officine</i>	70
1)	La vaccination	70

2)	Le dépistage précoce des hépatites B et C	70
3)	Sensibilisation de la population générale	71
VII.	Actualité	72
1)	Projet Pharmatrod	72
a.	L'entretien pré-test	73
b.	La réalisation du TROD	73
c.	L'annonce du résultat	74
2)	Projet Depist'C Pharma	74
3)	Enquête sur l'intérêt des pharmaciens d'officine pour le TROD VIH/VHB/VHC	77
4)	Etude Optiscreen	77
VIII.	Conclusion	80

Liste des abréviations

AAD	Antiviraux à Action Directe
Ac	Anticorps
ACT	Appartements de Coordination Thérapeutique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNccc	ADN super enroulé
AFEF	Association Française pour l'Etude du Foie
ALAT	ALanine AminoTransférase
ASAT	ASpartate AminoTransférase
Ag	Antigène
ANEPF	Association Nationale des Etudiants en Pharmacie de France
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ARS	Agence Régionale de Santé
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues
CeGIDD	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CHC	Carcinome Hépato-Cellulaire
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CNS	Conseil National du Sida
C	Core
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DASRI	Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux
DGS	Direction Générale de la Santé

DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GSHV	Ground Squirrel Hepatitis Virus
HAS	Haute Autorité de Santé
IFN	Interféron
IRES	Internal Ribosome Entry Site
ISG	Interferon-Stimulated Genes
IV	Intraveineuse
LPV	Lipoviroparticule
NTCP	Nodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
NUC	Analogues NUCléosidiques/NUCléotidiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PASS	Permanence d'Accès aux Soins de Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Pégylé
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SFLS	Société Française de Lutte contre le SIDA
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TP	Taux de Prothrombine
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
UCSA	Unité de Consultations et de Soins Ambulatoires
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHV Woodchuck Hepatitis Virus

Table des figures

Figure 1 : Prévalence du virus de l'hépatite B dans le Monde (8)	5
Figure 2 : Prévalence du virus de l'hépatite C dans le monde (9).....	6
Figure 3 : Structure du virus de l'hépatite B d'après (13)	8
Figure 4 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (12)	9
Figure 5 : Organisation génétique et produits du génome du VHB (16).....	10
Figure 6 : Répartition géographique des différents génotypes du VHB, selon les données du Center for Disease Control and Prevention (18).....	12
Figure 7 : Schéma de l'évolution d'une hépatite B à la suite d'une contamination d'après (21,22)	14
Figure 8 : Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB au cours de l'hépatite aiguë (27)	16
Figure 9 : Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection chronique par le VHB (27)	17
Figure 10 : Organisation génomique du VHC (40)	28
Figure 11 : Structure du virus de l'hépatite C (41)	29
Figure 12 : Cycle de réplication du VHC (45)	31
Figure 13 : Prévalence de l'infection par le VHC et répartition des génotypes (47) ..	32
Figure 14 : Schéma d'évolution de l'hépatite C à la suite d'une contamination selon Hépatites Info Service (51)	36
Figure 15 : Marqueurs biologiques d'une hépatite c aiguë qui va évoluer vers une guérison (INPES - 2007)	37
Figure 16 : Marqueurs biologiques d'une hépatite C aiguë qui va évoluer vers la chronicité (INPES – 2007)	39
Figure 17 : Cibles thérapeutiques du virus de l'hépatite C (59).....	46
Figure 18 : Casette de réalisation d'un TROD (72).....	53
Figure 19 : Principe de l'immunochromatographie (73).....	53
Figure 20 : Illustration d'une boîte de collecte des DASRI (76)	59
Figure 21 : Illustration d'un carton de collecte des boîtes à aiguilles (76)	60
Figure 22 : Performances du test VIKIA HBs Ag (78)	62
Figure 23 : Mode opératoire des TROD TOYO (81).....	63
Figure 24 : Interprétation du résultat du test first response HCV (82)	65
Figure 25 : Contenu du kit Oraquick (83)	67

Figure 26 : Schéma de réalisation et d'interprétation du test First response Triplex (86)

..... 69

Table des tableaux

Tableau I : Phases de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (29)	20
Tableau II : Interprétation des marqueurs sériques de l'infection par VHB (27).....	22
Tableau III : Tests rapides d'orientation diagnostique du virus de l'hépatite B dirigés contre l'antigène HBs, ayant obtenu le marquage CE d'après (74)	61
Tableau IV : Tests rapides d'orientation diagnostique de dépistage de l'hépatite C disponibles en France (5)	64

I. Introduction

L'hépatite est une inflammation du foie. Cette maladie peut guérir spontanément ou progresser vers une fibrose, une cirrhose ou un cancer du foie. Plusieurs causes peuvent être responsables de cette pathologie : des maladies auto-immunes, l'ingestion de produits toxiques (comme l'alcool, certains médicaments, champignons, produits chimiques) et des infections (l'hépatite de Lyme). Mais le plus souvent, cette inflammation est due à une infection virale qui s'attaque au foie et peut donner une affection aiguë suivi d'une affection chronique de cet organe. L'hépatite virale est causée par des virus à trophisme hépatique, ils sont dits hépatotropes. On en dénombre 5 : les virus des hépatites A, B, C, D et E (1–3). Dans cette thèse, nous nous focaliserons sur deux de ces virus, le Virus de l'Hépatite B (VHB) et le Virus de l'Hépatite C (VHC).

L'hépatite virale constitue un problème de santé publique mondial, comparable à celui causé par d'autres grandes maladies transmissibles comme le Virus de l'Immunodéficience Acquise (VIH), la tuberculose ou le paludisme. En Mai 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a approuvé la stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale pour la période 2016-2021. Cette stratégie vise à éliminer d'ici 2030 les hépatites virales B et C en tant que menace pour la santé publique, en réduisant le nombre de nouvelles infections de 90% et de la mortalité de 65% (4).

L'hépatite virale a entraîné 1,34 million de décès en 2015 dont 96% sont dus aux virus des hépatites B et C. Ce nombre de décès est comparable à celui dû à la tuberculose et supérieur aux décès causés par le VIH. Cependant, la mortalité due à la tuberculose et au VIH diminue alors que le nombre de décès dus à l'hépatite virale augmente avec le temps (4).

L'intensification de la vaccination contre l'hépatite B a permis de réduire de façon significative la transmission du virus de l'hépatite B et ce, grâce à la couverture mondiale par les trois doses de vaccin au cours de la petite enfance qui a atteint 84%. La prévalence du VHB chez les enfants a ainsi été ramenée à 1,3% (4).

Le dépistage des hépatites virales B et C est encore limité. Seule 9% des personnes infectées par le VHB soit 22 millions et 20% des personnes infectées par le VHC soit 14 millions ont été diagnostiquées. Parmi ces personnes, une faible proportion a accès à un traitement. En 2015, on compte 1,7 million de personnes porteuses du VHB (8%) sous traitement et 1,1 million chez les porteurs du VHC (7,4%) (4).

Il existe une co-infection importante entre le VIH et VHB/VHC en raison des modes de transmission similaires. Sur les 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH en 2015, on estime à 2,7 millions le nombre de celles qui sont atteintes d'une infection chronique par le VHB et à 2,3 millions celles qui ont été infectées par le VHC (4).

Les hépatites B et C sont des infections le plus souvent asymptomatiques, qui évoluent dans la majorité des cas vers une infection chronique avec des conséquences graves (cirrhose et carcinome hépatocellulaire). C'est cette hépatite chronique qui pose un problème de santé publique car les personnes qui en sont atteintes l'ignorent et continuent de propager l'infection sans le savoir. De plus, l'ignorance de ces personnes pour leur statut entraîne un retard de prise en charge (5).

A ce jour, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) utilisés pour le dépistage de l'hépatite B et C ne peuvent être réalisés en pharmacie de ville. Mais par leur facilité d'utilisation, leur rapidité et le peu de matériel nécessaire, ils permettent de dépister des personnes habituellement hors du système de soin et souvent des populations à risque (5).

Cette thèse vise à montrer la place que pourrait avoir le pharmacien d'officine dans le dépistage des hépatites B et C et ainsi le rôle à jouer dans l'éradication de ces maladies.

Dans un premier temps, nous aborderons l'épidémiologie et la répartition géographique des hépatites B et C. S'en suivra, la description de ces pathologies comme, les modes de transmission, la pose du diagnostic, la prise en charge et la prévention, ainsi que la description des virus qui en sont responsables.

Dans un deuxième temps, nous définirons ce que sont les tests rapides d'orientation diagnostique avec leur objectif, leur principe, leurs avantages et inconvénients. Nous détaillerons le mode de fonctionnement de certains d'entre eux.

Dans un dernier temps, nous aborderons le rôle du pharmacien d'officine et certains points d'actualité avec des exemples concrets de l'utilisation des TROD à l'officine, leur impact et la vision qu'en ont les patients et les professionnels de santé.

II. Informations générales

1) Épidémiologie

En 2015, l'OMS estimait que 257 millions de personnes vivaient avec une hépatite B chronique. Quant aux porteurs chroniques de l'hépatite C, il y en aurait 71 millions à l'échelle mondiale (2,6).

Cette même année, l'hépatite B a entraîné la mort de 887 000 personnes contre 399 000 pour l'hépatite C en 2016, principalement par cirrhose ou Carcinome Hépatocellulaire (CHC) (2,6).

En 2016, 27 millions d'individus (soit 10,5% de la population totale estimée de personnes vivants avec l'hépatite B) avaient connaissance de leur infection par VHB, tandis que 4,5 millions (soit 16,7%) des personnes diagnostiquées étaient sous traitement (2,6).

2) Répartition géographique

D'après les données de l'OMS, l'épidémie due au VHB touche essentiellement l'Afrique et le Pacifique occidental avec respectivement des taux d'infection de la population adulte de 6,2% et 6,1% (Figure 1). Viennent ensuite la Méditerranée orientale avec 3,3%, l'Asie du Sud Est avec 2,0% et l'Europe avec 1,6% d'individus infectés. Enfin, en Amérique, 0,7% de la population générale est infectée (7). Il demeure toutefois une part d'incertitude concernant ces données, due aux inégalités entre pays développés et non développés.

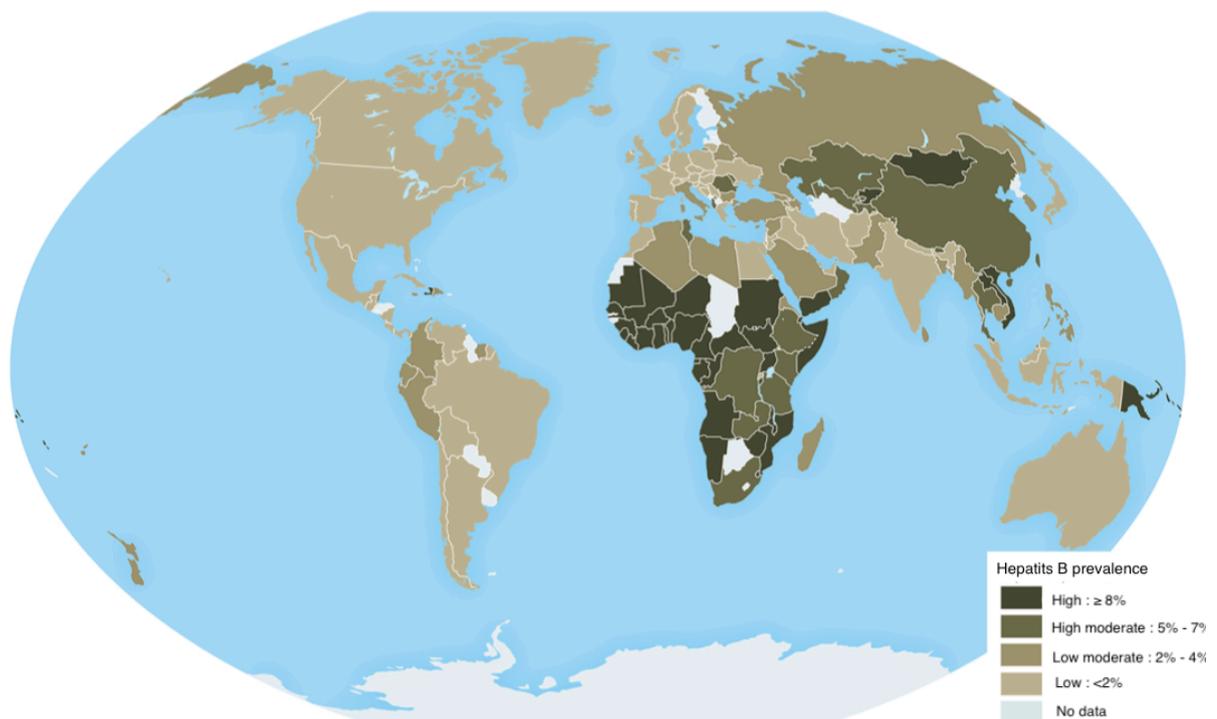


Figure 1 : Prévalence du virus de l'hépatite B dans le Monde (8)

En ce qui concerne l'épidémie causée par le VHC, elle est retrouvée partout dans le monde avec d'importantes disparités entre pays et au sein d'un même pays (Figure 2). Les régions les plus touchées sont celles de l'Europe de l'Est, de l'Afrique et le Sud Est de l'Asie avec des prévalences allant jusqu'à 3,3% en Russie, 6,3% en Egypte ou encore 6,4% en Mongolie. Dans les autres régions de l'OMS, la prévalence de l'infection va de 0,5% à 1% (6,9).

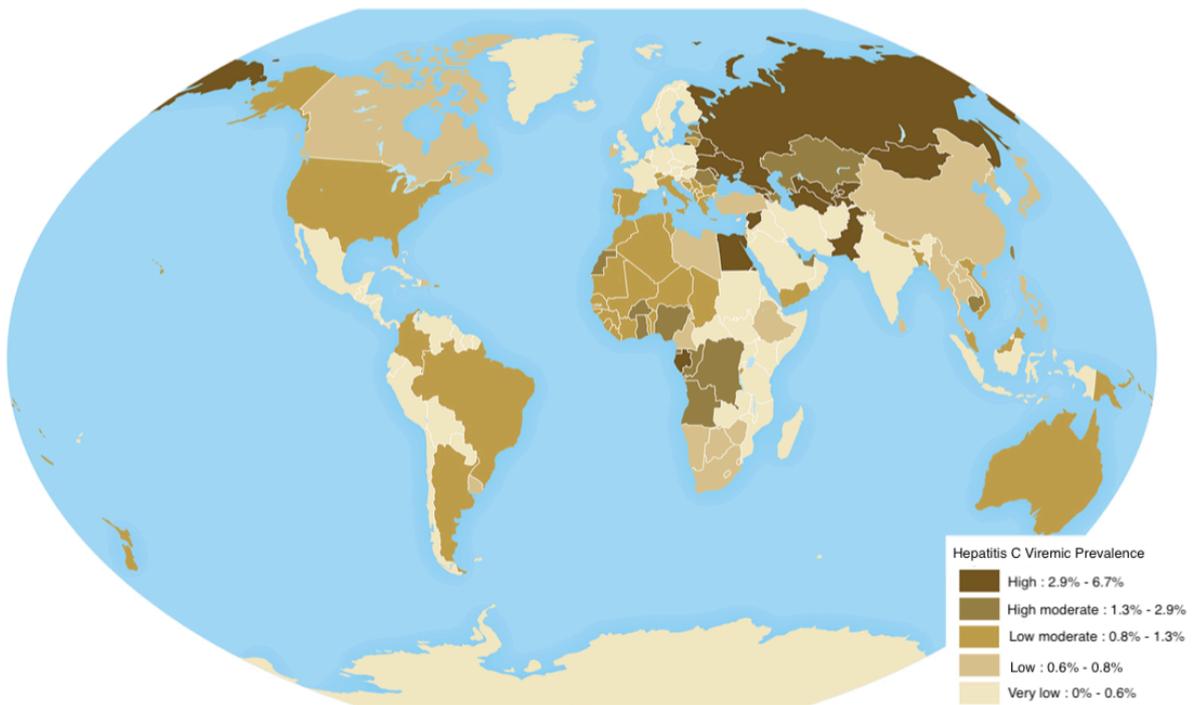


Figure 2 : Prévalence du virus de l'hépatite C dans le monde (9)

III. Le virus de l'hépatite B

1) Histoire

Le virus de l'hépatite B a été découvert en 1964, par Blumberg et al, alors qu'il réalisait une étude sur le polymorphisme génétique des protéines sériques. Au cours de ses recherches, il mit en évidence un antigène dans le sérum d'un aborigène d'Australie, alors appelé « antigène Australia ». C'est en 1967, à la suite de plusieurs études, qu'une corrélation a pu être faite entre cet antigène et l'hépatite B. L'antigène Australia, maintenant appelé Antigène de surface du VHB (AgHBs) fut en 1967, identifié comme un élément du virus responsable de l'hépatite B (10).

2) Structure et génome

Ce virus fait partie de la famille des Hepadnaviridae et du genre *Orthohepadnavirus*. Deux autres virus sont retrouvés dans ce genre, le virus de l'hépatite de la marmotte ou Woodchuck Hepatitis Virus (WHV) et le virus de l'hépatite de l'écureuil ou Ground Squirrel Hepatitis Virus (GSHV) (11).

C'est un virus de petite taille (44 nm de diamètre) à ADN circulaire, partiellement double brin, d'environ 3200 paires de base (Figure 3). Des particules d'enveloppes vides sont souvent retrouvées en grande quantité dans le sérum. Ces particules de 22 nm prennent des formes sphériques ou en bâtonnet dont la longueur varie (12).

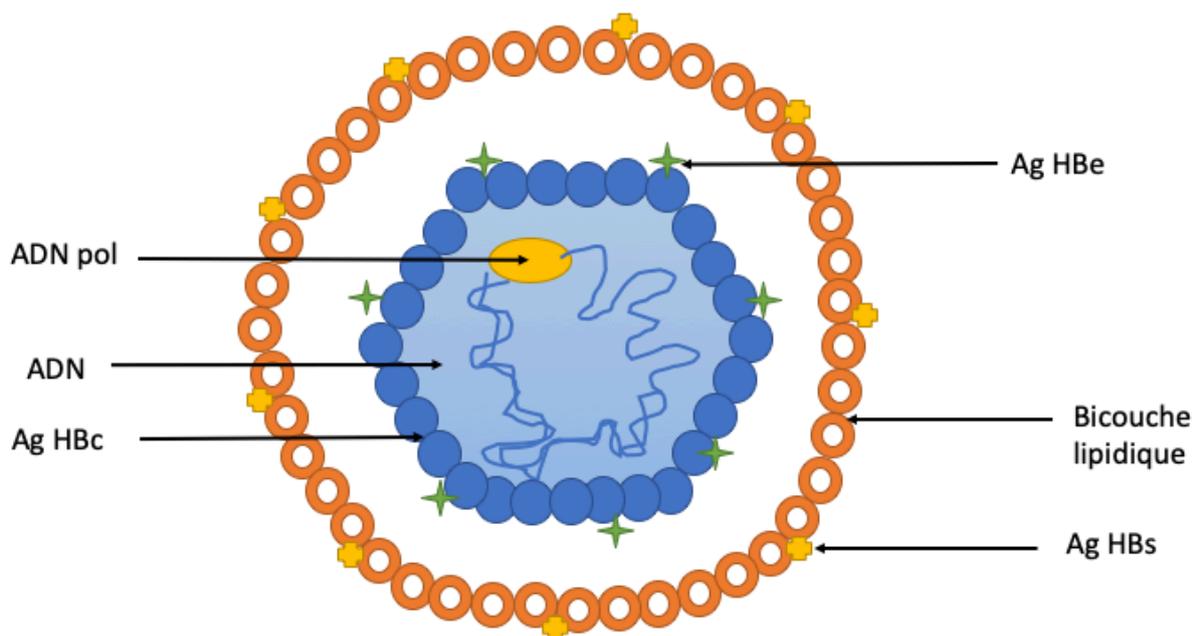


Figure 3 : Structure du virus de l'hépatite B d'après (13)

De l'intérieur vers l'extérieur, on retrouve la molécule d'ADN partiellement double brin sur laquelle est fixée l'ADN polymérase (ADN pol). Le génome est entouré par la nucléocapside sur laquelle sont retrouvés les Antigènes HBc (Ag HBc) et HBe (Ag HBe). Le tout est enveloppé par une bicouche lipidique où s'insère l'Antigène HBs (Ag HBs) (13).

3) Cycle de réplication du virus

Le cycle de réplication du virus commence par une étape d'attachement du virion présent dans le sang de manière irréversible à un hépatocyte via une interaction spécifique entre ses protéines d'enveloppe, notamment le domaine pré-S1 de la grande protéine d'enveloppe du VHB et un corécepteur exprimé à la surface des hépatocytes (Figure 4). Le mécanisme d'entrée du virus dans l'hépatocyte a longtemps été méconnu. En 2012, Yan et son équipe ont pu mettre en évidence que le Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP) est le récepteur fonctionnel du VHB dans les hépatocytes humains (12,14,15).

Une fois le virus rentré dans l'hépatocyte, le génome est libéré dans le cytosol puis amené dans le noyau où l'ADN circulaire détendu est converti en un ADN superenroulé (ADNccc). Cet ADN est ensuite transcrit en ARN messager viral (ARNm). Ces ARNm permettent la production d'ARN pré-génomique et de protéines virales. L'ARN pré-génomique est encapsidé avec l'ADN polymérase. La transcriptase inverse a alors lieu pour donner un brin d'ADN. Ce dernier sert de matrice pour la synthèse du second brin d'ADN (12,15).

Les nucléocapsides qui en découlent sont alors :

- soit recyclées vers le noyau pour amplifier le taux d'ADN superenroulé ou le maintenir à un état stable,
- soit enveloppées au niveau du réticulum endoplasmique permettant la formation de virions infectants excrétés dans le sang (12,15).

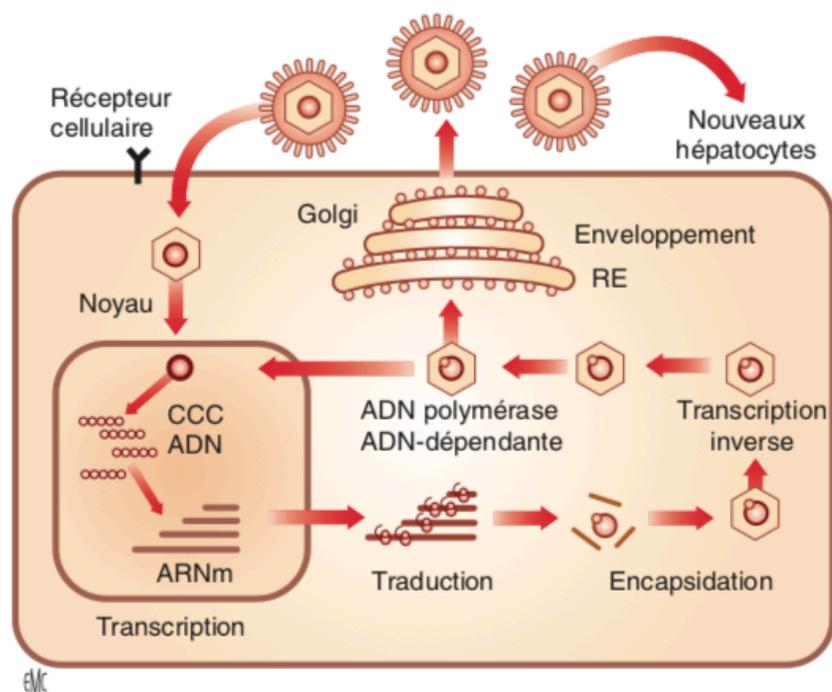


Figure 4 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (12)

Le génome viral du VHB contient 4 cadres de lecture ouverts et chevauchants (Figure 5) : S, C, P et X.

Le cadre S code trois protéines de surface :

- La grande protéine de surface → L ou Prés1
- La moyenne protéine de surface → M ou Prés2
- La protéine de surface majeure → AgHBs

Le cadre C code deux protéines :

- La protéine pré-Core (pré-C) qui donnera l'AgHBe
- La protéine C qui est la protéine de capsid, également appelée AgHBc

Le cadre P couvre 80% du génome et code l'ADN polymérase.

Le cadre X code la protéine HBx qui est un régulateur de la transcription, nécessaire pour initier l'infection (12).

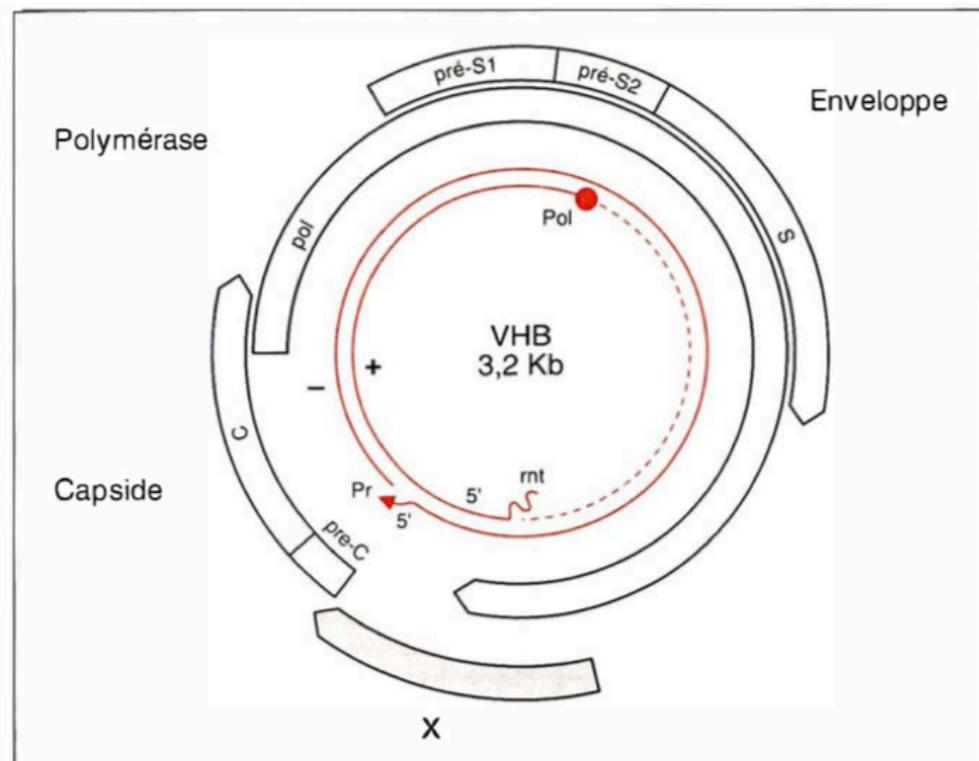


Figure 5 : Organisation génétique et produits du génome du VHB (16)

La molécule d'ADN partiellement double brin est représentée sur la figure 5. Sur le brin non codant, l'ADN polymérase (Pol) est située à l'extrémité 3', et un oligoribonucléotide (rnt) est fixé à l'extrémité 5'. Sur le brin codant, une protéine (Pr) est fixée à l'extrémité 5'. Les quatre cadres de lecture (S, C, P et X) que contient le brin codant sont aussi présents avec les protéines pour lesquelles ils codent (16).

4) Variabilité génétique

Le virus a 10 génotypes : A à J, basé sur une divergence intergroupe de plus de 8% dans la séquence nucléotidique complète. Outre les génotypes E et G, les génotypes ont des sous-génotypes avec une différence de séquence d'au moins 4%. Cette variabilité génétique importante donne au VHB la capacité d'échapper au traitement antiviral ou à la réponse immunologique de l'hôte (17).

Les différents génotypes retrouvés suivent une répartition géographique distincte (Figure 6). Ainsi, le génotype A est surtout présent en Europe du Nord et en Afrique. Les génotypes B et C sont particulièrement retrouvés en Asie. Le génotype D est retrouvé dans le bassin méditerranéen et le génotype E en Afrique. Le génotype F est quant à lui retrouvé en Amérique du Sud et en Polynésie (12).

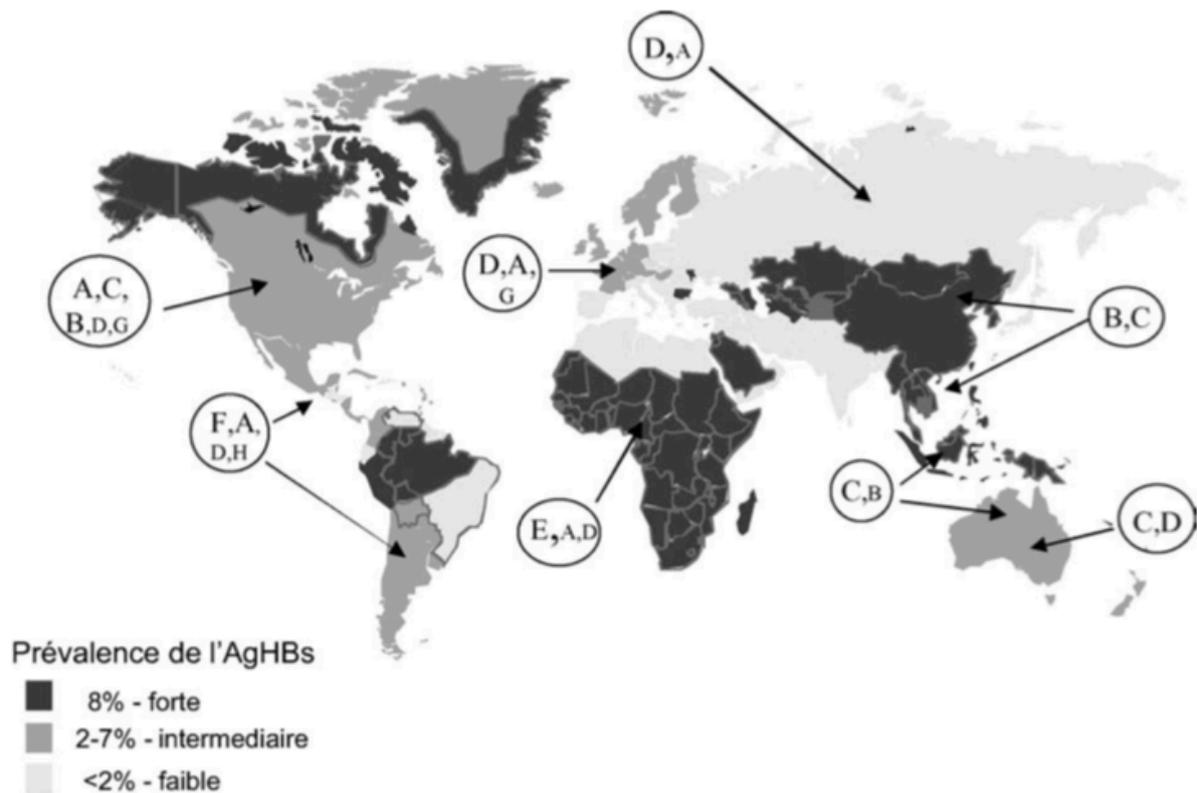


Figure 6 : Répartition géographique des différents génotypes du VHB, selon les données du Center for Disease Control and Prevention (18)

5) Immunopathologie

La pathogénèse du virus de l'hépatite B est due à la persistance et à l'amplitude de la réplication virale. Le virus n'étant pas cytopathogène, les lésions hépatocytaires sont liées à l'attaque des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8. Lorsque la réponse immune cellulaire induite par les lymphocytes T CD4 n'est plus suffisante pour neutraliser les virions infectieux et assurer leur complète élimination, il en résulte une destruction des hépatocytes mais toutes les cellules répliquant le génome viral ne sont pour autant pas éliminées. Ceci conduit à une persistance de la réplication virale et des lésions associées à une hépatite chronique qui peut ensuite évoluer vers la cirrhose (12).

6) Transmission

La transmission du virus a lieu par contact muqueux avec du sang ou des liquides biologiques selon trois modalités :

- Sexuelle : lors de relations sexuelles non protégées
- Contact direct ou indirect avec du sang infecté : par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues, par réalisation d'un tatouage ou d'un piercing avec du matériel non ou mal désinfecté.
- Périnatale (de la mère à l'enfant) : principalement lors de l'accouchement (19)

La transmission par transfusion a fait partie des principales causes de contamination dans le passé, mais grâce au dépistage systématique des dons de sang, le risque est maintenant extrêmement faible (19).

Au cours de la dernière journée mondiale contre l'hépatite, le 27 Juillet dernier, l'OMS a donné des recommandations pour accélérer l'élimination de l'hépatite B chez la mère et chez l'enfant. Le dépistage systématique du VHB chez toutes les femmes enceintes au plus tôt pendant la grossesse était déjà recommandé. Pour celles dont le résultat serait positif et qui présenterait une charge virale du VHB importante, l'OMS recommande l'administration d'un traitement antiviral préventif par ténofovir à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse et ce, jusqu'à la naissance (20).

Une autre solution pour protéger les enfants de la transmission périnatale du virus consiste en l'administration d'une première dose de vaccin dans les 24h suivant la naissance, suivi par au moins deux doses supplémentaires (20).

7) Diagnostic

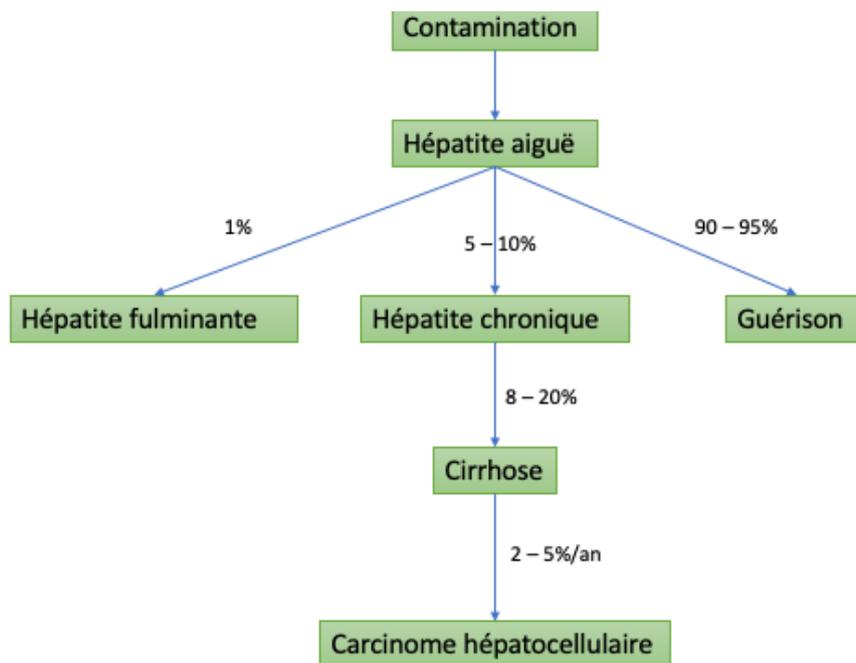


Figure 7 : Schéma de l'évolution d'une hépatite B à la suite d'une contamination d'après (21,22)

L'hépatite B aiguë évolue dans 90 à 95% des cas vers la guérison. Dans de très rares cas, une hépatite fulminante a lieu au cours de cette phase aiguë. Dans 5 à 10% des cas, une hépatite chronique se développera. Sans traitement, une cirrhose apparaît chez 8 à 20% des patients sur cinq ans. Enfin, 2 à 5% des patients cirrhotiques développeront un carcinome hépatocellulaire chaque année (21,22).

a. Hépatite B aiguë

L'hépatite B aiguë apparaît souvent de manière discrète avec comme symptômes :

- Asthénie (le plus fréquemment)
- Fièvre
- Maux de tête
- Malaise
- Perte d'appétit
- Nausées/Vomissements
- Diarrhées
- Douleurs abdominales

Les patients peuvent également présenter une jaunisse se traduisant par une urine plus sombre, des selles blanchâtres et la peau dont la teinte devient jaunâtre (23,24).

Au niveau biologique, une augmentation des Alanine Aminotransférases (ALAT) marquant l'atteinte du foie ainsi que la présence d'Ag HBs et Ag HBc témoignent de l'infection (Figure 8) (23,24).

L'hépatite B aiguë évolue vers la guérison dans 90% des cas sans avoir recours à un traitement (23,25).

Dans de très rares cas, une hépatite fulminante a lieu au cours de cette phase aiguë. Les symptômes retrouvés sont un syndrome hémorragique et des signes d'encéphalopathie hépatique témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë : confusion, inversion du rythme nyctéméral, somnolence et astérisis (chute brutale et de courte durée du tonus des muscles extenseurs de la main). La mortalité spontanée des patients souffrant d'une hépatite fulminante est comprise entre 50 et 80%, c'est pourquoi il est important d'en déterminer au plus vite la cause pour distinguer les patients dont l'état de santé va s'améliorer spontanément, de ceux qui vont s'aggraver et devoir être transplantés (21,26).

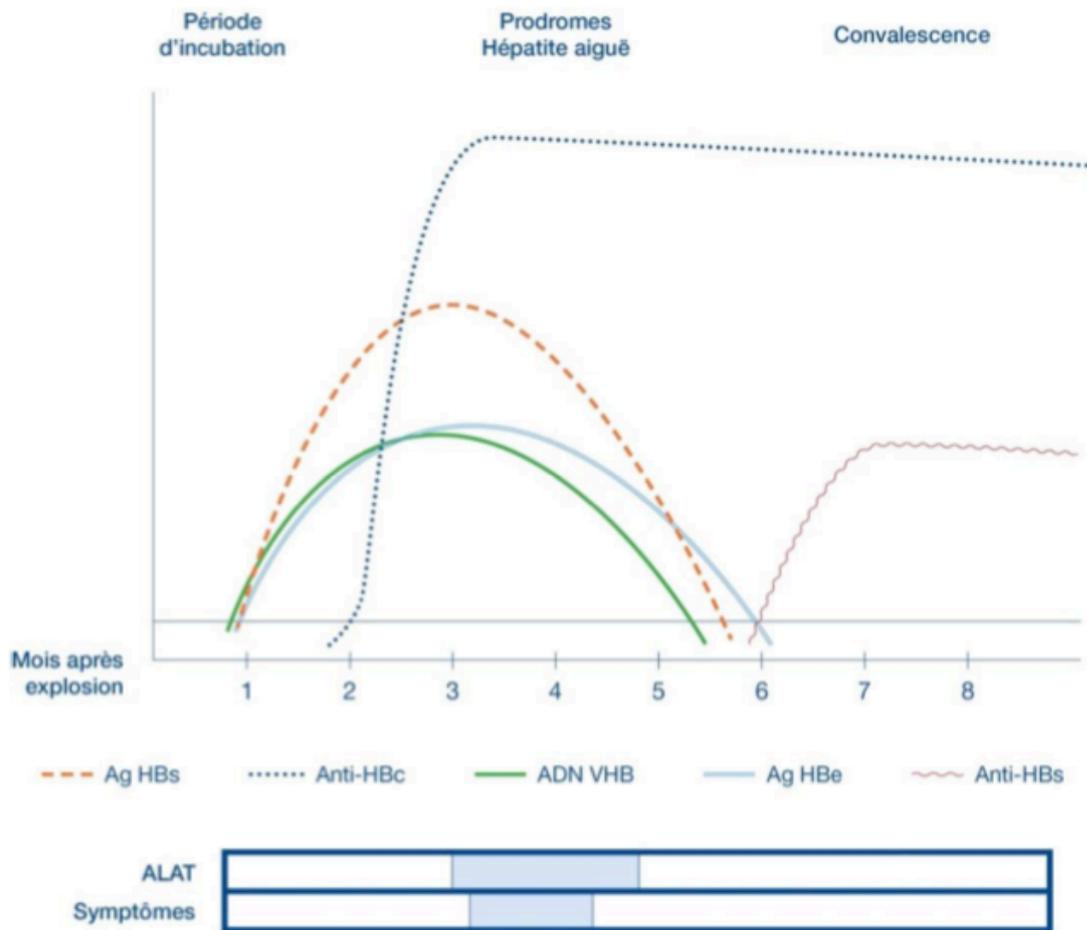


Figure 8 : Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le VHB au cours de l'hépatite aiguë (27)

Les premiers marqueurs sérologiques du VHB apparaissent environ 1 mois après la contamination avec l'augmentation de l'Ag HBs, de l'ADN VHB et de l'Ag HBe. Dans un second temps, environ 2 mois après la contamination, le corps développe des anticorps dirigés contre la nucléocapside virale (Ac anti-HBc). Ceux-ci restent présents dans le temps même en cas de guérison. En revanche, l'Ag HBs, l'ADN VHB et l'Ag HBe disparaissent en cas de guérison, pour laisser place aux anticorps anti-HBs. Une augmentation transitoire des ALAT et la présence de symptômes sont observés entre le 3^{ème} et le 5^{ème} mois suivant la contamination (27).

b. Hépatite B chronique

Une hépatite B survenant chez une personne jeune ou immunodéficente a plus de chances de basculer dans la chronicité.

L'hépatite B chronique est définie comme la persistance des Ag HBs pendant plus de 6 mois, voir figure 9. Pour confirmer le diagnostic, des examens complémentaires seront réalisés :

- Dosage de l'antigène HBe, de l'anticorps anti-HBe et de l'ADN du virus de l'hépatite B
- Dosage de l'ALAT
- Une ponction biopsie du foie
- Une échographie abdominale
- Dans certains cas, une mesure de l'élasticité et de la fibrose du foie (22,24)

A ce stade, les cellules hépatiques infectées par le virus sont détruites et progressivement remplacées par un tissu fibreux cicatriciel, ce que l'on appelle fibrose hépatique.

Afin d'éliminer toute co-infection virale, un dépistage VIH, VHC et du virus de l'hépatite D sont également réalisées (24,28).

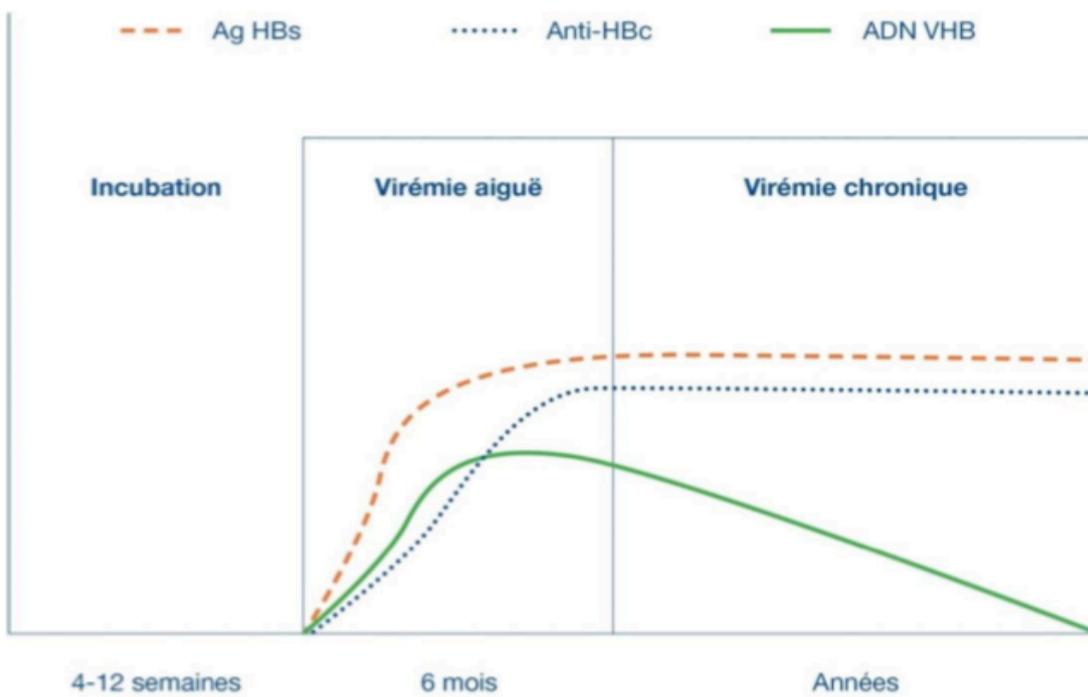


Figure 9 : Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection chronique par le VHB (27)

Dans le cas du passage à la chronicité de l'hépatite B, l'Ag HBs sera encore présent 6 mois après la contamination. Le corps développera des anticorps anti-HBc qui persisteront dans le temps et l'ADN VHB aura tendance à diminuer du fait que la réplication virale est variable (27).

L'hépatite B chronique se caractérise par 5 phases qui sont résumées dans le tableau I) :

- **Phase 1 : infection chronique AgHBe-positif**

Cette phase est caractérisée par la présence d'AgHBe, une réplication virale très élevée ($>10^7$ UI/mL) et une normalité des transaminases. Au niveau hépatique, les lésions sont nulles ou minimales du fait d'une réponse immunitaire faible ou absente. Néanmoins, au cours de cette phase on assiste à une intégration importante de l'ADN viral suggérant que l'hépatocarcinogénèse débute précocement au cours de l'infection chronique. Cette phase est plus fréquemment observée et dure plus longtemps chez les individus infectés durant la période périnatale. Les individus sont très contagieux du fait des niveaux élevés de réplication virale (22).

- **Phase 2 : hépatite chronique AgHBe-positif**

Cette phase est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une réplication virale très élevée (10^4 - 10^7 UI/mL) et élévation des transaminases par rapport à la normale. Au niveau du foie, une activité et/ou une fibrose modérée à sévère peuvent être observées. Cette phase survient quelques années après la première phase, voire rapidement chez les individus contaminés à l'adolescence ou à l'âge adulte. Cette phase évolue généralement vers la phase d'infection AgHBe-négatif (phase 3). Néanmoins, certains patients évoluent vers la phase d'hépatite chronique AgHBe-négatif (phase 4) (22).

- **Phase 3 : infection chronique AgHBe-négatif**

Cette phase est caractérisée par la présence d'Ac anti-HBe, une faible réplication virale (ADN VHB <2000 UI/mL) voire une absence de réplication (ADN indétectable) et un taux de transaminases normal. Ces patients ont un risque faible d'évolution vers la cirrhose ou le CHC. Une faible proportion de patients pourra perdre spontanément leur AgHBs associée ou non à l'apparition des anticorps anti-HBs (on parle de séroconversion HBs) (22).

- **Phase 4 : hépatite chronique AgHBe-négatif**

Cette phase est caractérisée par la présence d'anticorps anti-HBe avec une réplication virale élevée ou fluctuante et une activité sérique des ALAT élevée ou elle aussi fluctuante. La prédominance de virions porteurs d'une mutation dans la région précore ou promotrice du core est responsable d'une excrétion faible ou absente de l'AgHBe. Cette phase est généralement associée à une faible probabilité de rémission spontanée (22).

- **Phase 5 : phase AgHBs-négatif**

Cette phase est caractérisée par l'absence d'AgHBs avec ou sans anticorps anti-HBs associée à la présence d'anticorps anti-HBc. Cette phase est également connue sous le nom d'hépatite B occulte. Les patients ont généralement un taux de transaminases normal et un niveau de réplication virale faible ou nulle (22).

Tableau I : Phases de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (29)

Phase	1. Infection chronique HBeAg(+)	2. Hépatite chronique HBeAg(+)	3. Infection chronique HBeAg(-)	4. Hépatite chronique HBeAg(-)	5. Phase latente - HbsAg(-)
Ancienne nomenclature	Phase de tolérance immunitaire	Phase immunoactive	Phase non répliquative	Phase de réactivation	
HBeAg	+	+	-	-	-
ADN du VHB	>10E7 UI/ml	10E4- 10E7 UI/ml	< 2000 UI/ml	> 2000 UI/ml	< 2000 UI/ml
ALAT	Dans la norme	Elevée	Dans la norme	Elevée	Dans la norme
Histologie hépatique	Nécroinflammation ou fibrose minimale ou absente	Nécroinflammation modérée ou sévère et fibrose rapidement évolutive	Nécroinflammation ou fibrose minimale ou absente	Nécroinflammation et fibrose installées	Faible risque de cirrhose et CHC

c. Marqueurs virologiques

Le diagnostic de l'infection par le VHB repose sur la détection de certains marqueurs :

- AgHBs : protéine présente à la surface du virus, c'est un marqueur de l'infection par le virus de l'hépatite B. Il peut être détecté dans le sérum lors d'une infection par le VHB aiguë ou chronique.
- Ac anti-HBs : anticorps dirigé contre l'antigène de surface du VHB. Témoin de la réponse immunitaire de l'organisme.
- Ac anti-HBc : anticorps dirigé contre la nucléocapside virale. Sa présence témoigne soit d'une infection active aiguë ou chronique, soit d'une réponse immunitaire résiduelle reflet d'une infection ancienne.
- Ag HBe : antigène du virus de l'hépatite B, il est présent dans le sérum pendant une courte période et toujours associé à la présence d'antigène HBs. Sa présence marque la phase la plus contagieuse de la maladie. En cas de persistance de cet antigène au-delà de 10 semaines, cela doit suggérer un passage à la chronicité (12).

- Anticorps anti-HBe : la négativité de l'Ag HBe et la présence d'Ac anti-HBe pendant la phase aiguë de la maladie montre une évolution favorable, la guérison est marquée par la disparition de l'Ag HBs.
- ADN VHB plasmatique : reflet de la charge virale (12).

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le dosage de trois marqueurs de l'infection à VHB par un test ELISA pour Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, lors du dépistage : l'Ag HBs, l'Ac anti-HBs et l'Ac anti-HBc (27).

L'interprétation des dosages de ces trois marqueurs est résumée dans le tableau II. Ainsi :

- La présence seule des anticorps anti-HBs montre que le patient est vacciné.
- Si aucun marqueur n'est retrouvé, le patient n'a jamais été en contact avec le virus et il n'est pas immunisé. La vaccination peut lui être proposée pour éviter toute contamination ultérieure.
- Si l'antigène HBs et les anticorps dirigés contre la nucléocapside virale sont présents, cela signifie qu'une infection est en cours. Le caractère aigu ou chronique ne peut être défini sur ce seul résultat.
- Si l'Ag HBs est indétectable mais que les anticorps anti-HBs et anti-HBc sont retrouvés, l'infection est guérie.
- La présence seule des anticorps anti-HBc témoigne d'une hépatite B ancienne et guérie avec disparition des anticorps anti-HBs ou d'une hépatite B en cours de guérison (27).

Tableau II : Interprétation des marqueurs sériques de l'infection par VHB (27)

Ag HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-HBs	Interprétations
-	-	+	Sujet vacciné.
-	-	-	Absence d'immunité, une vaccination peut être proposée selon le calendrier vaccinal.
+	+	-	Infection évolutive dont le caractère aiguë ou chronique est déterminé par la clinique, la présence d'IgM anti-HBc et l'évolution à six mois.
-	+	+	Infection guérie.
-	+	-	Infection guérie (le plus souvent) ou infection chronique inactive avant la séroconversion HBs (risque de réactivation en cas d'immunodépression) ¹³ .

8) Prise en charge

En cas d'hépatite B aiguë, aucun traitement n'est recommandé. Les médicaments hépatotoxiques comme le paracétamol ou les AINS sont à éviter et la consommation d'alcool est interdite puisque destructrice pour le foie (30).

Dans le cas de l'hépatite B chronique, la guérison complète est impossible puisque le virus reste intégré dans le noyau cellulaire. Le principal objectif du traitement est d'améliorer la survie et la qualité de vie en freinant la progression de la maladie. Pour cela, les traitements actuellement disponibles sur le marché permettent de réduire la réplication virale et de prévenir l'évolution vers la cirrhose ou le CHC. Au niveau biologique, la négativation du taux d'ADN HBV est attendue, ainsi que la séroconversion de l'Ag HBe, ceci marquant un contrôle immunitaire partiel de l'infection chronique par le VHB. A cela, la normalisation du taux d'ALAT et la perte de l'antigène HBs, indiquent une suppression profonde de la réplication du VHB et de l'expression des protéines virales (21,22,30).

Il n'est pas toujours nécessaire de traiter une hépatite chronique B. Les critères déterminant l'utilisation de traitement ou non sont :

- La présence d'ADN VHB >2 000 UI/ml
- Le taux d'ALAT augmenté
- Et/ou des lésions histologiques au moins modérées

Des contrôles doivent être réalisés tous les trois mois la première année puis tous les six à douze mois. En revanche, tous les patients cirrhotiques avec de l'ADN du virus détectable, doivent être traités (22,28).

a. Traitements

Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hépatite b chronique, les interférons pégylés (IFN pégylés α -2a) par voie injectable et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC) par voie orale.

- Interféron pégylé α -2a (PEGASYS®) : Il stimule les réponses immunitaires spécifiques du VHB et inhibe la réplication virale par ses propriétés immunomodulatrices et antivirales. Il entraîne la négativation de l'Ag HBe et de l'ADN du virus de l'hépatite B sérique chez 25 à 40% des patients. La pégylation de l'interféron permet de diminuer la fréquence des injections (1 seule par semaine) et d'augmenter légèrement l'efficacité du traitement.

En revanche, il possède des effets indésirables à surveiller pendant la durée du traitement. Ceux-ci peuvent nécessiter de changer de traitement : syndrome pseudo-grippal, effets psychiatriques (allant d'une irritabilité à un syndrome dépressif majeur), fatigue, anorexie, perte de poids, troubles digestifs, rashes cutanés, alopécie, inflammation au point d'injection. Il présente également des effets indésirables hématologiques avec neutropénie et thrombopénie à surveiller pour adapter la posologie en cas de besoin.

Le peginterféron α -2a s'administre une fois par semaine pendant 48 semaines en injection sous cutanée dans l'abdomen ou la cuisse à la dose de 180 μ g (31,32).

- NUC : La lamivudine (EPIVIR®) et l'adéfovir (HEPSERA®) ont été les premiers analogues nucléosidique et nucléotidique respectivement disponibles. Ils ont ensuite été remplacé par des NUC à barrière génétique de résistance plus élevée que sont l'entécavir (BARACLUDE®, analogue nucléosidique) et le ténofovir (VIREAD®, analogue nucléotidique).

Ils agissent en bloquant l'ADN polymérase du VHB, ce qui permet une inhibition de la synthèse de son ADN. Mais par l'absence d'action directe sur l'ADNccc, ils ne permettent pas d'éradication virale. L'utilisation de NUC de première génération était souvent source de mutants, source d'échappement virologique, ce qui a quasiment disparu avec l'utilisation des NUC de dernière génération.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, fatigue, sensations vertigineuses et nausées, bien que la tolérance soit relativement bonne.

L'entécavir sera administré à raison de 0,5 mg par voie orale chez les patients n'ayant pas reçu de lamivudine ou de 1 mg à jeun chez les patients résistants à la lamivudine. Le ténofovir sera administré à raison de 245 mg, une fois par jour au cours d'un repas (31,32).

L'IFN α pégylé, l'entécavir et le ténofovir sont les traitements de première intention. Le choix de la molécule dépend de la tolérance du patient, de l'efficacité du traitement, des risques de résistance et d'un éventuel désir de grossesse chez la femme en âge de procréer (32).

A la suite du traitement, un contrôle par le système immunitaire d'une personne est possible. Le patient rentre dans une phase dite de « portage négatif », au cours de laquelle la charge virale est faible, on retrouve un faible taux d'Ag HBs et un taux d'enzymes hépatiques normal. Mais en cas d'immunodéficience induite par une autre infection ou un traitement immunosuppresseur, cet équilibre peut être compromis (33).

b. Modification du mode de vie

Certaines modifications du mode de vie sont à réaliser afin de mener à bien le traitement :

- Arrêt complet ou quasi complet de la consommation d'alcool.
- Pas d'automédication sans l'avis d'un professionnel de santé, même pour la prise de paracétamol.
- Arrêt de la consommation de tabac, avec la possibilité de se faire aider par un accompagnement au sevrage tabagique.
- En cas d'excès de poids, une réduction de la surcharge pondérale doit être envisagée pour limiter le risque d'aggravation de la fibrose.
- Les règles de prévention de la transmission à l'entourage doivent être expliquées au patient (34).

9) Vaccination

La vaccination contre le virus de l'hépatite B, recommandée par l'OMS depuis 1997, est devenue obligatoire chez les nourrissons nés à partir du 1^{er} Janvier 2018 et recommandée en rattrapage chez tous les enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus (35).

Plusieurs points font qu'il est important de procéder à la vaccination contre le virus de l'hépatite B :

- Le vaccin est très efficace et ce même plusieurs décennies après la vaccination.
- Le vaccin est très bien toléré, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.
- Il peut être réalisé en association à d'autres vaccinations qui ont lieu en même temps permettant d'éviter des injections supplémentaires.
- L'importante couverture vaccinale chez le nourrisson permet d'envisager l'éradication à long terme de l'hépatite B en France (35).

Ce sont les adolescents et les jeunes adultes qui sont le plus exposés au risque d'acquisition du VHB, c'est pourquoi il est important de les vacciner avant l'âge d'apparition du risque.

Le schéma vaccinal consiste en l'administration de 3 doses :

- Chez les nourrissons, les doses sont injectées à 2, 4 et 11 mois.
- Chez les enfants et jeunes adultes, il faut attendre un mois entre la première et deuxième dose et six mois entre la 2^{ème} et 3^{ème} dose.

Aucun rappel n'est nécessaire à la suite de ces trois doses (35).

IV. Le virus de l'hépatite C

1) Histoire

En 1975, une nouvelle hépatite virale fut découverte mais les recherches sérologiques permettaient d'éliminer une infection par les virus A et B. Cette maladie fut dénommée hépatite non A - non B. Ce n'est qu'en 1989, que le virus de l'hépatite C a été découvert par l'équipe de chercheurs de Chiron-Corporation basée à Emeryville en Californie et celle de Daniel Bradley, Centers for Disease Control, basée à Atlanta en Géorgie. Le virus a été mis en évidence à l'aide de technique de biologie moléculaire et de séquençage faisant du VHC le premier virus identifié par son génome sans qu'aucune particule virale n'ait pu être isolée (36). Depuis, les particules virales ont pu être observés au microscope électronique par des chercheurs de l'Inserm à Tours en 2016 (37).

2) Structure et génome

Le virus de l'hépatite C fait partie de la famille des Flaviviridae. 3 genres composent cette famille :

- Les *Flavivirus* responsables d'arboviroses (comme la fièvre jaune, la dengue ou le chikungunya)
- Les *Pestivirus*, dont le réservoir est exclusivement animal
- Les *Hepacivirus* dont le VHC est le seule représentant (38)

C'est un virus à ARN simple brin codant pour une polyprotéine précurseur d'environ 3000 acides aminés. Cette polyprotéine est divisée en protéines structurales (E1, E2 et capsid) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) par les protéases virales (Figure 10) (39,40).

Le génome est divisé en 4 régions distinctes : la région 5' non codante, la région structurale, la région non structurale et une courte région 3' non codante impliquée dans l'initiation de la réplication virale (39,40).

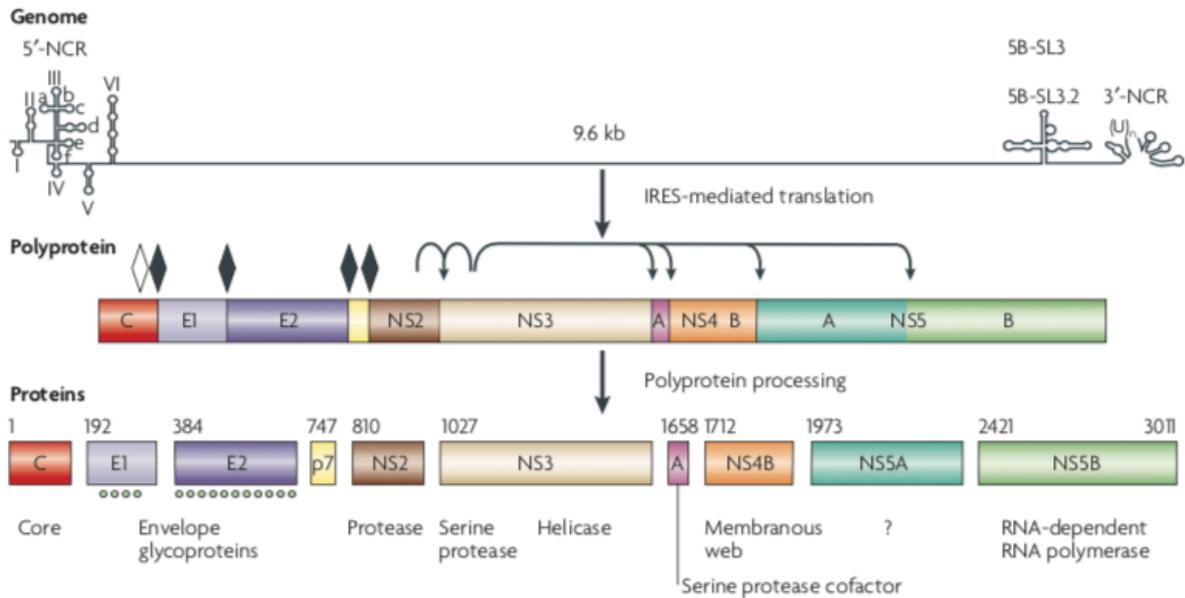


Figure 10 : Organisation génomique du VHC (41)

Le brin d'ARN positif de 9,6kb est représenté en haut de la figure 10. Des représentations simplifiées des extrémités 5' et 3' sont présentes car elles jouent un rôle important dans la réplication du génome viral et dans l'initiation de la traduction grâce à l'activité de l'Internal Ribosome Entry Site (IRES). La polyprotéine est clivée par les protéases cellulaires (représentées par les losanges) et par les protéases virales (représentées par les flèches) pour donner les protéines structurales (C, E1 et E2) et les protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Les points verts sous E1 et E2 représentent les sites de glycosylation (41).

L'ARN viral est protégé par une nucléocapside de 30 à 35 nm de diamètre, elle-même entourée d'une enveloppe dérivée de cellules lipidiques dans laquelle les glycoprotéines E1 et E2 sont fixées (Figure 11). Le tout formant des particules sphériques de virus de 55 à 65 nm de diamètre. Le virion forme une particule hybride appelée Lipovirion (LPV) par son association aux lipoprotéines. Ces dernières sont impliquées dans le mécanisme d'entrée du VHC dans les cellules.

Le nombre de particules virales étant faible, sa visualisation directe au microscope électronique est rendue difficile (39,40).

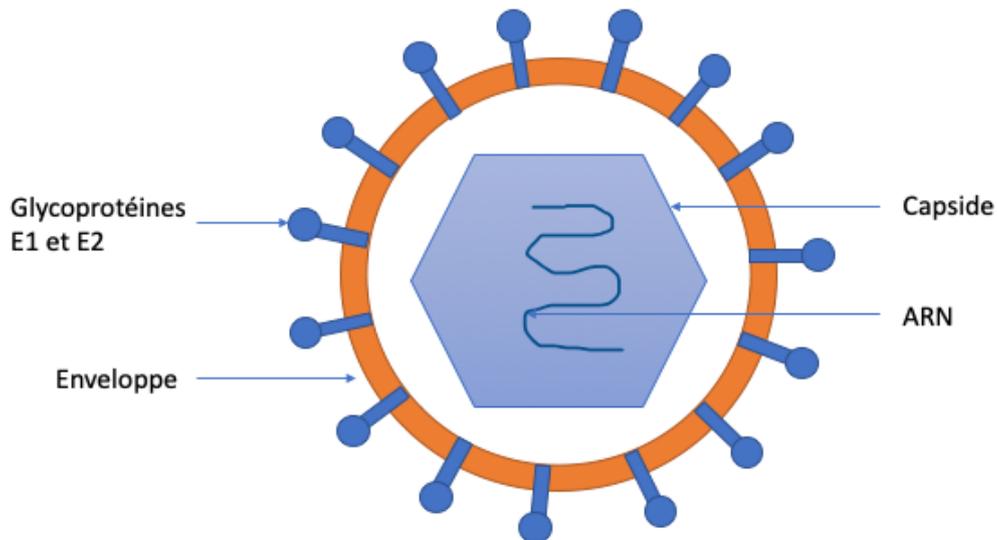


Figure 11 : Structure du virus de l'hépatite C (42)

Le génome du virus de l'hépatite C est représenté par le brin d'ARN sur la figure 11. Il est entouré par une capside, elle-même entourée par une enveloppe dans laquelle sont fixées les glycoprotéines E1 et E2 (42).

3) Cycle de réplication du virus

Les mécanismes moléculaires entrant en jeu dans le cycle de réplication du virus de l'hépatite C ne sont pas complètement élucidés. La fixation et l'internalisation du virus impliquent deux types d'acteurs que sont :

- Les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaire
- Les glycoprotéines E1 et E2 de surface du virus. Ces protéines vont se fixer à des récepteurs cellulaires permettant la fusion et la libération du génome dans le cytoplasme. Ce mécanisme reste encore à ce jour mal connu (43).

Parmi les molécules impliquées dans les étapes précoces du cycle cellulaire, la tétraspanine CD81 a pu être mise en évidence. Elle est présente à la surface de nombreuses cellules dont les hépatocytes et joue un rôle dans la fixation de la glycoprotéine E2 (40,43).

Une interaction entre les virions et les récepteurs des LDL, la claudine-1, l'occludine et le récepteur Scavenger de classe B type 1 seraient aussi impliqués dans la fixation et l'internalisation du virus (44).

S'en suit l'endocytose des virions à partir d'endosomes, la nucléocapside sera ensuite libérée dans le cytoplasme pour finalement relâcher l'ARN viral et démarrer la synthèse de protéines virales (Figure 12) (45).

L'ARN viral est traduit en une polyprotéine précurseur. Celle-ci sera clivée par au moins trois protéases, une cellulaire et deux virales. Les protéines structurales sont clivées par une peptidase présente dans la lumière du réticulum endoplasmique. Les protéines non structurales sont clivées par les protéases virales NS2/3 et NS3/4A (43,46).

La réplication du VHC s'en suit. Elle est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral. L'ARN polymérase synthétise un ARN simple brin de polarité négative, de séquence complémentaire à l'ARN génomique. Ce brin sert de matrice pour la synthèse de nombreuses molécules d'ARN viral génomique de polarité positive. Ces brins d'ARN de polarité positive seront encapsidés pour former de nouvelles particules virales ou serviront de nouveaux messagers pour la synthèse des protéines virales (43,44).

Pour finir, les nucléocapsides acquièrent l'enveloppe par bourgeonnement à travers la lumière du réticulum endoplasmique et sont sécrétées à l'extérieur de la cellule par l'appareil de Golgi (43,44).

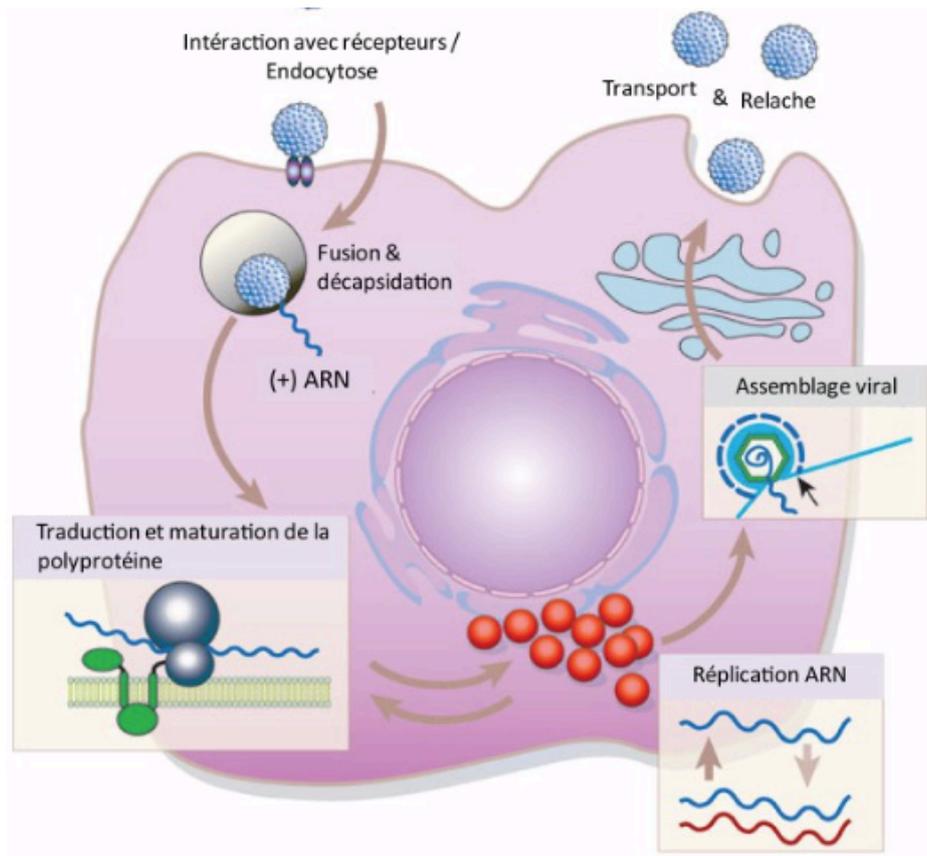


Figure 12 : Cycle de réplication du VHC (46)

4) Variabilité génétique

Le virus de l'hépatite C a 6 génotypes, numérotés de 1 à 6 et au sein de chaque génotype, il existe un nombre varié de sous-types, désignés par les lettres a, b, c, etc. Cette variabilité a été mise en évidence par Peter Simmonds en 1992, premier chercheur à classer le virus en six génotypes distincts (47).

Cette variabilité génotypique s'explique par le manque de fidélité de l'ARN polymérase et par l'abondance de la production virale. La polymérase est susceptible d'engendrer des erreurs lors de la réplication. Dans le cas du VHC, l'ARN polymérase n'est pas capable de rectifier ses erreurs car elle est dépourvue d'activité 3'-5' exonucléase correctrice. Les erreurs s'accumulent au cours des cycles de réplifications. La plupart des séquences virales qui en découlent n'aboutiront pas, mais celles qui ne sont pas létales sont responsables de la variabilité génétique. La sélection de populations virales variantes au sein de groupes d'individus s'infectant entre eux conduit à l'émergence des génotypes et sous-types du VHC (48).

Comme le montre la figure 13, les génotypes 1, 2 et 3 sont largement distribués à travers tous les continents, alors que les génotypes 4, 5 et 6 ne sont retrouvés que dans certaines régions spécifiques. Des malades infectés par des génotypes différents du VHC ne répondent pas aux traitements de manière identique, bien que les nouveaux traitements arrivés sur le marché ces dernières années aient une efficacité dite pangénotypique (48).

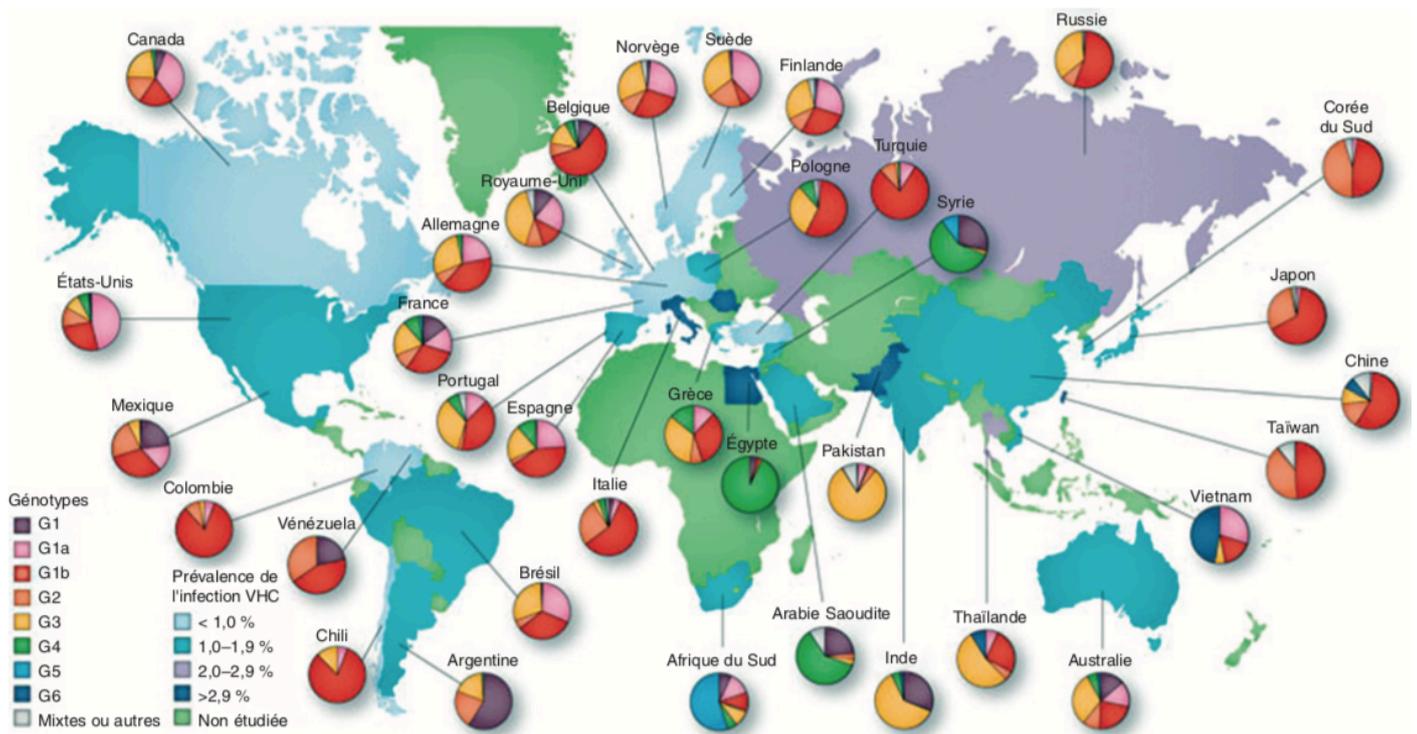


Figure 13 : Prévalence de l'infection par le VHC et répartition des génotypes (48)

5) Transmission

Le virus de l'hépatite C se transmet par voie sanguine, à la suite d'un contact direct ou indirect avec du sang contaminé. De nos jours, la transmission du VHC se fait majoritairement par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues. La voie nasale par les lésions de la muqueuse est également un moyen de contamination en cas de partage de paille (49).

Les usagers de drogue constituent le réservoir principal de l'infection, avec les personnes en centre de détention et les personnes nées en pays de forte endémicité.

D'autres sources potentielles de contamination existent, mais sont moins souvent retrouvées :

- Transmission par transfusion : Il s'agit d'une des premières causes reconnues de transmission de l'hépatite C jusqu'en 1990. Comme pour le VHB avec le dépistage systématique des dons de sang, le risque résiduel de transmission par transfusion est devenu négligeable grâce au dépistage des anticorps anti-VHC devenue obligatoire depuis mars 1990. En revanche, un grand nombre de personnes dépistées actuellement, ont été contaminées par voie transfusionnelle dans les années 80 (49).
- Transmission nosocomiale et iatrogène : Jusqu'à la fin des années 1990, les soins jouaient un rôle important dans la transmission du virus : injections, dialyse, actes endoscopiques, mais grâce à l'amélioration du respect des précautions universelles d'asepsie, ce mode de contamination est maintenant négligeable (49).
- Transmission sexuelle : Le risque de transmission sexuelle est très faible mais augmenté en cas de rapports sexuels traumatiques, particulièrement chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et séropositifs pour le VIH ou en cas de multipartenariat sexuel (49).
- Transmission par réalisation d'un tatouage ou d'un piercing avec du matériel non ou mal désinfecté : Ce mode de transmission reste possible bien que difficile à prouver (49).
- Transmission materno-fœtale : Le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 5% mais est multiplié par 4 en cas de co-infection de la mère par le VIH (49).

6) Diagnostic

Depuis les recommandations de la HAS datant de 2012, trois formes de dépistage sont proposées : le dépistage des personnes ayant un risque d'infection, le dépistage en population générale et le dépistage d'une cohorte de naissance (50).

Le dépistage de l'hépatite C chez toute personne à risque d'infection par le VHC inclus :

- Patients hémodialysés
- Personnes ayant utilisé une drogue par voie IV ou pernasale
- Enfants nés de mère séropositive pour le VHC
- Partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C
- Hommes ayant eu des rapports sexuels avec des hommes
- Membre de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C (par le partage d'objets susceptibles d'être souillés par du sang contaminé)
- Personnes incarcérées ou l'ayant été
- Personnes ayant eu un tatouage ou un piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, réalisés en l'absence de matériel à usage unique ou personnel
- Personnes originaires ou ayant séjourné plusieurs années ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC
- Patients ayant un taux d'ALAT supérieur à la normale, sans cause connue
- Patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB
- Professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang
- Personnes ayant eu avant 1992 :
 - Une transfusion
 - Une greffe de tissu, cellule ou organe (50)

Le dépistage en population générale est recommandé dans les régions où la séroprévalence des Ac anti-VHC est « intermédiaire » à « élevée ». En France, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) recommande un dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie (50).

L'European Association for the Study of the Liver recommande le dépistage d'une cohorte de naissance, ce qui correspond au dépistage des personnes âgées ayant un risque d'infection et de maladie, issues d'une population ayant une prévalence globale faible (50).

Dans son dernier rapport datant de septembre 2019, la HAS recommande la détection des Ac anti-VHC qui reste le test de référence dans le dépistage de l'hépatite C. D'après les données de remboursement de l'assurance maladie, en 2018, le nombre de personnes dépistées pour les Ac anti-VHC était de 3 386 414 alors qu'il était de 2 109 882 en 2010, ce qui correspond à une augmentation de 66,9% en 8 ans (51).

Si la recherche d'Ac anti-VHC est négative, cela signifie qu'il y a absence de contact avec le VHC sauf :

- En cas d'infection récente : il est alors nécessaire de refaire un dosage des anticorps trois mois plus tard.
- En cas d'immunodépression sévère : il est alors nécessaire de procéder à une recherche de l'ARN du VHC par Polymerase Chain Reaction (PCR) sur le même prélèvement (50).

Si la recherche d'Ac anti-VHC est positive, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par PCR qualitative ou quantitative sur ce deuxième prélèvement. La détection et quantification de l'ARN du VHC présente un intérêt dans le choix de prise en charge, le suivi du traitement et le suivi post-traitement de l'hépatite C (50).

La figure 14 est un résumé de l'évolution de la pathologie à la suite d'une contamination par le VHC. Cette évolution sera détaillée par la suite.

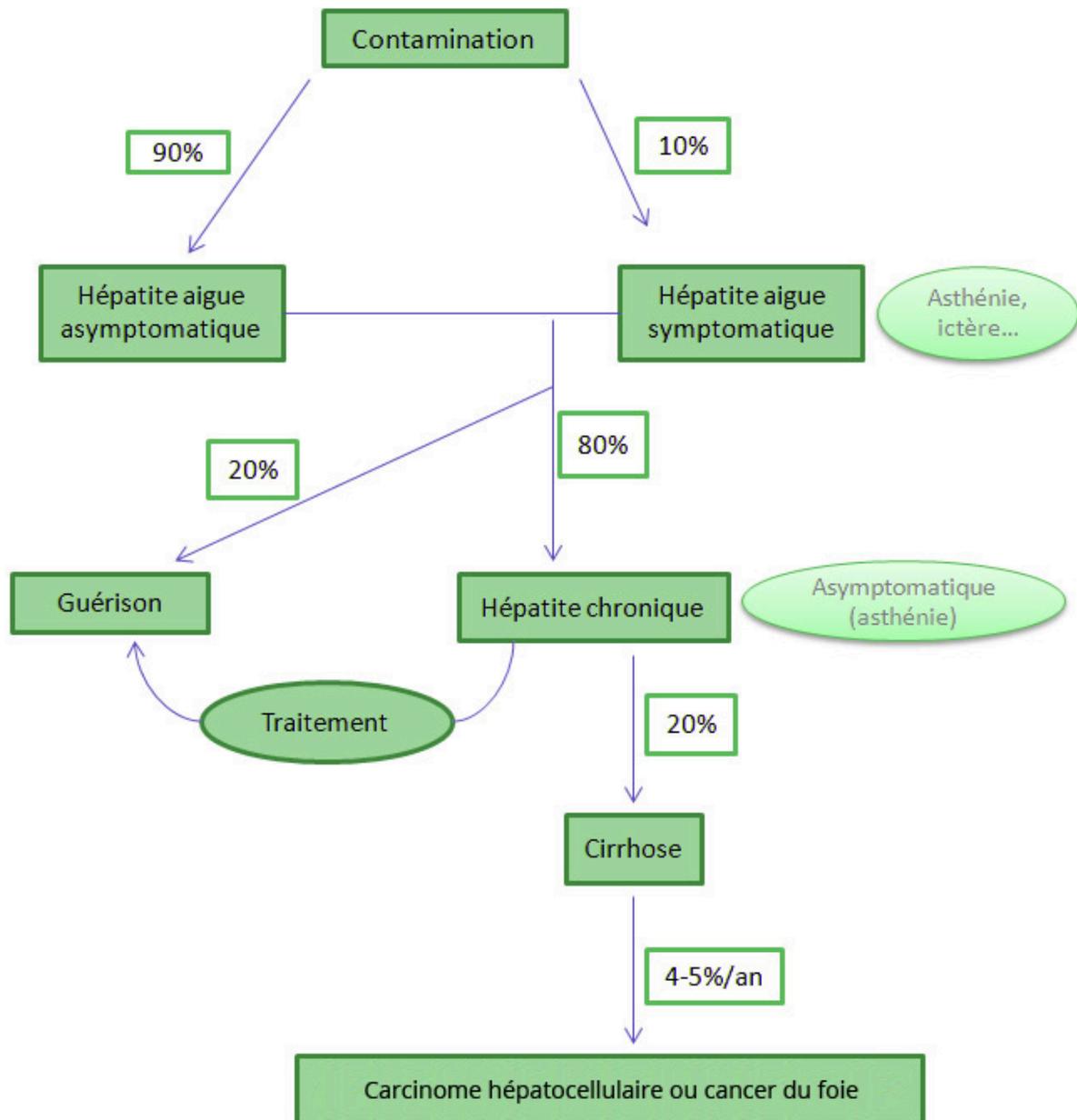


Figure 14 : Schéma d'évolution de l'hépatite C à la suite d'une contamination selon Hépatites Info Service (52)

a. Hépatite C aiguë

Après contact, l'incubation est habituellement de 15 à 180 jours (6). La phase aiguë est asymptomatique chez 90% des patients porteurs du virus de l'hépatite C. Les symptômes retrouvés ne sont pas spécifiques : fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit. Dans 10% des cas, un ictère est présent avec urines foncées et selles décolorées (53).

L'état signant une hépatite aiguë apparaît dans un délai d'un à six mois.

L'ARN du virus de l'hépatite C peut être mis en évidence dès la première semaine suivant la contamination car le virus se multiplie rapidement (Figure 15). A partir de la quatrième semaine suivant la contamination, les transaminases augmentent jusqu'à atteindre dix fois la valeur normale. A partir de la sixième semaine, le système immunitaire produit des anticorps anti-VHC pouvant être détecté par un test ELISA (53).

Dans 10 à 40% des cas, l'organisme détruit le virus, l'ARN viral devient indétectable. Le taux de transaminases revient à la normale autour de la dixième semaine d'infection et on note une baisse progressive des anticorps anti-VHC qui restent détectable pendant de nombreuses années. Toutefois, dans 50 à 80% des cas, l'infection passe à la chronicité car l'organisme ne parvient pas à éliminer complètement le virus (53).

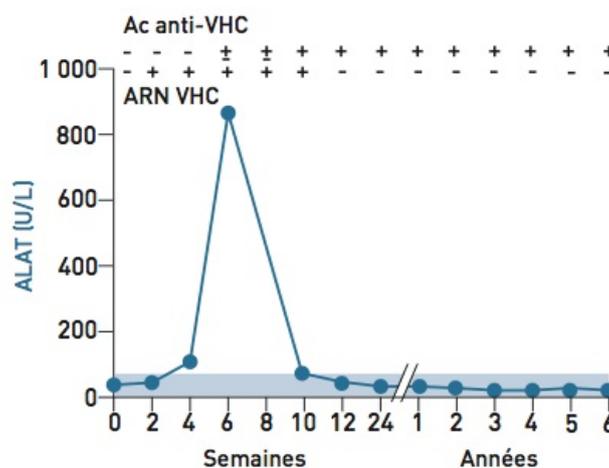


Figure 15 : Marqueurs biologiques d'une hépatite c aiguë qui va évoluer vers une guérison (INPES - 2007)

b. Hépatite C chronique

L'hépatite C chronique est à la fois une maladie virale par présence de l'ARN viral et une maladie hépatique par atteinte du foie. Cette affection silencieuse évolue sur plusieurs années chez les patients chroniques, ce qui fait que le diagnostic est bien souvent fortuit (53).

C'est au cours de cette phase, de durée variable en fonction des sujets, que des lésions hépatiques vont progressivement se développer se manifestant par une fibrose d'un stade « minime » à un stade « modéré » à « sévère », puis vient la cirrhose compensée puis décompensée et enfin l'hépatite C chronique peut amener à un carcinome hépatocellulaire (53).

L'agression du foie par le virus entraîne une inflammation chronique et une destruction tissulaire suite à un dépôt excessif de tissu collagène. Le foie rentre dans un processus de cicatrisation que l'on appelle la fibrose (53).

Les hépatocytes sont éliminés mais rapidement régénérés ce qui entraîne une cirrhose compensée dans 15 à 30% des cas sur une période de 20 ans (6). Cette étape est irréversible, le foie perd alors progressivement ses fonctions amenant des complications : insuffisance hépatocellulaire, ascite, hémorragie digestive, troubles neurologiques, c'est le signe de la décompensation de la cirrhose (53).

A la suite d'une cirrhose, l'évolution vers un CHC apparaît chez 3 à 10% des patients (54). Un dépistage du carcinome hépatocellulaire est réalisé tous les six mois ou de façon plus rapprochée en cas de facteurs de risque comme la consommation d'alcool, le sexe masculin, l'insuffisance hépatocellulaire, l'élévation de l'alpha-foeto-protéine et un âge supérieur à 50 ans (53).

En plus des atteintes hépatiques citées précédemment, de nombreuses manifestations extra-hépatiques sont rapportées dans l'histoire naturelle du VHC :

- On retrouve fréquemment la production de cryoglobulinémie mixte. Un quart de ces patients présentent un purpura, des arthralgies et une asthénie.
- On retrouve également des atteintes viscérales sur le système nerveux périphérique, sur la sphère rénale ou sur les vaisseaux de moyen calibre.
- On note la présence d'un syndrome sec buccal et/ou oculaire ainsi qu'une asthénie importante avec retentissement social et professionnel (53).

La persistance de l'ARN virale au-delà de 6 mois signe l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (Figure 16). Le système immunitaire produit des anticorps anti-VHC qui vont persister. L'ARN viral reste détectable bien que l'on note une négativation transitoire dans certains cas. Les transaminases peuvent fluctuer modérément et ce, pendant des années (53).

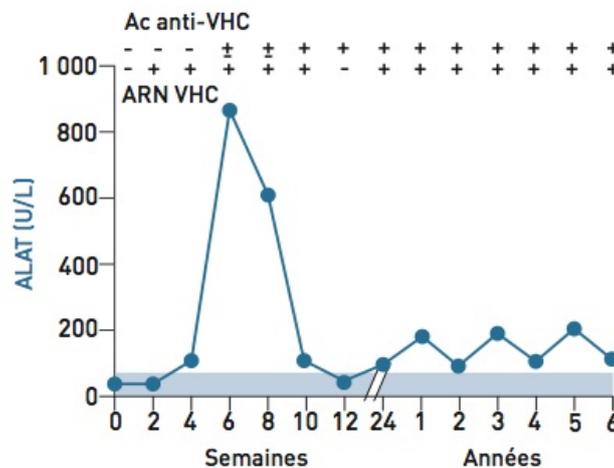


Figure 16 : Marqueurs biologiques d'une hépatite C aiguë qui va évoluer vers la chronicité (INPES – 2007)

c. Marqueurs biologiques

- Ac totaux anti-VHC : Les anticorps anti-VHC apparaissent en moyenne 70 jours après la contamination. Ils sont mis en évidence à la fois pour le dépistage et pour le diagnostic. Il est possible de détecter des anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capsid) et non structurales du virus (protéines NS3, NS4 et NS5) (48).
- ARN VHC : Il est détecté et quantifié par amplification en temps réel. Son dosage permet de mettre en évidence la présence du virus (48).
- Transaminases : Il en existe deux types : l'Alanine Aminotransférase (ALAT) qui est particulièrement présente dans le foie et l'Aspartate Aminotransférase (ASAT), particulièrement présente dans les muscles. Ce sont des enzymes dont l'activité sérique est augmentée au cours de lésions, principalement du foie, du cœur, des reins ou des muscles (48).

7) Prise en charge

a. Évolution du traitement

Le premier traitement contre le virus de l'hépatite C a été trouvé en 1986 par Jay Hoofnagle, avant même la découverte du VHC. A l'époque, il montre que l'interféron recombinant alpha permet d'obtenir 20% de réponse virologique prolongée. Mais plus tard, l'arrivée de la PCR permis de montrer que cette réponse était surévaluée. La réponse virologique prolongée n'était que de 6% pour un traitement de 6 mois et atteignait le palier de 16% après un an de traitement. Par la suite, Olle Reichard montrera l'efficacité de la ribavirine (55).

En 1999, le traitement de référence repose sur l'association interféron alpha et ribavirine. Cette bithérapie augmentant la réponse virologique prolongée à 42%. Ensuite, le remplacement de l'interféron standard par de l'interféron pégylé (IFN-PEG) a permis d'accroître encore l'efficacité du traitement avec un taux de réponse virologique de l'ordre de 55%. L'administration du traitement ne se fait plus qu'une fois par semaine contre trois avec l'interféron standard. Le génotypage du virus est alors nécessaire pour déterminer la durée de traitement, variant de 24 à 48 semaines (55).

Depuis 2014, une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a vu le jour, comprenant les inhibiteurs de protéase NS3A/4A, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de la protéine NS5B. Ces nouveaux traitements ont une efficacité comprise entre 95 et 100%. Grâce à leur grande efficacité et leur très bonne tolérance, le champ de patients traités a pu être élargi. L'OMS a fixé un objectif d'ici à 2030 qui consiste à traiter 80% des personnes atteintes de l'hépatite C dans le monde (56).

A ce jour, le principal frein au développement de ces traitements reste le coût, très élevé même si celui-ci a pu diminuer. En effet, la spécialité MAVIRET est vendue au prix de 12395,60€ la boîte de 84 comprimés et EPCLUSA est vendue au prix de 8311,60€ la boîte de 28 comprimés, leur conditionnement correspondant à un mois de traitement. En France, le traitement de l'hépatite C est complètement pris en charge mais ce n'est pas le cas de tous les pays (56–58).

b. Bilan initial

Un bilan initial sera réalisé afin de déterminer si une prise en charge simplifiée des patients ayant une hépatite C est possible :

- Pour cela, il est recommandé de faire une recherche des manifestations extra-hépatiques en cas de symptômes (50).
- La recherche d'une co-infection par le VHB et/ou le VIH sera également effectuée, car il existe un risque de réactivation du VHB au cours du traitement du VHC. D'après des études publiées au début des années 2000, le SIGN (pour Scottish Intercollegiate Guidelines Network) montre que les patients porteurs à la fois du VIH et du VHC seraient plus rapidement atteints d'une cirrhose et auraient une augmentation du taux de progression vers une maladie hépatique terminale comparé aux patients infectés par le VHC seul. Chez les patients co-infectés par le VIH, la maladie hépatique serait plus sévère. En revanche, d'après une étude française récente, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire ni de décompensation hépatique chez les patients co-infectés par ces deux virus par rapport à ceux infectés par le VHC seul (50).

Si le résultat du dépistage pour le VHB ou le VIH est positif, le patient est orienté vers un médecin spécialiste de l'infection. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée si le patient infecté par le VHC n'est pas protégé (50).

- L'OMS recommande une évaluation de la consommation d'alcool chez les patients infectés par le VHC. D'après le SIGN, la consommation d'alcool, même modérée, chez un patient ayant une hépatite C chronique entraîne une atteinte hépatique plus sévère et accélère la progression de la maladie (50).
- L'AFEF recommande de rechercher systématiquement une obésité et un diabète. En effet, l'obésité accélère la progression de l'hépatite et augmente le risque de carcinome hépatocellulaire. Quant au diabète, l'infection par le VHC est associée à une augmentation de l'incidence de l'insulinorésistance et du diabète sucré (50).
- Enfin, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale chez les patients atteints d'hépatite C chronique. En cas d'insuffisance rénale, le patient est orienté vers un spécialiste pour la prise en charge concomitante de l'hépatite et de la maladie rénale (50).

c. Évaluation de la sévérité de l'infection

L'infection par le VHC peut évoluer vers une maladie hépatique sévère avec risque de cirrhose et de ses complications : hypertension portale, carcinome hépatocellulaire. Deux critères majeurs permettent d'évaluer la sévérité de l'atteinte : l'activité (intensité de l'inflammation et de la nécrose) et l'évolutivité (la fibrose) (50,53).

Pour évaluer la sévérité de l'infection, la HAS recommande l'utilisation de tests non invasifs en première intention lors d'une hépatite C chronique sans comorbidité et non traitée : mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan ou test sanguin (Fibrotest, Fibromètre, Hépascore). En deuxième intention, un second test non invasif sera réalisé et/ou une ponction biopsie hépatique (50,53).

Selon l'AFEF, le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants :

- Fibroscan < 10kPa
- Ou Fibrotest $\leq 0,58$
- Ou Fibromètre $\leq 0,786$

Dans ce cas, un parcours simplifié peut débuter. En cas de suspicion de maladie hépatique sévère, il faut envoyer le patient dans un parcours de soin spécialisé (50).

d. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Le programme d'éducation thérapeutique de l'hépatite C chronique aborde les points suivants :

- Les thérapeutiques disponibles, l'importance de l'observance thérapeutique, les effets indésirables possibles du traitement
- La prévention et la prise en charge des comorbidités et des addictions
- L'existence d'associations de patients et d'utilisateurs du système de santé comme SOS Hépatites (50).

e. Traitement

L'objectif du traitement est de réduire la mortalité et d'éviter la progression de la maladie vers le carcinome hépatocellulaire en rendant l'ARN du VHC indétectable dans le plasma, 12 semaines au moins après la fin du traitement (50). L'éradication virale suite à la prise d'un traitement permet de réduire d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un carcinome hépatocellulaire (53).

L'hépatite C aiguë passe la plupart du temps inaperçue du fait de ses symptômes non spécifiques. Si elle est diagnostiquée, un traitement antiviral peut être prescrit compte tenu :

- Du fort taux de chronicité de l'hépatite C aiguë
- Du risque élevé de transmission du VHC
- De la très grande efficacité et très bonne tolérance des médicaments antiviraux à action directe (AAD) contre le VHC (59).

L'OMS recommande de traiter par AAD tous les patients âgés de plus de 12 ans (sauf femmes enceintes), ayant une infection par VHC, quel que soit le stade de la maladie. Les molécules les plus récentes étant pangénotypiques (actives sur tous les génotypes), le génotype viral ne sera pas recherché d'emblée chez les patients ne recevant pas encore de traitement ou déjà sous traitement mais sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (50).

Trois groupes d'antiviraux à action directe sont disponibles pour le traitement du virus de l'hépatite C (les molécules existantes sont retrouvées sur la figure 17) :

- Les inhibiteurs de protéase NS3/4A, « -prévir » : ils se fixent sur le site actif sérine de la protéine NS3, ce qui bloque le clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC essentiel à la réplication virale. Sont retrouvés dans ce groupe :
 - Siméprévir
 - Paritaprévir
 - Grazoprévir
 - Glécaprévir
 - Voxilaprévir (60)

- Les inhibiteurs de la NS5A, « -asvir » : Ils bloquent la réplication et inhibent l'assemblage des particules virales, permettant ainsi une rapide décroissance de la réplication virale dès les premiers jours de traitement. Les molécules concernées sont les suivantes :
 - Daclatasvir
 - Lédispavir
 - Ombitasvir
 - Elbasvir
 - Velpatasvir
 - Pibrentasvir (60)

- Les inhibiteurs de la NS5B, « -buvir » : Ils inhibent l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir et le dasabuvir font partie de ce groupe, mais seul le sofosbuvir est recommandé car il peut être utilisé sur tous les génotypes du VHC contrairement au dasabuvir qui ne peut être utilisé qu'en présence du génotype 1. C'est une prodrogue d'un nucléotide qui une fois dans la cellule va subir une métabolisation pour former un analogue de l'uridine triphosphate actif pharmacologiquement. Cet analogue est incorporé dans l'ARN viral via la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne, conduisant à un arrêt de la synthèse de la chaîne d'ARN viral (60,61).

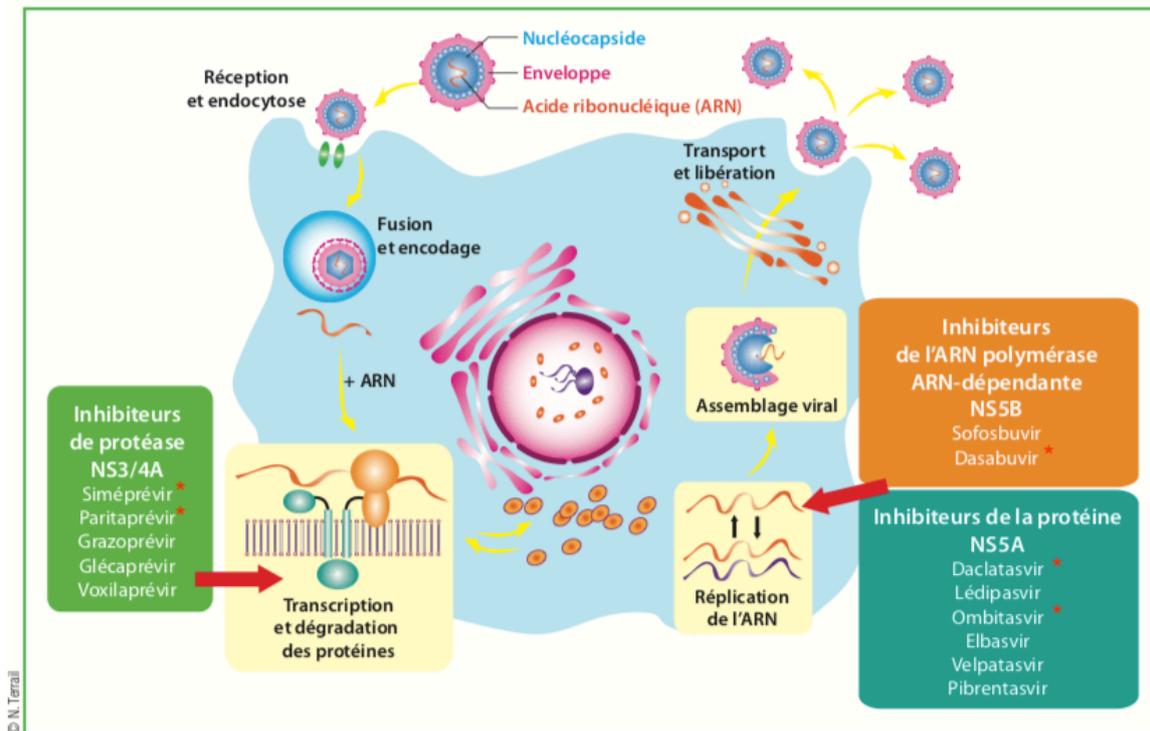


Figure 17 : Cibles thérapeutiques du virus de l'hépatite C (60)

* : arrêt de commercialisation de ces spécialités dû à une diminution du besoin médical de ces spécialités. En effet, le Dasabuvir n'était efficace que sur le virus de l'hépatite C de génotype 1, le Daclatasvir n'était lui efficace que sur le génotype 3. Quant au Paritavir, au Siméprévir et à l'Ombitasvir, ils n'étaient efficaces que sur le VHC de génotype 1 et 4 (61,62).

A la suite du bilan initial, il sera défini si le patient peut avoir recours à une prise en charge s'inscrivant dans un parcours de soins simplifié ou spécialisé. Ainsi, la prise en charge simplifiée des patients atteints d'hépatite C chronique est possible en l'absence de :

- Co-infection VHB et/ou VIH
- Insuffisance rénale sévère
- Comorbidités non contrôlées
- Maladie hépatique sévère
- Traitement antiviral anti-VHC antérieur (50)

Deux associations de médicaments antiviraux sont recommandés dans le cadre d'un parcours de soins simplifié :

- Sofosbuvir/Velpatasvir pendant une durée de 12 semaines
- Glécaprévir/Pibrentasvir pendant une durée de 8 à 12 semaines (50)

a) Sofosbuvir/Velpatasvir

L'association Sofosbuvir/Velpatasvir dont le nom commercial est EPCLUSA 400 mg /100 mg[®] est sorti sur le marché en 2016. Elle offre une efficacité virologique pangénotypique supérieure à 90% avec une durée de traitement de 12 semaines avec ou sans cirrhose (50). Le traitement sera pris à raison d'un comprimé une fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des céphalées, fatigue et nausées. Ces événements ont été retrouvés à une fréquence similaire chez les patients sous placebo lors des études cliniques de phase 3 et seulement 0,2% des patients ont définitivement arrêté le traitement (58). Un risque important de développer une résistance en cas d'échec du traitement existe, c'est pourquoi il est nécessaire de rappeler au patient l'importance de l'observance.

Au cours du traitement, l'automédication par le patient doit être suivie pour éviter une perte d'efficacité du traitement. En effet, de nombreuses interactions médicamenteuses existent, notamment avec les inducteurs modérés de la P-gp, des cytochromes CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4, avec les inhibiteurs des pompes à protons, avec la rosuvastatine, la digoxine, le ténofovir, le disoproxil et le fumarate (50).

b) Glécaprévir/Pibrentasvir

L'association Glécaprévir/Pibrentasvir dont le nom commercial est MAVIRET 100 mg /40 mg[®] est sorti sur le marché en 2017. Tout comme EPCLUSA[®], la spécialité MAVIRET[®] offre une efficacité virologique pangénotypique de plus de 90%. La durée du traitement varie entre 8 et 12 semaines, selon que le patient présente une cirrhose compensée ou non (50). Le traitement sera pris à raison de trois comprimés par jour en une seule prise, au cours d'un repas, pour que le patient puisse recevoir 300 mg de glécaprévir et 120 mg de pibrentasvir (57).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées et la fatigue. Dans de rares cas (moins de 0,1%), un accident ischémique transitoire a été retrouvé. 0,1% des patients ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables (57). Un risque important de développer une résistance en cas d'échec du traitement existe, c'est pourquoi il est nécessaire de rappeler au patient l'importance de l'observance.

Comme pour l'EPCLUSA[®], il existe de nombreuses interactions médicamenteuses qui nécessitent de suivre le patient tout au long du traitement pour éviter une automédication. On note des contre-indications avec les inhibiteurs puissants de la CATP1B1, la CATP1B3, avec les inducteurs de la P-gp/CYP3A, avec les substrats sensibles de la P-gp, de la CATP1B1 et CATP1B3 (lovastatine, pravastatine, rosuvastatine) (50).

Depuis le 20 Mai 2019, les spécialités EPCLUSA[®] et MAVIRET[®] peuvent être prescrites par tous médecins, et notamment les généralistes, pour faciliter le parcours de soins chez les patients ayant des formes non compliquées d'hépatite C et sans comorbidités. Il s'agit d'une des mesures importantes du plan priorité prévention 2018-2022. Cette mesure rend possible la prise en charge en ambulatoire des patients infectés par le VHC dans le cadre du parcours de soin simplifié (63).

Dans le cadre d'une prise en charge s'inscrivant dans un parcours spécialisé, l'utilisation de MAVIRET[®] ou EPCLUSA[®] reste possible. D'autres associations d'AAD sont aussi envisageables comme :

- Sofosbuvir/Ledispavir (HARVONI[®]) : pendant 8 semaines
- Grazoprevir/Elbasvir (ZEPATIER[®]) : pendant 12 semaines
- Sofosbuvir/Elbasvir/Voxilaprévir (VOSEVI[®]) +/- ribavirine : pendant 12 à 24 semaines (64)

f. Suivi après traitement

Douze semaines après l'arrêt du traitement, un dosage de l'ARN du VHC dans le sang est réalisé pour vérifier le contrôle de la guérison.

Selon les recommandations de l'AFEF publiées en 2018, la guérison de l'hépatite C correspond à :

- L'ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement
- Une guérison clinique par disparition des symptômes (généraux et extra-hépatiques)
- Une guérison hépatique avec régression de la fibrose et de la cirrhose
- La prévention primaire et secondaire des complications de la cirrhose
- La diminution des complications extra-hépatiques
- La diminution de la contamination (65)

L'AFEF recommande que les patients qui ont une réponse virologique soutenue (c'est-à-dire une suppression durable de la charge virale) et une fonction hépatique normale, sans cirrhose ou ceux qui n'ont pas de fibrose avancée, soient suivis sur le plan médical comme des individus n'ayant jamais eu d'infection par le VHC (50).

De plus, toujours selon l'AFEF, les patients ayant une réponse virologique soutenue, sans maladie hépatique sévère et sans comorbidité hépatique ne nécessitent plus de surveillance particulière (50).

En revanche, les patients ayant des comorbidités hépatiques (co-infection VHB, consommation d'alcool, syndrome métabolique), doivent avoir un suivi régulier (50).

La poursuite de comportements à risque après traitement (usagers de drogues injectables, comportements sexuels à risque) peut mener à une éventuelle réinfection. Un dosage régulier de l'ARN du VHC est recommandé chez ces patients (50).

8) Perspective d'un vaccin

Aucun vaccin contre le virus de l'hépatite C n'est disponible à ce jour.

En effet, le virus persiste en raison de sa capacité d'échappement à l'immunité humorale et cellulaire. Sa très grande variabilité génétique tant au niveau des différentes souches que chez un même individu au cours de l'évolution de l'infection, obligerait à concevoir un vaccin multivalent. Des recherches sur un vaccin tourné vers les protéines d'enveloppe E1 et E2 semblait prometteur mais le fait qu'elles soient retenues dans les compartiments intracellulaires par leur domaine transmembranaire n'a pas permis au vaccin d'aboutir (66).

Un vaccin expérimental est actuellement à l'étude au CHU de Tours. Ce prototype de vaccin bivalent (contre le virus de l'hépatite C et B) a donné de premiers résultats encourageants. Un brevet a d'ailleurs pu être déposé par le Professeur Philippe Roingard et son équipe en copropriété avec l'université de Tours, l'Inserm et le CHRU de Tours. Ce vaccin regrouperait des particules vaccinales des trois génotypes les plus répandus dans le monde, permettant ainsi de protéger la population vaccinée contre plusieurs génotypes du virus (67).

9) Prévention

Face à l'absence de vaccin contre le virus de l'hépatite C, les différents moyens de lutte contre la propagation du virus reposent sur des moyens de prévention :

- Réduction du risque d'exposition chez les usagers de drogues par mise à disposition de matériel d'injection stérile, accompagnement et éducation aux risques liés à l'injection, salles de consommation à moindre risque, accès aux traitements de substitution aux opiacés
- Respect des précautions de désinfection et d'asepsie lors de la réalisation de tatouages, piercing ou de soins médicaux.
- Dépistage de l'hépatite C sur chaque don de sang et d'organe (49)

V. Test rapide d'orientation diagnostique

1) Généralités

Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* qualitatif ou semi-quantitatif, utilisés afin d'obtenir une orientation diagnostique d'une pathologie. Il s'agit de tests unitaires, à lecture directe, fournissant un résultat en moins de 30 minutes. Ils ne permettent pas de poser un diagnostic, c'est pourquoi un test positif devra être confirmé par un examen de biologie médicale (68). Le TROD pourra être réalisé après avoir informé le patient des avantages et limites du test et après avoir recueilli son consentement libre et éclairé.

Les tests pouvant être utilisés en France doivent porter le marquage CE pour « Conformité Européenne » (69).

A l'heure actuelle, seuls 5 TROD sont réalisables à l'officine :

- Le test capillaire d'évaluation de la glycémie, pouvant orienter vers un possible diabète
- Le TROD oropharyngé de dépistage des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A pouvant relever d'une antibiothérapie,
- Le TROD oropharyngé de la grippe, permettant l'orientation diagnostique en faveur d'une grippe (70).

Depuis cette année, des TROD en lien avec la pandémie actuelle due au coronavirus ont vu le jour :

- Les TROD sérologiques sur prélèvement capillaire, sont autorisés depuis le 10 juillet 2020. Ces tests mettent en évidence les anticorps (Immunoglobuline M et Immunoglobuline G) dirigés contre le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).
- Les TROD antigéniques sur prélèvement nasopharyngé, autorisés depuis le 17 octobre 2020. Ces tests sont utilisés pour mettre en évidence une protéine du virus et ainsi détecter une infection en cours (71,72).

2) Objectifs

Les TROD ne sont pas voués à remplacer les tests de dépistage biologique classiques mais permettent une diversification de l'offre de dépistage. Leur facilité d'usage permet une utilisation « hors les murs » pour dépister les populations les plus éloignées des stratégies traditionnelles de dépistage ou de celles qui n'y ont pas recours (46).

Ils permettent aux populations les plus exposés au risque de transmission des virus de l'hépatite B et C ou les plus isolées du système de soins :

- Un accès facilité et répété à la connaissance de leur statut sérologique
- D'adapter les stratégies de prévention en permettant à chacun de connaître son statut sérologique ainsi que celui de ses partenaires ou de ses proches
- Un accompagnement des personnes dont le test serait positif dans une démarche de soins (44).

3) Principe

La plupart des tests rapides d'orientation diagnostique font appel à l'immunochromatographie. Ils se présentent sous forme de cassette en plastique contenant une membrane en nitrocellulose (Figure 18). L'échantillon à tester est à déposer, selon un volume défini par le fabricant, dans une alvéole à l'extrémité du dispositif. Quelques gouttes d'une solution tampon sont ajoutées dans une autre alvéole. La solution tampon va migrer le long de la membrane de nitrocellulose, emportant l'échantillon à tester. Si l'antigène recherché est présent, il se lie avec un anticorps, marqué à l'or colloïdal dans la plupart des cas (Figure 19). Ces complexes antigènes-anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par des anticorps de capture fixés sur la membrane au niveau de la fenêtre « T » pour test. En cas d'apparition d'une ligne colorée, le résultat est positif. Une ligne colorée doit également apparaître au niveau de la fenêtre « C » pour contrôle, afin de garantir que les résultats sont exploitables. Si aucune bande n'apparaît dans la fenêtre « C », le test n'a pas fonctionné, on dit alors qu'il n'est pas valide (73).

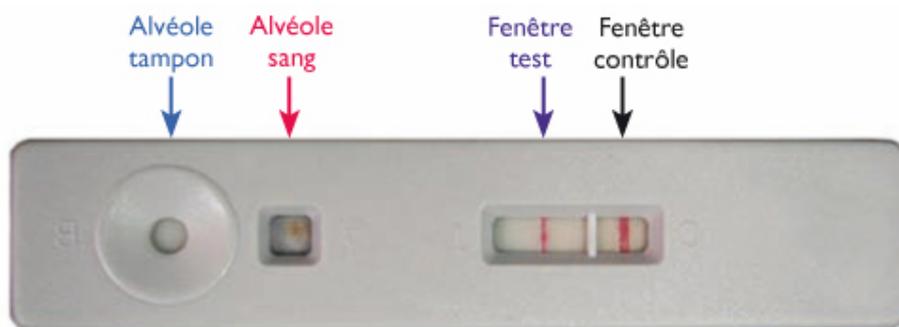


Figure 18 : Cassette de réalisation d'un TROD (73)

Sur cet exemple, la membrane de nitrocellulose est visible à travers les fenêtres de la cassette. Dans l'alvéole tampon seront déposées quelques gouttes de solution tampon, le nombre dépend du protocole défini par le laboratoire commercialisant le test. Dans l'alvéole suivante notée « sang », l'échantillon de sang prélevé sera déposé. Puis par migration, une barre rouge doit apparaître dans la fenêtre « contrôle » pour témoigner de la validité du test et une barre rouge apparaît dans la fenêtre « test » en cas de résultat positif, comme c'est le cas dans cet exemple (73).

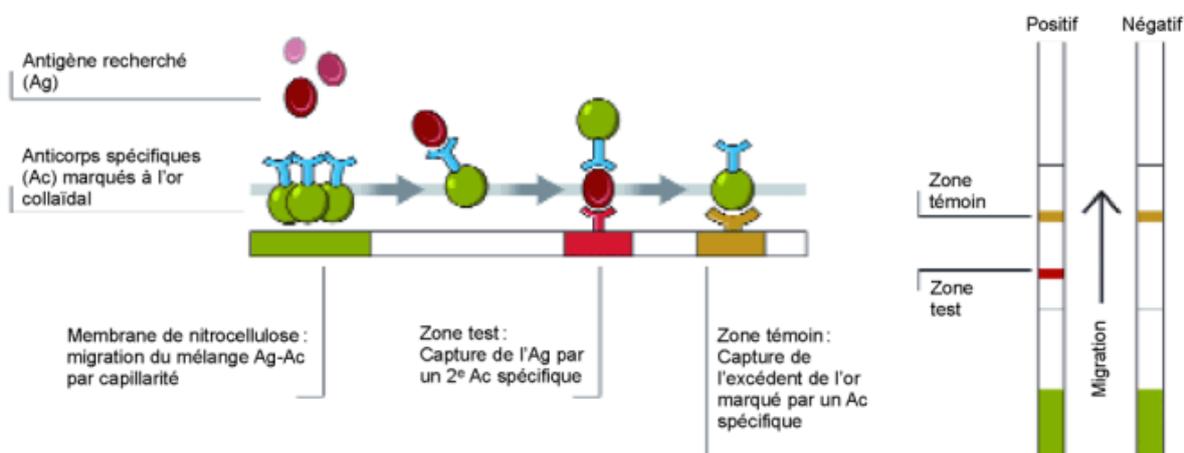


Figure 19 : Principe de l'immunochromatographie (74)

Des anticorps spécifiques (Ac) marqués à l'or colloïdal sont déposés sur la membrane de nitrocellulose. Si l'échantillon de sang déposé sur la membrane contient l'antigène recherché (Ag), une liaison se fait entre les deux. Ce mélange Ag-Ac migre par capillarité jusqu'à rencontrer un deuxième anticorps spécifique situé dans la zone « test », l'antigène recherché se lie avec cet anticorps. L'excédent d'or colloïdal marqué par un anticorps spécifique continue de migrer jusqu'à la zone « témoin » où il se liera avec un autre anticorps anti-anticorps (74).

4) Structures et personnes habilitées

Le TROD de dépistage des hépatites B et C peut être réalisé par un professionnel de santé ou par un personnel salarié ou bénévole, après une formation adaptée. Ainsi les associations et les structures médico-sociales impliquées dans la prévention sanitaire ou la réduction des risques et des dommages associés à la consommation de substances psychoactives peuvent réaliser des TROD (69).

Les personnes habilitées à réaliser les TROD sont les professionnels de santé :

- Les médecins exerçant en cabinet libéral
- Les médecins, biologistes médicaux, sages-femmes exerçant dans un établissement ou dans un service de santé
- Les infirmiers ou techniciens de laboratoire des établissements ou services de santé sous la responsabilité d'un médecin et d'un biologiste (5).

Sont aussi concernés les professionnels réalisant des dépistages dans un cadre communautaire :

- Les médecins, biologistes médicaux, sages-femmes ou infirmiers intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée dans la prévention sanitaire
- Les salariés ou bénévoles, non professionnels de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative, à condition qu'ils aient préalablement suivi une formation à l'utilisation des TROD (5).

La réalisation des TROD peut être envisagée dans des cabinets de médecine générale, dans des établissements ou services de santé comme l'UCSA (Unité de Consultations et de Soins Ambulatoires), dans des structures traditionnelles d'offre de dépistage comme les CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostique) ou dans des structures associatives et médicosociales (69).

Pour les structures médico-sociales, une autorisation complémentaire doit être demandée auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) à laquelle elles sont rattachées. Cette autorisation est valable dans la limite de la durée de l'autorisation de l'établissement. Une liste déclarant le nombre et la qualité des personnes qui réalisent les tests doit être adressée à l'ARS (69).

Ces structures médico-sociales regroupent :

- Les CSAPA pour Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- Les CAARUD pour Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogue
- Les ACT pour Appartements de Coordination Thérapeutique
- Les PASS pour Permanences d'Accès aux Soins de Santé. Ces structures sont à destination des personnes en situation précaire (69).

Pour les structures associatives, une convention d'habilitation est établie entre l'ARS de rattachement et le responsable de la structure associative pour une durée de cinq ans. A la date de rédaction de la convention, l'association dispose d'un délai d'un an pour mettre en place l'offre de dépistage par les TROD (69).

5) Population cible

Deux catégories de populations susceptibles de bénéficier prioritairement des TROD VHC et VHB sont définies par la HAS :

- Les personnes à risque qui vivent loin des structures d'accès communs comme les usagers de drogue les plus marginaux ou les personnes originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC.
- Les personnes à risque fréquentant les structures d'accès aux soins et chez qui les avantages des TROD arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage immédiat tels que les usagers de drogue suivis dans des programmes de traitement substitutif des opiacés, les personnes détenues ou les personnes vivant avec le VIH (5,75).

6) Avantages et inconvénients de ces tests

Les TROD utilisés pour dépister les hépatites B et C présentent de nombreux avantages :

- Ils ne nécessitent pas de matériel spécifique, coûteux et volumineux. Ceci permet leur utilisation en dehors des structures de soins habituelles et au plus près des patients.
- Les résultats sont rapidement obtenus, l'orientation diagnostique peut ainsi être annoncé au patient au cours du même rendez-vous. Il n'y a pas de patients perdus de vue entre la réalisation du test et l'annonce du résultat.
- Le temps d'attente entre la réalisation du test et l'obtention du résultat permet de délivrer des informations au patient, notamment sur la prévention de la transmission des hépatites.
- La plupart des tests sont réalisés à partir d'un prélèvement capillaire, augmentant ainsi l'acceptabilité auprès des patients par rapport à un prélèvement sanguin en laboratoire.
- On augmente le nombre de personnes dépistées en allant au plus près des patients, notamment les plus marginalisés, via des structures délocalisées.
- Certains tests nécessitent un prélèvement de liquide cravicaire, ce qui diminue le risque d'accident d'exposition au sang pour la personne réalisant le test (68).

Inconvénients :

- Les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) sont légèrement inférieures à celles des tests immuno-enzymatiques de référence.
 - Un résultat positif ne permet pas de poser le diagnostic d'hépatite et doit être confirmé en laboratoire.
 - Un résultat négatif n'exclut pas la présence de l'agent pathogène : variabilité interindividuelle, précocité de la réalisation. Le dépistage n'est fiable que 3 mois après la dernière prise de risque.
- Les tests actuels ne permettent pas de diagnostiquer une infection aiguë, d'une ancienne guérie ou d'une infection chronique.
- Les modalités de traçabilité et d'archivage des résultats, non informatisés, peuvent poser des problèmes (68).

7) Procédure d'assurance qualité

L'arrêté du 1^{er} août 2016 déterminant « la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques » définit la nécessité de rédiger une procédure d'assurance qualité par le professionnel réalisant les tests. Cette procédure doit contenir une fiche d'informations générales sur le test réalisé ainsi que son utilisation, et les modalités de traçabilité de l'utilisation de chaque test pour chaque patient (76).

La fiche comporte :

- La formation réalisée pour pratiquer le test
- Les modalités de respect des recommandations du fabricant du test
- Les modalités d'annonce du résultat au patient tout en garantissant la confidentialité
- Les modalités de la prise en charge du patient en cas de positivité du test
- Les modalités d'élimination des Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI) (76)

Les résultats obtenus lors des tests réalisés doivent être inscrits dans le dossier de chaque patient et contiennent les informations suivantes :

- Le résultat du test avec les unités utilisées
- Les informations concernant le dispositif médical de diagnostic in vitro utilisé
- Le numéro de lot du test
- La date et l'heure de réalisation
- L'identification du professionnel de santé ayant réalisé le test (76)

8) Conduite à tenir à la suite des résultats

A l'obtention du résultat du test, il est nécessaire d'accompagner le patient et de l'informer de la signification du résultat.

En cas de TROD positif, le patient est orienté vers un médecin, un établissement de santé ou un service de santé pour réaliser un test de confirmation en laboratoire de biologie médicale. Il sera par ailleurs informé des moyens permettant ce diagnostic (69).

Dans le cas du VHC, un test positif ne signifie pas forcément qu'une infection est en cours. En effet, les anticorps anti-VHC persistent après guérison. Il est d'autant plus important dans ce cas d'insister sur le fait qu'un test en laboratoire est indispensable à la fois pour confirmer ce résultat et également pour faire une recherche de la charge virale (69).

En cas de TROD négatif, le patient est informé des limites du test et de la possibilité de réaliser un examen de biologie médicale pour confirmer le résultat, s'il existe un risque récent de transmission du virus. De plus, un rappel sur les modalités de transmission des virus peut être fait afin d'éviter toute contamination ultérieure (69).

9) Circuit d'élimination

L'utilisation des TROD donne des Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI). Ces déchets doivent être jetés dans un circuit d'élimination particulier, géré par un éco-organisme national agréé par l'état français DASTRI. Ils sont collectés dans des boites en plastique de couleur caractéristique jaune au couvercle vert, de différents formats (Figure 20) (77).



Figure 20 : Illustration d'une boite de collecte des DASRI (77)

Les produits pouvant être déposés dans ces boites regroupent tout ce qui est piquant, tranchant, coupant, à savoir :

- Les lancettes
- Les aiguilles seules ou à stylo
- Les micro-perfuseurs
- Les sets de transfert, adaptateur flacon, aiguilles de transfert
- Les cathéters
- Les stylos avec aiguille sertie ou aiguille rétractable
- Les seringues avec aiguille solidaire
- Les autopiqueurs
- Les applicateurs de capteurs type freestyle (77)

Une fois les boites pleines, elles sont déposées dans un carton (Figure 21) qui sera récupéré par le prestataire de collecte de l'éco-organisme DASTRI. Ces déchets seront par la suite incinérés ou prétraités avant d'être éliminés par le circuit normal des déchets ménagers (77).



Figure 21 : Illustration d'un carton de collecte des boîtes à aiguilles (77)

10) Test rapide d'orientation diagnostique du virus de l'hépatite B

En Juillet 2016, la HAS a publié des recommandations quant à l'utilisation des TROD dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. Compte tenu du fait que 55% des personnes atteintes d'hépatite B en France ignoreraient qu'elles sont infectées, la HAS mentionne que les TROD VHB pourraient être utilisés comme un outil de dépistage complémentaire au dépistage biologique classique (75,78).

Elle rappelle que ce type de dépistage est l'occasion de sensibiliser les patients aux modes de contamination et de l'intérêt crucial de la vaccination pour éradiquer le virus de l'hépatite B au cours des prochaines années (75).

Compte tenu des similitudes de facteurs de risque de contamination, la HAS préconise de réaliser le TROD VHB en association aux TROD VIH et VHC (75).

Enfin, la HAS émet un avis favorable à l'utilisation des TROD VHB et VHC par les pharmaciens d'officine dès lors qu'ils sont volontaires et impliqués dans des réseaux de soins (75).

Tableau III : Tests rapides d'orientation diagnostique du virus de l'hépatite B dirigés contre l'antigène HBs, ayant obtenu le marquage CE d'après (75)

Nom du test	Fabricant / Distributeur	Principe	Délai de lecture des résultats (en minutes)
Vikia HBs Ag	Biomerieux, France / Biomerieux France	Immuno-chromatographie à flux latéral	15-30 (<60 minutes)
DRW-HBs Ag V2.0 assay	Diagnostics for the Real World, USA / Oxoid-Thermo-Fisher	Immuno-chromatographie à flux latéral	30 (<35 minutes)
Toyo HBs Ag test	Turklab, Turquie / Nephrotek, France	Immuno-chromatographie à flux latéral	5 - 15
First response HBs Ag	Premier Medical Corporation Ltd, Inde / Nephrotek, France	Immuno-chromatographie à flux latéral	20 (<30 minutes)

Ces quatre tests permettent la détection de l'antigène de surface HBs. Le laboratoire Turklab produit aussi un autre test détectant les anticorps anti-HBs : Toyo Ac anti-HBs (HBsAb) RAPID TEST. Le test DRW-HBs Ag V2.0 assay ne pourrait être réalisé à l'officine car il ne peut être réalisé sur sang total (75).

a. Vikia HBs Ag

Vikia HBs Ag est le premier test rapide d'orientation diagnostique marqué CE pour le dépistage de l'hépatite B. Il était commercialisé par le laboratoire BioMérieux, mais ne l'est plus en France à ce jour. C'est un test utilisant la méthode d'immunochromatographie qui permet la détection qualitative de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) suite à un prélèvement de sérum, plasma ou sang total. Le résultat est obtenu au bout de 30 minutes, mais il n'est plus interprétable au-delà de 60 minutes (79).

Selon un essai clinique multicentrique, la sensibilité et spécificité du test sont respectivement de 99,05% et 99,80% sur plasma ou sérum (Figure 22). Sur un échantillon de sang total, la sensibilité était légèrement inférieure, 98,92% et la spécificité de 99,79% (80).

	SPECIFICITE	SENSIBILITE
<i>Plasma ou Sérum</i>	99,80% (1528 échantillons négatifs)	99,05% (422 échantillons positifs)
<i>Sang total</i>	99,79% (1428 échantillons négatifs)	98,92% (372 échantillons positifs)

Figure 22 : Performances du test VIKIA HBs Ag (79)

b. Toyo VHB

Le laboratoire Nephrotek se distingue de ses concurrents car il commercialise à la fois un test de détection de l'antigène HBs, mais également un test de détection de l'anticorps anti-HBs. Ces deux tests utilisent la technique par immunochromatographie et permettent un dosage qualitatif de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBs (Annexes 1 et 2). Ils sont réalisables sur sang total capillaire, sang veineux, sérum ou plasma (81).

Le laboratoire annonce des valeurs de sensibilité et spécificité de 100% pour ces deux tests mais aucune étude indépendante des fabricants n'a été réalisé (75).

A la différence d'autres TROD, pour ceux commercialisés par le laboratoire Nephrotek, le réactif sera ajouté dans le même puits que celui contenant l'échantillon sanguin. Le reste de la manipulation est similaire aux autres TROD sur le marché (Figure 23) (81).

Pour le test TOYO HBsAg, le réactif utilisé correspond à des anticorps monoclonaux anti-HBs, des anticorps IgG polyclonaux de chèvre anti-souris et des anticorps monoclonaux anti-HBs conjugués avec des particules de couleur (81).

TROD hépatite B
NOUVELLE GÉNÉRATION
Volume de sang réduit
+ 1 goutte de diluant

TROD* TOYO

HBsAg / anti-HBs
Conseils pour le prélèvement de sang
au bout du doigt

Prélèvement facilité
par le lavage préalable
des mains à l'eau chaude

Prélèvement



1 Identifier le test TOYO HBsAg ou anti-HBs puis désinfecter le doigt (en évitant la pince)



2 Piquer le doigt propre avec l'autopiqueur fourni



3 Former une grosse goutte de sang suspendue



4 Recueillir la goutte de sang suspendue en approchant la pipette **horizontalement** de la goutte (ne pas appuyer sur la poire de la pipette)



5 Répéter les opérations 3 et 4 jusqu'à ce que le sang ait atteint le trait noir de la pipette

Réalisation du test



1 Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans la zone de dépôt



2 Délivrer une goutte de diluant dans la zone de dépôt



3 lire après **15 MIN**
(ne pas lire après 20 minutes)



Laboratoires NEPHROTEK
Faire Plus Pour La Santé

43, rue de Bellevue - 92100 Boulogne-Billancourt - France
Tél. : 01 46 00 40 40 - Fax : 01 46 00 40 41

www.nephrotek.fr

*TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique utilisable selon la réglementation en vigueur
T1-BBbiochuis v3 (18/09/2019)

Figure 23 : Mode opératoire des TROD TOYO (82)

11) Test rapide d'orientation diagnostique du virus de l'hépatite C

Ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés tant au niveau du diagnostic qu'au niveau de la prise en charge de l'hépatite C ce qui justifie un renforcement du dépistage notamment parmi les populations les plus exposées au risque de transmission du VHC.

Le tableau suivant regroupe les TROD du virus de l'hépatite C commercialisés en France :

Tableau IV : Tests rapides d'orientation diagnostique de dépistage de l'hépatite C disponibles en France (5)

Nom du test	Fabricant / Distributeur	Principe	Délai de lecture des résultats (en minutes)
First response HCV	Premier medical – Inde / Biosynex - France	Immuno-chromatographie à flux latéral	20
Oraquick HCV	Orasure – USA / Meridian Bioscience Europe	Immuno-chromatographie à flux latéral	20 (< 40 minutes)
TOYO HCV	Turkla – Turquie / Nephrotek - France	Immuno-chromatographie à flux latéral	15 (< 20 minutes)

a. First response HCV

Ce test est commercialisé par le laboratoire Biosynex, d'origine alsacienne (Annexe 3). C'est un TROD qualitatif immunochromatographique de troisième génération qui met en évidence des anticorps dirigés contre des antigènes structuraux (c22) et non structuraux NS5, NS3 (c200) et NS4 (c200). Il permet la détection de tous les sous-types de VHC. Ce test présente une spécificité et une sensibilité de 100%.

A la suite d'un prélèvement sur sang total, sérum ou plasma, 35 µl sont déposés dans le puit de la cassette. Une goutte de solution tampon doit être ajoutée. Le résultat apparaît au bout de vingt minutes (83).



Figure 24 : Interprétation du résultat du test first response HCV (83)

Comme montré sur la figure 23, une bande apparaît en face de la lettre C pour « Contrôle » si le test est correctement réalisé. Si aucune bande n'apparaît en face de la lettre C, cela signifie que le test a été mal réalisé ou qu'il est défectueux.

Si une deuxième bande apparaît en face de la lettre T pour « Test », le résultat est alors positif. Dans le cas contraire, le test est négatif (83).

b. Oraquick HCV

Ce test est fabriqué par le laboratoire Orasure aux Etats-Unis et distribué en France par Meridian Bioscience Europe. Il permet la détection qualitative d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C par test immunologique, à partir d'échantillons de sang capillaire ou veineux sur des personnes de 15 ans et plus (84).

Le TROD repose sur un dosage immunologique indirect à flux latéral pour détecter les anticorps dirigés contre les protéines structurales et non structurales du VHC (84).

Une étude américaine publiée en 2018 a permis de mettre en évidence une sensibilité de 89,9% pour un prélèvement du liquide cravculaire contre 98,8% pour un prélèvement de sang au doigt au bout de 20 minutes. Après 40 minutes, la sensibilité avait augmenté pour être de 94,9% et 99,4% respectivement. Quant à la spécificité, elle était de 100% pour les deux types de prélèvement, le temps de lecture n'avait pas d'incidence sur cette valeur (85).

Au niveau de la bande « T » du test, des peptides synthétiques et des antigènes recombinants des régions Core, NS3 et NS4 du génome du VHC sont déposés. Si l'échantillon de sang contient des anticorps anti-VHC, ils se lient avec ces peptides et antigènes. L'utilisation d'or colloïdal marqué avec la protéine A permet de rendre visible la réaction (84).

L'intensité de la coloration n'a pas de lien avec la quantité d'anticorps présents dans l'échantillon de sang. Le résultat doit être considéré comme positif à partir du moment où une bande apparaît.

Les complexes marqués restants sont transportés vers la zone de contrôle notée « C » en se liant à un fragment d'anticorps anti-humain de chèvre. Les IgG présents dans l'échantillon vont donner la couleur rouge au niveau de la zone « C ».

Les résultats du test sont interprétables au bout de 20 minutes et ne le sont plus au bout de 40 minutes.

Réalisation du test (Annexe 4) : Désinfecter le doigt qui permettra de récupérer l'échantillon de sang, puis utiliser une lancette à usage unique. Une goutte de sang apparaît, l'essuyer puis récupérer une seconde goutte dans le collecteur de sang se présentant sous la forme d'une boucle (Figure 24) (84).

Le sang récupéré sera rapidement introduit dans le flacon de réactif. Mélanger le tout, une couleur rose apparaît. Récupérer ensuite le dispositif et insérer la languette dans la solution. Attendre 20 minutes pour lire le résultat.

Il est également possible de récupérer un échantillon de sang par prélèvement sur sang total. Seuls les anticoagulants suivants peuvent être utilisés pour conserver l'échantillon : EDTA, héparine de sodium, héparine de lithium ou citrate de sodium. Les autres anticoagulants n'ont pas été testés. Mélanger le prélèvement pour l'homogénéiser puis plonger le collecteur de sang dans le tube pour récupérer une quantité de sang. Procéder ensuite comme précédemment expliqué (84).



Figure 25 : Contenu du kit Oraquick (84)

La lecture du résultat se fait comme pour les tests précédents. Si une bande apparaît en face des lettres C et T, le test est interprétable et positif. Des anticorps sont présents dans l'échantillon. Une confirmation en laboratoire est à réaliser pour vérifier que le patient est bien infecté par le virus de l'hépatite C.

Si une seule bande apparaît en face du contrôle, le test est négatif. Aucun anticorps n'a été détecté, on suppose que le patient n'est pas infecté par le VHC.

Si aucune bande n'apparaît en face de la lettre C, le test n'est pas interprétable, il faut en réaliser un nouveau (84).

c. TOYO HCV

Ce TROD est fabriqué par le laboratoire Turklab en Turquie et commercialisé en France par le laboratoire Nephrotek. Il permet la détection qualitative des anticorps VHC dirigés contre les protéines codées par les séquences conservées des particules virales CORE, NS3, NS4 et NS5 du génome viral. La méthode utilisée est l'immunochromatographie. Le prélèvement peut être sur sang total capillaire, sang veineux, sérum ou plasma. Les réactifs utilisés sont les antigènes VHC recombinants (CORE, NS3, NS4, NS5), des anticorps monoclonaux anti-VHC et des antigènes VHC recombinants conjugués avec des particules d'or colloïdal (86).

Ce test présente une sensibilité de 95,9% et une spécificité de 98,3% sur sang total capillaire (5).

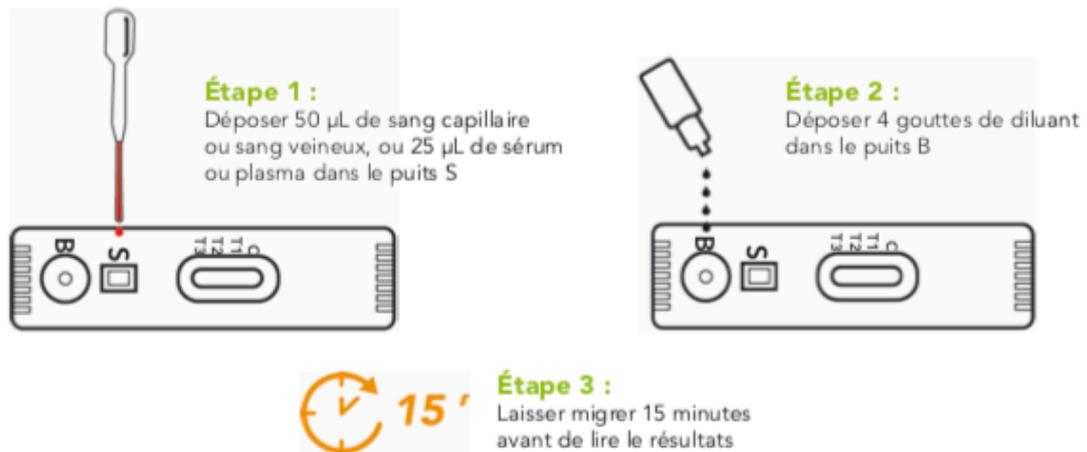
La cassette se présente de la même manière que pour le First Response de Biosynex. Un échantillon de sang total, sérum ou plasma peut être utilisé pour réaliser le test. 30µl doivent être prélevés. Le résultat doit être lu au bout de 15 minutes. Après 20 minutes, le résultat n'est plus interprétable (Annexe 5) (86).

12) Test rapide d'orientation diagnostique VIH/VHB/VHC

Le test First response Triplex permet le dépistage simultané d'une infection par le VIH 1 et 2, le VHC et VHB. Il est commercialisé hors Europe par le laboratoire français Biosynex, car il ne possède pas le marquage CE. Pour des raisons de législation, le laboratoire ne souhaite actuellement pas s'engager dans des démarches longues et coûteuses qu'engendrerait la demande pour obtenir le marquage CE (87).

Ce test s'utilise de manière similaire aux autres TROD sur le marché. Un échantillon de 50 µl de sang capillaire ou veineux, ou 25 µl de sérum ou plasma est placé dans le puits « S ». Dans le puit, accolé « B », il faut déposer 4 gouttes de diluant, puis attendre 15 minutes que la solution migre. La lecture des résultats peut alors se faire, comme le montre la figure 26 (87).

Réalisation :



Interprétation :

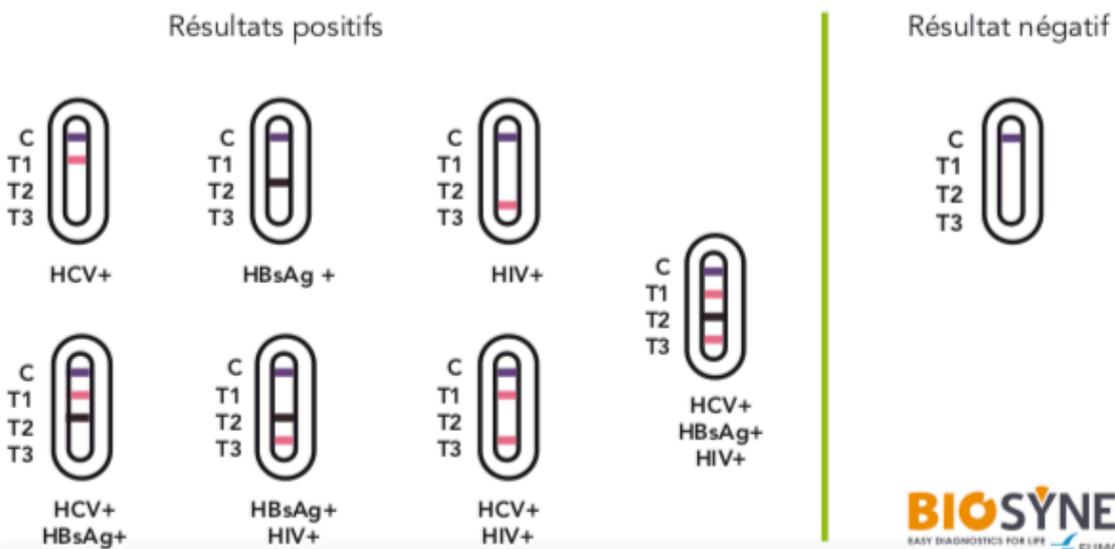


Figure 26 : Schéma de réalisation et d'interprétation du test First response Triplex (87)

VI. Rôles du pharmacien d'officine

Ces dernières années, les missions du pharmacien d'officine évoluent et sont de plus en plus variées.

1) La vaccination

Dans un rapport du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) datant d'octobre 2018, 15 propositions ont été développées pour renforcer le rôle des pharmaciens. Parmi elles, la vaccination est abordée. En effet, la vaccination est une action de santé publique très efficace. Elle permet d'obtenir une protection non seulement individuelle mais aussi collective contre les maladies infectieuses, permettant de limiter la propagation des agents pathogènes et par conséquent de protéger les personnes ne pouvant être vaccinées. Le vaccin disponible contre le virus de l'hépatite B s'inscrit dans une démarche de prévention. Si la couverture vaccinale mondiale a atteint 84% au cours de la petite enfance, il n'en reste pas moins important de continuer à diffuser l'information au public quant à l'intérêt de la vaccination (88).

2) Le dépistage précoce des hépatites B et C

L'infection par le VHB et le VHC représentent deux enjeux de santé publique majeurs qui justifient le dépistage de masse. En effet, ces deux maladies ont le point commun d'être des pathologies infectieuses, ce qui implique qu'ignorer l'infection pose deux problèmes :

- Au niveau individuel : le retard diagnostique entraîne un retard de prise en charge. Ces deux pathologies étant évolutives, la découverte de la maladie à un stade tardif a des effets néfastes sur le pronostic.
- Au niveau collectif : les personnes contaminées qui l'ignorent continuent de propager l'infection autour d'elles (89).

Le CNOP examine dans son rapport le dépistage précoce des hépatites B et C. Il y fait mention de la HAS qui préconise le développement d'une offre de dépistage par TROD VIH, VHB et VHC. Elle propose un élargissement de la réalisation de ces tests, notamment aux pharmaciens d'officine, volontaires et impliqués dans des réseaux de soins (89).

Une formation serait obligatoire, à la fois théorique sur les infections VHC/VHB et la vaccination pour l'hépatite B, mais aussi pratique pour la réalisation des différents TROD et l'accompagnement du patient (89).

Comme pour les autres acteurs déjà autorisés à effectuer des TROD, une procédure d'assurance qualité serait nécessaire. Elle comprendrait la traçabilité des tests réalisés et les modalités de prise en charge du patient selon les résultats du test (89).

L'assurance maladie mettrait gratuitement les TROD à la disposition des pharmaciens. Ces derniers percevraient une rémunération pour réaliser un entretien dans l'espace de confidentialité de l'officine avec le patient, réaliser le test puis rapporter les résultats du test dans la fiche patient, et le Dossier Pharmaceutique (DP) et/ou le Dossier Médical Partagé (DMP) (89).

3) Sensibilisation de la population générale

Bien que la majorité des transmissions des virus de l'hépatite B et C se fassent entre usagers de drogues, un autre réservoir englobe les personnes infectées qui l'ignorent mais qui ignorent également avoir pris un risque au cours de leur vie (90).

Toutes les mesures actuellement déployées par les associations et structures médico-sociales visent à dépister les personnes à risques. En revanche, cette méthode n'atteint pas toute la population qui ignore avoir été en contact un jour avec un de ces virus. Ces personnes ne se sentent pas concernées par de telles opérations de dépistage (90).

Cette population non marginalisée, ne présentant pas de comportement à risque connu et ayant recours aux soins habituels pourrait être approchée par le pharmacien d'officine. En effet, avec plus de 21 000 officines réparties sur le territoire et le nombre important de patients qui se rendent en officine chaque jour, la pharmacie est un lieu privilégié pour informer les patients et procéder au dépistage de l'hépatite B et C. Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus accessible à la population (90).

VII. Actualité

Dans ses recommandations publiées en Juillet 2019, la HAS recommande de mettre en œuvre des études permettant de documenter l'impact du dépistage par TROD sur le pronostic des infections et l'efficacité du dispositif de dépistage (75).

1) Projet Pharmatrod

Ce projet a été mis en place afin de proposer un dépistage du VIH et de l'hépatite C, gratuit et anonyme au plus grand nombre. Il a débuté le 26 novembre 2018 pour une durée de 6 mois, dans les officines volontaires de Marseille et alentours. Cette opération est organisée par le service de Rétrocession APHM, en coordination avec les services d'Hépatogastroentérologie, et d'Infectiologie VIH de l'APHM et en partenariat avec le Syndicat Général des Pharmaciens des Bouches du Rhône (90).

Les pharmaciens des 48 pharmacies volontaires ont reçu une formation pratique et théorique pour réaliser les TROD, sur les agents pathogènes, le cadre législatif, les entretiens patients et l'annonce des résultats (90).

Pour guider les pharmaciens dans cette mission, des documents papiers leur ont été remis lors de la formation. Ceux-ci comprennent : une affiche et des flyers sur le dépistage de l'hépatite C, des documents concernant l'entretien avec le patient, les annonces de résultats, les coordonnées des services vers lesquels envoyer les patients à la suite des résultats (Annexes 6 à 12) (90).

Afin de mener à bien le projet, la réalisation du TROD doit se faire dans un espace de confidentialité, propice à la discussion. Le dépistage se déroule en trois parties :

- L'entretien pré-test
- La réalisation du TROD
- L'annonce des résultats (90)

a. L'entretien pré-test

Avant de procéder au test, un entretien entre le professionnel et le patient doit être réalisé. Celui-ci permet d'informer le patient de l'intérêt du test, son fonctionnement, les informations qui en découlent et les limites. Au cours de cet entretien, la personne réalisant le test doit obtenir le consentement libre et éclairé du patient mais de manière anonyme en datant et cochant la case correspondante sur l'accord de dépistage. Il sera rappelé au patient que le consentement peut être retiré à tout moment (90).

Le pharmacien va ensuite poser au patient des questions sur son parcours de vie, ses antécédents sérologiques, ses motivations à se faire dépister, ses pratiques sexuelles, la consommation de drogues, les risques qui auraient pu être pris dans le passé et les connaissances du patient par rapport aux pathologies étudiées. Le pharmacien pourra être amené à fournir des informations complémentaires au patient sur le VHC et le VIH en cas de besoin (90).

b. La réalisation du TROD

Après avoir réalisé l'entretien avec le patient et reçu son consentement, le pharmacien peut effectuer le test.

Dans le cas de cette campagne, le pharmacien détermine à la suite de l'entretien, s'il réalise un seul des deux TROD ou les deux, VIH et VHC.

Le pharmacien suit les modes opératoires propre à chacun des dispositifs.

Pendant l'attente des résultats, l'opérateur peut compléter la partie traçabilité de la fiche de l'entretien avec les tests réalisés, le numéro de lot, la date et les résultats (90).

c. L'annonce du résultat

A l'annonce du résultat, il est important que le pharmacien ait une attitude professionnelle, d'accompagnement du patient. Le résultat doit être donné sans émettre de jugement. Le pharmacien va expliquer le résultat au patient et lui détailler ce que cela implique. Le résultat du test doit être rapporté dans la fiche de l'entretien conservé par le pharmacien. Une fiche mentionnant le résultat sera également remise au patient, celle-ci décrivant la conduite à tenir (90).

En cas de test positif, il sera rappelé au patient l'importance de confirmer le résultat par un test en laboratoire. Dans le cadre de la campagne PharmaTROD, une liste des principaux services spécialisés dans la prise en charge du VIH et du VHC voisins des pharmacies participantes est remise au patient afin de le laisser faire son choix. A ce stade, il est nécessaire d'informer le patient que pour la suite de la prise en charge, l'anonymat doit être levé. Le patient doit donner son accord. Le pharmacien peut ensuite se proposer pour prendre contact avec la structure de soin choisie par le patient afin de l'aider dans les démarches (90).

2) Projet Depist'C Pharma

Cette expérimentation vise à dépister l'hépatite C chez les personnes à risque d'avoir contracté le VHC (antécédent de transfusion, usage de drogues par voie nasale ou parentérale, tatouages, incarcération, etc.) par utilisation de TROD au sein des pharmacies d'officine en Occitanie. Ce projet s'inscrit dans le cadre de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 qui autorise différents acteurs du système de santé à proposer des expérimentations novatrices (91).

L'expérimentation, encadrée par le centre hospitalier de Perpignan, a débuté en Octobre 2019 dans 25 pharmacies volontaires. Les personnes possédant un ou plusieurs facteurs de risque se sont vu proposer un dépistage de l'hépatite C. En cas de test positif, les patients étaient dirigés vers l'équipe mobile hépatites pour doser la charge virale en temps réel afin de confirmer le résultat du TROD et réaliser un Fibroscan pour évaluer la fibrose hépatique. Le médecin traitant du patient était informé de la prise en charge par téléphone, mail ou compte rendu type (91).

Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- Permettre la coordination des soins pour un parcours de soin simplifié
- Promouvoir l'implantation d'un dispositif innovant de soins de proximité et de qualité
- S'ajouter aux structures et équipes déjà existantes pour un meilleur maillage territorial
- Valider sur un grand nombre de personnes une nouvelle organisation de soins adaptée aux enjeux démographiques et épidémiologiques, qui pourraient ensuite être étendue au reste du territoire français
- Améliorer et enrichir les pratiques professionnelles (91)

Une augmentation du nombre de personnes dépistées, prises en charge et traitées est attendue à court ou moyen terme à la suite de cette expérimentation. Le dépistage à l'officine permettrait ainsi de diminuer le nombre de personnes atteintes par l'hépatite C non prises en charge, de les traiter avant l'apparition de complications et ainsi de diminuer le nombre d'hospitalisation (91).

Pour réaliser cette expérimentation, une équipe pluri-disciplinaire est mise en place, comprenant des infirmiers, des médiateurs sanitaires, des médecins coordinateurs et des pharmaciens.

Les infirmiers sont sollicités pour réaliser la charge virale en temps réel, évaluer la fibrose hépatique par Fibroscan, réaliser le suivi des patients traités ou non et saisir les données patients.

Les médiateurs sanitaires sont présents pour accompagner les patients et réaliser le suivi des patients avant, pendant et après traitement, pour la gestion et la mise à disposition des TROD en officine.

Les médecins coordinateurs s'occupent du suivi initial de tous les patients et post thérapeutique des patients ayant une fibrose avancée (91).

L'expérimentation qui a commencé en Octobre 2019 peut s'étendre pendant maximum 5 ans. L'objectif est de réaliser 10 TROD par semaine et par pharmacie pendant 50 semaines. La prévalence attendue est de 10% (91).

Une rémunération est attribuée aux différents acteurs en fonction du résultat du test. Ainsi, pour le pharmacien, en cas de test négatif, une rémunération de 4 euros + 10 euros pour le TROD lui est versé. En cas de test positif, une rémunération de 14 euros + 10 euros pour le TROD lui est versé (91).

De même que pour le projet Pharmatrod, un recueil des données spécifiques auprès des patients est nécessaire à leur prise en charge. Ces informations sont recueillies et stockées de manière anonyme. Le patient doit donner son consentement pour pouvoir réaliser le TROD (91).

Résultats : 37 pharmaciens de 25 pharmacies ont pris part à l'expérience. 9 officines étaient situées en agglomération dont 5 dans des quartiers populaires, 7 officines en milieu rural, 7 en bord de mer et 2 en moyenne montagne (92).

Un premier bilan a été fait à 5 mois et demi, 23/25 pharmacies avaient réalisé au moins un TROD. Au cours de cette période, 256 TROD ont été réalisés dont 3 étaient positifs, la prévalence sérologique était donc de 1,17%. Lors des examens complémentaires, deux patients avaient une charge virale négative et un Fibroscan à 4 et 5 Kpa, ce qui correspond à des valeurs normales. Un seul patient avait une charge virale positive, 9 facteurs de risque, un fibroscan à 8,5 Kpa. Il a été traité avec efficacité. La réalisation des TROD par les pharmaciens n'a pas posé de problème, quelle que soit la localisation géographique (92).

Conclusion : Le fait de cibler les personnes avec des facteurs de risque ne permet pas de dépister tous les patients qui s'ignorent. Les pharmaciens, par leur proximité avec les patients, pourraient s'investir dans un dépistage généralisé de l'hépatite C, en complément d'autres dépistages comme le COVID19.

Une évaluation finale est prévue pour Juin 2021 (92).

3) Enquête sur l'intérêt des pharmaciens d'officine pour le TROD VIH/VHB/VHC

Dans un contexte d'insuffisance de dépistage des VIH, VHB et VHC en France et de retard au diagnostic, la Direction Générale de la Santé (DGS) a sollicité, en Février 2020, la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS) pour mener une enquête auprès des pharmaciens d'officine, afin de recueillir leur avis et disposer d'une estimation qualitative et quantitative sur la réalisation de ces TROD en officine.

Les pharmaciens d'officine sont vus comme des acteurs du dépistage de ces maladies infectieuses qui pourraient permettre d'étendre l'offre.

L'Académie nationale de pharmacie, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOF), l'Association des Etudiants en Pharmacie de France (ANEPF) et le Conseil National du SIDA (CNS) se sont déjà prononcés en faveur de la réalisation des TROD VIH, VHB et VHC en pharmacie.

Les résultats de cette enquête anonyme n'ont pas encore été publiés à ce jour (93).

4) Etude Optiscreen

Cette étude randomisée, monocentrique et prospective, sortie en 2014 a comparé un dépistage classique par sérologie ELISA, au dépistage par tests rapides VHB (94).

Entre février et juin 2013, les patients ayant consulté chez « Médecins du Monde » ont été randomisés dans le groupe de dépistage classique par sérologie ELISA (Groupe E) ou le groupe de dépistage par tests rapides VHB, VHC et VIH (groupe R). Les tests utilisés étaient les tests VIKIA HIV et AgHBs de Biomérieux et Oraquick VHC de Orasure, qui avaient à cette étape de l'étude, tous obtenu le marquage CE (94).

Résultats : Au total, 384 patients ont été inclus, répartis de manière égale entre les deux groupes. 104 des 162 patients, soit 64,2%, inclus dans le groupe E ont réalisé le prélèvement et en ont récupéré le résultat contre 100% dans le groupe R (94).

Parmi les 162 patients inclus dans le groupe R, on note 19 échecs de prélèvement sur les 486 (le nombre de patients est multiplié par 3, du fait des 3 TROD à réaliser). 13 de ces échecs étaient dus à l'impossibilité d'obtenir une quantité suffisante de sang lors du prélèvement au bout du doigt. Les 6 autres échecs étaient dus à un problème de migration du sang sur le TROD VHB (94).

Sur les 384 patients, 38 personnes ont été dépistées séropositives pour l'une des infections suivantes :

- VIH : 7 personnes séropositives
- VHB : 23 personnes séropositives
- VHC : 8 personnes séropositives

20 de ces personnes étaient dans le groupe R et 18 dans le groupe E.

Dans le groupe R, les 20 patients infectés ont obtenu leur résultat de dépistage et 18, soit 90%, ont consulté dans un délai de 4 mois pour avoir une prise en charge spécialisée.

Dans le groupe E, 16 patients ont récupéré leur résultat et 15 ont consulté.

Au total, 161 personnes (98,8%) dépistées en tests rapides ont été correctement prises en charge contre 103 (63,6%) dans le groupe Elisa.

Conclusion : L'utilisation de TROD VIH, AgHBs et VHC améliore l'accès au dépistage et le parcours de soins des personnes précaires à fort risque viral (94).

Discussion : Pour le groupe E, l'étape consistant à réaliser le prélèvement dans un laboratoire extérieur au centre de consultation et la récupération des résultats ont été un frein important au dépistage. Au contraire, pour les patients du groupe R, le prélèvement a pu être réalisé lors de la même séance que le compte rendu des résultats, ce qui a permis de limiter les « perdus de vue » (95).

Parallèlement au dépistage, une étude de perception des TROD a été réalisée auprès de 3 groupes comprenant : l'ensemble des consultants inclus, les médecins et les personnes dépistées infectées, après l'annonce d'un résultat positif par TROD (95).

Seules 5 personnes pensent que le test sérologique est plus fiable et plus précis, alors que 76% des personnes affirment préférer le dépistage par TROD au dépistage classique. Les raisons principales de cette préférence, étaient la rapidité du dépistage et la commodité de réalisation. Cette étude a mis en évidence une très bonne acceptation des TROD et les personnes dépistées positives se déclarent satisfaites de la méthode (95).

En s'intéressant plus particulièrement aux médecins, 15% estiment que le dépistage par TROD a compliqué la consultation, mais 50% estiment que la disponibilité immédiate du résultat a facilité la consultation (95).

VIII. Conclusion

L'objectif d'élimination virale fixé à 2030 par l'OMS s'articule autour de trois axes majeurs : le dépistage et la vaccination pour l'hépatite B, et le dépistage et le traitement universel pour l'hépatite C.

L'efficacité et la très bonne tolérance des AAD disponibles sur le marché entraînent la nécessité de renforcer le dépistage de l'hépatite C afin qu'un maximum de personne puisse bénéficier de ces traitements novateurs. En effet, le taux de guérison atteint avec l'arrivée sur le marché des nouveaux antiviraux à action directe, nous permet de dire aujourd'hui que l'éradication du VHC à l'échelle mondiale est possible.

Le vaccin disponible pour éviter toute contamination par le virus de l'hépatite B est quant à lui très efficace puisque l'immunité est conservée à vie à la suite des 3 doses injectées. L'obligation vaccinale dans la petite enfance a déjà permis de diminuer la prévalence de l'hépatite B mais le dépistage n'en reste pas moins important chez les populations plus âgées pour qui cette obligation vaccinale n'était pas encore présente.

Dans ce contexte, le pharmacien a toute sa place. En effet, il est un interlocuteur clé pour les patients. Il a un rôle majeur dans l'accompagnement des patients au travers du parcours de soins, compte tenu de sa proximité avec ceux-ci. De plus en plus de missions lui sont confiées comme la vaccination, la dispensation adaptée, la réalisation de TROD, de bilan partagé de médication, etc. Compte tenu du maillage des officines sur l'ensemble du territoire, il serait intéressant d'autoriser les pharmaciens à proposer le dépistage par TROD VHC et VHB.

Au vu de la situation actuelle, l'autorisation donnée aux pharmaciens pour la réalisation de TROD sérologique dans un premier temps, suivi par les TROD antigéniques pour le dépistage de l'infection par le Sars-CoV-2 permettent d'appuyer le rôle important du pharmacien d'officine dans ses missions de santé. Le dépistage massif permis grâce à ces tests devrait à terme, renforcer la place du pharmacien comme acteur de santé.

Enfin, la possibilité pour les pharmaciens d'officine de réaliser ces TROD au sein de leur officine, permettrait d'appréhender le patient sous un nouvel angle. En effet, les consommateurs de drogues par voie intraveineuse se rendent rarement dans les services de soins mais sont souvent amenés à se rendre en officine pour se procurer les traitements médicamenteux substitutifs et le matériel stérile nécessaire à l'injection (Stéribox). Le passage des usagers de drogue à l'officine serait donc l'occasion d'aborder le sujet de la propagation des hépatites virales, pour fournir des informations et envisager la réalisation de TROD auprès de cette population cible.

Bibliographie

1. OMS | Hépatite [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/hepatitis/fr/>
2. Hépatite B [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. OMS | Qu'est-ce que l'hépatite? [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/features/qa/76/fr/>
4. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. 2017 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
5. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1615995/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-c
6. Principaux repères sur l'hépatite C [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
7. Principaux repères sur l'hépatite B [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
8. map_4-04.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2020/map_4-04.pdf
9. map_4-05.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2020/map_4-05.pdf
10. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med.* mai 1967;66(5):924-31.
11. Hepadnaviridae - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hepadnaviridae>
12. Zoulim F, Kay A, Merle P, Trépo C. Virologie de l'hépatite B. *EMC - Hépatologie.* janv 2006;1(3):1-19.

13. Memoire Online - Approches méthodologiques des phytothérapeutes du Togo dans le traitement de l'hépatite virale: cas d'hépatite B chronique soumis à un traitement à base de phytomédicaments - Kodjo Sefako TOUDJI-BANDJE [Internet]. Memoire Online. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/06/12/5963/m_Approches-methodologiques-des-phytotherapeutes-du-Togo-dans-le-traitement-de-l-hepatite-virale6.html
14. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife* [Internet]. 13 nov 2012 [cité 26 nov 2020];1. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485615/>
15. Petit M-A, Trépo C. Virologie de l'hépatite B. *Wwwem-Premiumcomdatatraitementfo07-59742* [Internet]. 8 mars 2014 [cité 15 sept 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/876918/resultatrecherche/1>
16. Le gène X du virus de l'hépatite B : transactivateur et oncogène potentiel [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3036/1992_1_16.pdf?sequence=1
17. Littlejohn M, Locarnini S, Yuen L. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* janv 2016;6(1):a021360.
18. Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V, Alain S. Génotypes du virus de l'hépatite B. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 déc 2004;19(6):330-42.
19. Hépatites B et D [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d>
20. Journée mondiale contre l'hépatite : accélérer l'élimination de l'hépatite B chez la mère et chez l'enfant [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-07-2020-world-hepatitis-day-fast-tracking-the-elimination-of-hepatitis-b-among-mothers-and-children>
21. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie.* 2019.
22. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 1 août 2017;67(2):370-98.

23. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Hepat B.* 2019;99(5):11.

24. Hépatite B : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution>

25. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 mars 2017;3:CD011645.

26. Ichai P. Insuffisance hépatique aiguë sévère et hépatite fulminante. *Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-54651* [Internet]. 8 sept 2017 [cité 1 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1139597/resultatrecherche/2>

27. Jean-Charles L. Haute Autorité de santé. 2017;99.

28. Boursier PJ. 1 CRITÈRES DE QUALITÉ DE LA MESURE DE L'ÉLASTICITÉ HÉPATIQUE. :236.

29. Netgen. Hépatite B : nouvelles recommandations de prise en charge [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-572/Hepatite-B-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge>

30. Le traitement de l'hépatite B [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-b/traitement>

31. Arbre décisionnel prise en charge de l'hépatite B [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1789/hepatite_b/traitements/#1st01

32. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [Internet]. 2014 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <http://sbiproxy.uqac.ca/login?url=http://international.scholarvox.com/book/88820891>

33. Hépatite B [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/hepatite-b/>

34. HAS - Hépatite chronique B [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf

35. Hépatite B [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
36. Payen J-L, Rongières M. 4. Le miracle de la biologie moléculaire: la découverte des virus des hépatites C et E. :4.
37. Piver E, Boyer A, Gaillard J, Bull A, Beaumont E, Roingard P, et al. Ultrastructural organisation of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture. *Gut*. 1 août 2017;66(8):1487-95.
38. Scaramozzino N, Crance J-M, Drouet C, Germe R, Drouet E, Jouan A, et al. Les protéases virales dans la famille des Flaviviridae. *Virologie*. 31 déc 2002;6(6):445-54.
39. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol*. 1 juill 1994;75(7):1755-60.
40. Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Viruses*. 6 févr 2014;6(2):535-72.
41. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. juin 2007;5(6):453-63.
42. Le Guillou-Guillemette H, Apaire-Marchais V. Virus de l'hépatite C, aspects virologiques. *Actual Pharm*. janv 2019;58(582):23-6.
43. Pawlotsky J-M. Le virus de l'hépatite C. *médecine/sciences*. mars 2002;18(3):303-14.
44. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol*. nov 2014;61(1):S3-13.
45. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol*. nov 2014;61(1):S3-13.
46. Rance E. Rôle de la structure du génome viral sur la réplication du virus de l'hépatite C. 7 nov 2013 [cité 6 oct 2020]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/10214>

47. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:1-15.
48. Chevaliez S. Virus de l'hépatite C. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessbioemb-67464* [Internet]. 7 mai 2015 [cité 7 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/973958/resultatrecherche/4>
49. Hépatite C [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c](#)
50. Muriel D. Haute Autorité de santé. 2019;86.
51. Surveillance de l'activité de dépistage et de diagnostic de l'hépatite C [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/surveillance-de-l-activite-de-depistage-et-de-diagnostic-de-l-hepatite-c](#)
52. Évolution de l'hépatite C - Le risque de cancer - Hépatites Info Service [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hepatites-info-service.org/evolution-de-l-hepatite-c/>
53. Dalibon P. Diagnostic et clinique de l'hépatite C. *Actual Pharm*. 1 janv 2016;55(552):21-4.
54. Comment évolue l'hépatite C ? [Internet]. VIDAL. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
55. Marcellin P. Hépatite C : la guérison. *Wwwem-Premiumcomdatarevues03998320v33i8-9S0399832009002036* [Internet]. 21 sept 2009 [cité 12 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/226472/references/#bib43>
56. Hépatite C [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite>
57. MAVIRET 100 mg/40 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/maviret_100_mg_40_mg_cp_pellic-183459-effets_indesirables.html
58. EPCLUSA 400 mg/100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/epclusa_400_mg_100_mg_cp_pellic-

172378-effets_indesirables.html

59. Traitement de l'hépatite C [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/traitement-medical>
60. Moal F, Terrail N. Actualités du traitement de l'hépatite C. Actual Pharm. 1 janv 2019;58(582):27-31.
61. Hépatite C chronique : arrêt de commercialisation d'EXVIERA et VIEKIRAX [Internet]. VIDAL. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
62. CT-14851_DAKLINZA_PIC_REEV_Avis2_CT14851.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14851_DAKLINZA_PIC_REEV_Avis2_CT14851.pdf
63. CAB_Solidarites, CAB_Solidarites. Simplification de l'accès au traitement contre l'hépatite C chronique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/simplification-de-l-acces-au-traitement-contre-l-hepatite-c-chronique>
64. VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
65. AFEF. Recommandations pour l'élimination de l'infection par le VHC en France. 2018.
66. Beaumont É, Roingard P. Vers un vaccin prophylactique bivalent contre les virus des hépatites B et C ? médecine/sciences. 1 janv 2014;30(1):33-5.
67. Peschard P. Université de Tours - Les importantes découvertes du Pr Philippe Roingard et de son équipe sur le vaccin contre l'Hépatite C [Internet]. Université de Tours. Pauline Peschard; [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.univ-tours.fr/recherche/actualite-scientifique/les-importantes-decouvertes-du-pr-philippe-roingard-et-de-son-equipe-sur-le-vaccin-contre-lhepatite-c>
68. Lacroix N, Barraud H, Gillet C, Di Patrizio P, Bronowicki JP, Schwan R, et al. Quelle place pour les tests rapides d'orientation diagnostique dans le dépistage de l'hépatite C chez les usagers de drogues ? Presse Médicale. 1 avr 2016;45(4, Part 1):431-7.

69. Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif - Légifrance [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032967651?tab_selection=all&searchField=ALL&query=conditions+de+r%C3%A9alisation+en+milieu+m%C3%A9dico-sociale&page=1&init=true
70. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et d'évaluation autorisés à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-TROD-et-d-evaluation-autorises-a-l-officine>
71. Suzie D. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 2020;42.
72. Suzie D. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. :34.
73. Tests diagnostiques rapides (TDR) : la panacée pour le praticien ? - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-294/Tests-diagnostiques-rapides-TDR-la-panacee-pour-le-praticien>
74. Principe de l'immunochromatographie [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_Grippe/co/immunochromato_gif.html
75. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2063232/fr/place-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-dans-la-strategie-de-depistage-de-l-hepatite-b
76. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques - Légifrance [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032967712/2018-12-27>
77. Dastri [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>

78. Dépistage de l'hépatite B : des tests rapides (TROD) pour toucher les populations éloignées du système de soins [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2657573/fr/depistage-de-l-hepatite-b-des-tests-rapides-trod-pour-toucher-les-populations-eloignees-du-systeme-de-soins
79. VIKIA® HBs Ag [Internet]. bioMérieux France. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vikiar-hbs-ag>
80. 180724_FINAL_PQ_PR_0284-016-00_v2.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hbsag/180724_FINAL_PQ_PR_0284-016-00_v2.pdf?ua=1
81. toyo_hbsag-wb-fr-rev.9_-nephrotek.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: http://www.nephrotek.fr/sites/www.nephrotek.fr/files/u5/toyo_hbsag-wb-fr-rev.9_-nephrotek.pdf
82. Nephrotek Mode Opérateur [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.nephrotek.fr/trod-toyo-vhb/mode-operatoire>
83. Biosynex. First response HCV [Internet]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/flyers/pro/virologie/trod-hcv.pdf>
84. OraQuick_HCV_PI_US-ENG.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://orc.orasure.com/assets/base/Extranet/PDFs/OraQuick_HCV_PI_US-ENG.pdf
85. Pallarés C, Carvalho-Gomes Â, Hontangas V, Conde I, Di Maira T, Aguilera V, et al. Performance of the OraQuick Hepatitis C virus antibody test in oral fluid and fingerstick blood before and after treatment-induced viral clearance. *J Clin Virol.* 1 mai 2018;102:77-83.
86. toyo_hcv-wb-fr-rev.2_-_nephrotek_thc02-40.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: http://www.nephrotek.fr/sites/www.nephrotek.fr/files/u5/toyo_hcv-wb-fr-rev.2_-_nephrotek_thc02-40.pdf
87. Biosynex. Triplex HIV,HCV,HBsAg [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/flyers/pro/virologie/en/triplex.pdf>
88. CNOP. Développer la prévention en France, 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens. 2018 oct.
89. Rapport+-+Développer+la+prévention+en+France.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2020].

Disponible

sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429901/2024808/version/4/file/Rapport+-+D%C3%A9velopper+la+pr%C3%A9vention+en+France.pdf>

90. Piccerelle PP. Dépistage combiné VIH/VHC dans les officines de la ville de marseille.

91. Projet Depist'C pharma.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/system/files/2019-07/Projet%20Depist%27C%20pharma.pdf>

92. DEPIST'C PHARMA un projet innovant de dépistage en pharmacie Auteurs : Andre Jean Remy* (Perpignan), Sebastien Fontaine (Perpignan), Hakim Bouchkira (Perpignan) – Congrès AFEF 2020 [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: https://www.congres-afef.com/2020/07/27/p_018-depistc-pharma-un-projet-innovant-de-depistage-en-pharmacie-auteurs-andre-jean-remy-perpignan-sebastien-fontaine-perpignan-hakim-bouchkira-perpignan/

93. Enquête sur l'intérêt des pharmaciens d'officine pour le TROD VIH/VHB/VHC - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Enquete-sur-l-interet-des-pharmaciens-d-officine-pour-le-TROD-VIH-VHB-VHC>

94. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Nau J, Pauti M-D, Girard P-M, et al. R-01: L'utilisation de tests d'orientation diagnostique VIH, VHB, VHC améliore la prise en charge. Médecine Mal Infect. juin 2014;44(6):90.

95. Bottero J. L'application d'algorithmes de décision et l'utilisation de tests rapides permettent-elles d'optimiser le dépistage et la prévention de l'hépatite B? :98.

ANNEXES

Annexe 1 : Notice d'utilisation du test TOYO HBs Ag



NOTICE D'UTILISATION

Test AgHBs, ST/S/P

Détection de l'antigène HBs dans le
Sang total / Sérum / Plasma

in vitro diagnostic test

Uniquement pour usage professionnel de diagnostic in vitro

Code du produit: THB04

Cassette pour la détection des antigènes de surface du virus de l'hépatite B.

INFORMATIONS DE BASE

L'hépatite est un terme général désignant une inflammation du foie et peut être causée par une variété de virus tels que l'hépatite A, B, C, D et E. Bien que le développement d'une jaunisse soit une caractéristique de la maladie du foie, un diagnostic correct peut seulement être établi en testant les sérums des patients pour détecter la présence d'antigènes ou d'anticorps anti-viraux spécifiques. Parmi les nombreuses causes virales de l'hépatite humaine, peu sont d'une plus grande importance mondiale que le virus de l'hépatite B (VHB). L'hépatite B est une maladie infectieuse grave et courante du foie, touchant des millions de personnes à travers le monde.

Les conséquences pathologiques graves d'infections persistantes à VHB incluent le développement d'une insuffisance hépatique chronique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). En outre, les porteurs du VHB peuvent transmettre la maladie pendant plusieurs années. L'infection survient très souvent dans la petite enfance quand elle est asymptomatique et conduit souvent à l'état de porteur chronique. Aujourd'hui, on compte plus de 350 millions de porteurs du virus de l'hépatite B (VHB) dans le monde, avec plus de 4 millions d'infections aiguës chaque année. Environ un million de personnes meurent chaque année suite aux maladies de foie secondaires à l'hépatite B, incluant le carcinome hépatocellulaire.

La détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) permet d'identifier les personnes infectées par le virus de l'hépatite B. Les concentrations sériques d'ADN du VHB quantifiées par le biais de la réaction en temps-réel en chaîne par polymérase (PCR) sont en corrélation avec la progression de la maladie et les décisions thérapeutiques et de suivi ultérieure.

L'AgHBs est généralement détecté par le biais d'immuno-essais sensibles qui utilisent les anticorps de surface de l'hépatite B. Les tests au chevet offrent des avantages significatifs incluant la réduction des coûts de l'installation, la livraison rapide des résultats, le diagnostic précoce, des infirmières ou des techniciens avec un minimum de formation, un niveau de soins de santé périphérique et une initiation rapide du traitement.

Tableau d'interprétation de l'hépatite B		
Tests	Résultats	Interprétation
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, négatif, négatif	Sensible à une infection
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, positif, positif	Immunité due à une infection naturelle
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, négatif, positif	Immunité due à une vaccination contre l'hépatite B **
HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HBc, anti-HBs	Positif, positif, positif, négatif	Infection aiguë
HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HBc, anti-HBs	Positif, positif, négatif, négatif	Infection chronique
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, positif, négatif	Quatre interprétations sont possibles *

* Quatre interprétations : 1. Sujet possiblement en phase de guérison d'une infection aiguë par VHB. 2. Immunité ancienne et le test n'est pas suffisamment sensible pour détecter les niveaux très faibles d'anti-HBs dans le sérum. 3. Peut être susceptible à l'infection avec un faux positif anti-HBc. 4. Un niveau d'AgHBs non détectable est peut être présent dans le sérum et le sujet est actuellement atteint d'une infection chronique.

** La réponse d'anticorps (anti-HBs) peut être mesurée quantitativement et qualitativement. Une réponse d'anticorps de protection est évaluée quantitativement à 10 unités milli-internationales ou plus (≥ 10 mIU/mL), ou qualitativement comme étant positive. Les tests post-vaccination doivent être réalisés 1 à 2 mois après l'administration de la troisième dose de vaccin pour que les résultats obtenus soient significatifs.

DÉFINITIONS

* Antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) : Un marqueur sérologique sur la surface du VHB. Il peut être détecté en grandes concentrations dans le sérum pendant une hépatite aiguë ou chronique. La présence de l'AgHBs indique que le sujet est infecté. Le corps produit habituellement des anticorps dirigés contre l'AgHBs dans le cadre de la réponse immunitaire normale à l'infection.

* Anticorps de surface de l'hépatite B (Anti-HBs) : La présence d'anti-HBs est généralement interprétée comme signe de guérison et d'immunité contre une infection au VHB. Des anti-HBs se développent aussi chez un sujet qui a été vacciné contre l'hépatite B.

* Anticorps totaux nucléocapsidiques de l'hépatite B (anti-HBc) : Apparaissent lors de l'apparition de symptômes d'une hépatite B aiguë et persistent à vie. La présence d'anti-HBc indique une infection passée ou persistante par le virus de l'hépatite B (VHB) d'une durée indéterminée.

* Anticorps IgM contre l'antigène nucléocapsidique de l'hépatite B (IgM anti-HBc) : Ces anticorps apparaissent pendant une infection aiguë ou récente par le VHB et persistent pendant environ 6 mois.

UTILISATION PRÉVUE

Le test AgHBs est un immuno-essai chromatographique rapide pour la détection qualitative des antigènes de surface du virus de l'hépatite B dans le sang total / sérum / plasma humain.

RÉACTIFS

Anticorps anti-HBs monoclonaux, anticorps polyclonaux anti-souris IgG de chèvre, et anticorps anti-HBs monoclonaux conjugués à des particules d'or colloïdal.

MÉTHODE

Le test AgHBs utilise la technique de l'immuno-chromatographie en phase solide pour la détection qualitative de l'AgHBs dans le sang total / sérum / plasma humain. Il s'agit d'un test immuno-métrique à deux sites dans lequel une combinaison d'anticorps monoclonaux et polyclonaux est utilisée pour détecter de manière sélective les AgHBs dans des échantillons avec un degré élevé de sensibilité. Les anticorps anti-HBs monoclonaux ont été immobilisés sur la zone de test "T" et l'anticorps IgG de chèvre anti-souris a été immobilisé sur la zone de contrôle "C" de la membrane en nitrocellulose. Les anticorps anti-HBs monoclonaux, conjugués à des particules d'or colloïdal, ont été séchés sur un tampon conjugué. L'échantillon est introduit à partir du tampon d'échantillonnage. Si des AgHBs sont présents dans l'échantillon, ils se lient aux anticorps anti-HBs conjugués à des particules d'or colloïdal. Une fois liés, ils migrent vers la zone de test "T". Les antigènes de surface de l'hépatite B se lient aux anticorps anti-HBs monoclonaux immobilisés et par conséquent, les AgHBs qui se sont déjà conjugués à des anticorps anti-HBs monoclonaux mobiles (conjugués à des particules d'or colloïdal) deviennent immobilisés dans la zone de test "T", créant ainsi un signal de couleur visible en raison de l'accumulation de particules d'or colloïdal dans la zone de test "T" (une ligne d'essai colorée), indiquant que le résultat est positif. S'il n'y a pas d'AgHBs dans l'échantillon, celui-ci se déplace vers la zone de test "T" ainsi que les anticorps anti-HBs non liés (fibres) conjugués à des particules d'or colloïdal. Les anticorps anti-HBs monoclonaux immobilisés ne peuvent pas se lier à des anticorps anti-HBs mobiles conjugués à des particules d'or colloïdal, et donc aucun signal de couleur n'est visible dans la zone de test "T" (pas de ligne d'essai colorée), indiquant que le résultat est négatif. Quel que soit le contenu d'AgHBs de l'échantillon liquide, les anticorps anti-HBs monoclonaux mobiles conjugués à des particules d'or colloïdal, se lient aux anticorps IgG de chèvre anti-souris immobilisés tandis que l'échantillon liquide passe à travers la zone de contrôle "C". Par conséquent, l'accumulation de particules d'or colloïdal produit un signal visible de couleur dans la zone de contrôle "C" (une ligne de contrôle de couleur), indiquant un résultat de test valide. La ligne de couleur doit être visible dans la zone de contrôle "C" dans tous les cas; si aucune ligne colorée n'est visible dans la zone de contrôle "C", le résultat du test doit être indiqué comme invalide.

PRÉCAUTIONS ET LIMITES

1. Pour usage professionnel de diagnostic in vitro seulement.
2. N'utilisez pas les tests du kit au-delà de la date de péremption. Ce test est à usage unique. Ne le réutilisez pas.
3. La cassette doit être conservée dans sa pochette scellée jusqu'au moment de l'utilisation. N'utilisez pas le test si le sceau est bisé ou si la pochette est endommagée.
4. Portez des gants jetables pendant le test.
5. Un nouveau compte-gouttes doit être utilisé pour chaque échantillon.
6. La cassette doit être mise au rebut dans un récipient pour produits contaminés après le test.
7. Tous les échantillons des patients doivent être manipulés comme s'ils pouvaient transmettre une maladie virale. Prendre les mesures nécessaires pour la protection contre les dangers microbiologiques dans toutes les procédures et suivre les procédures normalisées pour une bonne mise au rebut des échantillons.
8. Ce test indiquera seulement si des antigènes AgHBs sont présents ou pas dans l'échantillon, et ne doit en aucun cas être considéré comme base unique pour le diagnostic de l'infection virale par l'hépatite. Comme il est le cas pour tous les tests de diagnostic, il est important de noter qu'un diagnostic d'identification ne peut être basé sur le résultat d'un seul test. Le diagnostic peut seulement être établi par un expert après l'évaluation de tous les résultats cliniques et de laboratoire.

CONSERVATION

La cassette doit être préservée de toute exposition directe au soleil, à l'humidité, à la chaleur ou aux sources de radiation. Conserver entre 4 et 30 °C (39 °F et 86 °F). Ne pas congeler.

Le test dans l'emballage d'origine reste stable jusqu'à la date de péremption aux conditions recommandées de conservation. La cassette doit être utilisée dans un maximum d'une heure après avoir ouvert l'emballage.

Composants du kit: Cassettes test, pipettes et mode d'emploi.

Matériels supplémentaires requis mais non fournis: Tubes pour collecter l'échantillon, centrifugeuse et minuteur.

Matériels supplémentaires recommandés mais non fournis: Micropipettes pour obtenir le volume d'échantillon mentionné dans la procédure de test, matériels de contrôle négatif et positif.

COLLECTE ET PRÉPARATION DE L'ÉCHANTILLON

Le test peut être réalisé en utilisant du sang total, du sérum ou du plasma. Pour éviter l'hémolyse, séparer le sérum ou le plasma du sang dès que possible.

Pour les échantillons de sang total: Pour les échantillons de sang total, le test doit être réalisé immédiatement. Sinon, les échantillons de sang total doivent être conservés entre 2 et 8 °C avec l'utilisation d'anticoagulants (EDTA, l'héparine et le citrate doivent être utilisés) pour éviter la coagulation jusqu'à ce qu'ils soient testés dans les 2 jours suivant la collecte.

Pour les échantillons de sérum: Collecter le sang dans un tube sans anticoagulant, laisser déposer pendant 30 minutes pour la coagulation du sang, puis centrifuger le sang. À la fin de la période de séparation à la centrifugeuse, le liquide surnageant est utilisé comme sérum. (Durée et vitesse de la centrifugeuse : 2300-2880 x g pendant ~ 10 min)

Pour les échantillons de plasma: Collecter le sang dans un tube avec anticoagulants (de l'EDTA, l'héparine et le citrate doivent être utilisés) pour éviter la coagulation de l'échantillon sanguin, puis placer celui-ci à la centrifugeuse. À la fin de la période de séparation à la centrifugeuse, le liquide surnageant est utilisé comme plasma. (Durée et vitesse de la centrifugeuse : 2300-2880 x g pendant ~ 10 min)

Ne pas tester des échantillons hémolysés ou troubles. Si l'échantillon ne peut pas être testé le jour de la collecte, conservez les échantillons de sérum ou de plasma au réfrigérateur ou au congélateur. Ne pas congeler et dégeler les échantillons de sérum ou de plasma répétitivement. Ne pas congeler un échantillon de sang total. Porter les échantillons réfrigérés à température ambiante avant de les tester. Les échantillons congelés doivent être complètement dégelés et bien mélangés avant le test. Les échantillons troubles doivent être centrifugés. Éviter au maximum d'utiliser des échantillons congelés et dégelés, en raison de l'obstruction de la membrane par le débris.

Annexe 1 (suite) : Notice d'utilisation du test TOYO HBs Ag

PROTOCOLE

- Porter les échantillons de sang total, de sérum ou de plasma à température ambiante. Retirer la cassette de sa pochette.
- Prélever le sang total, sérum ou plasma à l'aide de la pipette adéquate et déposer 100 µl (3 gouttes) dans le compartiment à échantillon de la cassette.
Éviter la formation de bulles d'air.
- Selon la concentration d'AgHBs dans l'échantillon, le test peut réagir dès 5 minutes. Les résultats doivent être lus après 15 minutes comme il est indiqué ci-dessous. Ne pas interpréter les résultats observés après 20 minutes, un résultat lu après 20 minutes doit être considéré comme indéterminé.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Négatif: Une seule ligne colorée est visible dans la zone "C", indiquant que les antigènes de surface de l'hépatite B sont absents.

Positif: Deux lignes colorées sont visibles dans les zones "C" et "T", indiquant que des antigènes de surface de l'hépatite B sont présents.

Dans le cas d'une faible concentration d'antigènes de surface, la couleur de la ligne peut être peu visible dans la zone "T". Même une ligne de couleur peu intense doit être considérée comme un résultat positif.

Invalide: Aucune ligne n'est visible ou une seule ligne est visible dans la zone "T"; le test doit être répété en utilisant une nouvelle cassette.

Un volume d'échantillon insuffisant ou des techniques de réalisation du test incorrectes sont les causes les plus probables de l'absence de la ligne de contrôle. Renvoyer la procédure et répéter le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, interrompre l'utilisation du test et contacter votre distributeur local.



CONTRÔLE QUALITÉ

Les tests ont été conçus avec des moyens de contrôles internes du bon déroulement de la réalisation du test. Une fois le test terminé, l'utilisateur sera capable de voir une ligne colorée dans la zone "C" pour les échantillons à résultat négatif, et une ligne colorée dans les zones "T" et "C" pour les échantillons à résultat positif. L'apparition de la ligne de contrôle "C" est considérée comme contrôle interne de la bonne réalisation du test. Cette ligne indique qu'un volume d'échantillon suffisant a été ajouté et que le résultat du test peut être considéré comme valide. Il est recommandé d'utiliser un contrôle négatif et un contrôle positif pour s'assurer de la bonne performance du test en guise de contrôle externe. Les utilisateurs doivent se conformer aux directives fédérales, régionales et locales en vigueur en matière de contrôles externes de la qualité.

ÉVALUATION DES PERFORMANCES

Le test AgHBs peut détecter tous les sous-types des antigènes de surface du virus de l'hépatite B

Nature de l'échantillon	Etat de l'échantillon AgHBs	Type d'échantillon S / P			Type d'échantillon ST		
		Nombre d'étude	Test comparatif utilisé	Résultat	Nombre d'étude	Test comparatif utilisé	Résultat
Infection naturelle aiguë ou chronique	Positif	420	EIA	100 %	420	EIA	100 %
Donneurs de sang	Négatif	1054	EIA	100 %	1010	EIA	100 %
Clinique	Négatif	250	EIA	100 %	220	EIA	100 %
Femme enceinte	Négatif	276	EIA	100 %	219	EIA	100 %
Facteur Rhumatoïde (FR)	Négatif	150	EIA	100 %	150	EIA	100 %
Anti-VHC	Négatif	20	EIA	100 %	10	EIA	100 %
Bilirubine	Négatif	10	EIA	100 %	-	-	-
Hémoglobine	Négatif	10	EIA	100 %	-	-	-
Triglycérides	Négatif	10	EIA	100 %	-	-	-

Sensibilité et spécificité

Pour les échantillons de S/P, les résultats d'échantillons positifs (420/420), d'échantillons négatifs de donneurs de sang (1054/1054) et d'échantillons cliniques (250/250) sont utilisés. En utilisant ces résultats, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictive + et prédictive - sont calculées comme suit:

Sensibilité : 100 % Spécificité : 100 % V prédictive + : 100 % V prédictive - 100 %

Pour les échantillons de ST, les résultats d'échantillons positifs (420/420), d'échantillons négatifs de donneurs de sang (1010/1010) et d'échantillons cliniques (220/220) sont utilisés. En utilisant ces résultats, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictive + et prédictive - sont calculées comme suit:

Sensibilité : 100 % Spécificité : 100 % V prédictive + : 100 % V prédictive - 100 %

Sensibilité analytique Seuil : 0,26 IU/mL (0,5 ng/ml "french ng")

Panels de séroconversion: 30 panels de séroconversion pour le test AgHBs Türklab ont été réalisés avec un test EIA comme test de référence. Les 30 séroconversions ont été correctement détectées par le test AgHBs Türklab et ont réagi positivement avec l'apparition d'une ligne sur la zone de contrôle "C" avec une autre ligne sur la zone "T" pour l'échantillon testé. Les tests EIA utilisés pour la comparaison ont fourni des résultats identiques pour les 30 panels. Cette évaluation prouve que le test AgHBs de Türklab a démontré une performance équivalente à celle du test EIA marqué CE en termes de sensibilité de diagnostic.

Réactivité croisée: La réactivité croisée a été testée avec les échantillons ci-dessous. Aucune réactivité croisée n'a été détectée avec le test AgHBs.

- Échantillons de sang total, de sérum et de plasma Anti-VHC et contrôle positif anti-VHC
- Échantillons de sang total, de sérum et de plasma de femmes enceintes.

Interférences: Les substances suivantes à l'origine d'interactions potentielles ont été testées avec le test AgHBs : Hémoglobine, bilirubine, triglycérides, facteur rhumatoïde (FR). Aucune interférence n'a été observée.

Les échantillons hémolysés ne doivent pas être utilisés, étant donné qu'ils peuvent conduire à des résultats invalides ou erronés.

RÉFÉRENCES

- Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM et al., eds. Fields Virology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2971-3036. <https://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whoodscsrlyo20022/en/index1.html>
- Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM et al., eds. Fields Virology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2923-2969. <https://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whoodscsrlyo20022/en/index1.html>
- Khuroo SM, Khuroo SN, Khuroo M.: Accuracy of Rapid Point -of- Care Diagnostic Tests for Hepatitis B Surface Antigen- A Systematic Review and Meta- Analysis, 2014, Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 4(3): 226-240.
- World Health Organization, Hepatitis B, Fact Sheet, Updated July 2016.
- 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, 2015, (385).
- World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva, WHO, 2001 [unpublished document WHO/VBB/01.31 available on request from Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland]. <https://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whoodscsrlyo20022/en/index1.html>
- Current information on Rapid Diagnostic Tests - Rapid Tests for Hepatitis Diagnostic Overview / PATH-a catalyst for global health, 2006. <http://www.rapid-diagnostics.org/rti-hepb-diag.htm>
- World Health Organization, Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis infection, 2015.
- Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention Division of Viral Hepatitis



TÜRKLAB TIBBİ MALZEMELER SAN. ve TİC. A.Ş.
İTÖB 10031 Sokak No:15 Tekeli Menderes İzmir / TÜRKİYE
T: +90 232 376 80 81 F: +90 232 376 80 40 • www.turklab.com.tr • info@turklab.com.tr

Laboratoires NEPHROTEK
Faire Plus Pour La Santé
Distribué exclusivement par les Laboratoires NEPHROTEK
Tel : + 33 (0)1 46 87 12 82 www.nephrotek.fr



Fabricant
Lire le mode d'emploi

Attention, lire le mode d'emploi
Dispositif médical de diagnostic in vitro

À usage unique
Nombre de test

Température de conservation

Numéro de catalogue
Numéro de lot
Date de péremption

Date de rédaction du mode d'emploi: 15.08.2016 • Rev.6

C08.THBG.08

Annexe 2 : Notice d'utilisation du test TOYO Ac anti-HBs RAPID TEST



NOTICE D'UTILISATION

Test anti-HBs, ST/S/P

Détection des anticorps anti-HBs dans
Sang total / Sérum / Plasma

in vitro diagnostic test

Uniquement pour usage professionnel de diagnostic in vitro

Code du produit: THB02

Référence Nephrotek: THB02-40

Cassette pour la détection des anticorps dirigés contre les antigènes de surface du virus de l'hépatite B.

INFORMATIONS DE BASE

L'hépatite B est une maladie grave causée par un virus qui attaque le foie. Le virus, appelé virus de l'hépatite B (VHB), peut causer une infection à vie, la cirrhose du foie, le cancer du foie, une insuffisance hépatique et la mort. Dans l'hépatite B chronique (HBC), la persistance de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) est parfois associée à des anticorps (Ac) dirigés contre les HBs (anti-HBs).

La présence de l'anticorps de surface de l'hépatite B est un indicateur de la guérison clinique et l'immunité contre le virus de l'hépatite B. Ce test est utile pour l'évaluation d'une éventuelle immunité chez les personnes à risque accru d'exposition à l'hépatite B, c-à-d. le personnel de l'unité d'hémodialyse, les opérateurs chargés de la prise de sang, etc. En outre, il est utile pour l'évaluation de la nécessité de l'immunoglobuline de l'hépatite B après une blessure par piqûre d'aiguille, l'évaluation de la nécessité d'un vaccin contre l'hépatite B et le suivi du statut immunitaire après une vaccination contre l'hépatite B.

Les tests rapides sont destinés à la détection qualitative de l'anti-HBs dans le sérum, le plasma ou le sang total humain lorsque les méthodes EIA ne peuvent pas être appliquées ou maintenues. La durée d'immunité au virus de l'hépatite B (VHB) induite par un vaccin dérivé du plasma a été généralement évaluée à 10 ans. La perte d'anti-HBs ne signifie pas nécessairement la perte d'immunité, vu que la mémoire immunologique induite par le vaccin contre le VHB persiste même avec la baisse des anti-HBs. Un suivi complémentaire est donc nécessaire pour déterminer quand les vaccinations de rappel sont nécessaires dans la population générale.

Tableau d'interprétation de l'hépatite B		
Tests	Résultats	Interprétation
AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, négatif, négatif	Sensible à une infection
AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, positif, positif	Immunité due à une infection naturelle
AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, négatif, positif	Immunité due à une vaccination contre l'hépatite B **
AgHBs, anti-HBc, IgM anti-HBc, anti-HBs	Positif, positif, positif, négatif	Infection aiguë
AgHBs, anti-HBc, IgM anti-HBc, anti-HBs	Positif, positif, négatif, négatif	Infection chronique
AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	Négatif, positif, négatif	Quatre interprétations sont possibles *

* Quatre interprétations : 1. Sujet possiblement en phase de guérison d'une infection aiguë par VHB. 2. Immunité ancienne et le test n'est pas suffisamment sensible pour détecter les niveaux très faibles d'anti-HBs dans le sérum. 3. Peut être susceptible à l'infection avec un faux positif anti-HBc. 4. Un niveau d'AgHBs non détectable est peut être présent dans le sérum et le sujet est actuellement atteint d'une infection chronique.

** La réponse d'anticorps (anti-HBs) peut être mesurée quantitativement et qualitativement. Une réponse d'anticorps de protection est évaluée quantitativement à 10 unités milli-internationales ou plus (≥ 10 mIU/mL), ou qualitativement comme étant positive. Les tests post-vaccination doivent être réalisés 1 à 2 mois après l'administration de la troisième dose de vaccin pour que les résultats obtenus soient significatifs.

DÉFINITIONS

* Antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) : Marqueur sérologique à la surface du VHB. Il peut être détecté en grandes concentrations dans le sérum pendant une hépatite aiguë ou chronique. La présence de l'AgHBs indique que le sujet est infecté. Le corps produit habituellement des anticorps dirigés contre l'AgHBs dans le cadre de la réponse immunitaire normale à l'infection.

* Anticorps contre l'Ag de surface de l'hépatite B (anti-HBs) : La présence d'anti-HBs est généralement interprétée comme signe de guérison et d'immunité contre une infection au VHB. Des anti-HBs se développent aussi chez un sujet qui a été vacciné contre l'hépatite B.

* Anticorps totaux nucléocapsidiques de l'hépatite B (anti-HBc) : Apparaissent lors de l'apparition de symptômes d'une hépatite B aiguë et persistent à vie. La présence d'anti-HBc indique une infection passée ou persistante par le virus de l'hépatite B (VHB) d'une durée indéterminée.

* Anticorps IgM contre l'antigène nucléocapsidique de l'hépatite B (IgM anti-HBc) : Ces anticorps apparaissent pendant une infection aiguë ou récente par le VHB et persistent pendant environ 6 mois.

UTILISATION PRÉVUE

Le test anti-HBs est un immuno-essai chromatographique rapide pour la détection qualitative des anticorps générés contre le virus de l'hépatite B dans le sang total / sérum / plasma humain.

RÉACTIFS

Antigènes recombinants HBs, anticorps polyclonaux anti-HBs de chèvres, antigènes recombinants HBs conjugués à des particules d'or colloïdal.

MÉTHODE

Le test anti-HBs utilise la technique d'immuno-chromatographie en phase solide pour la détection qualitative des anticorps dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B dans le sang total / sérum / plasma humain. Il s'agit d'un test immuno-métrique à deux sites dans lequel une combinaison d'anticorps polyclonaux et d'antigènes recombinants HBs sont utilisés pour détecter de manière sélective les anticorps dirigés contre des antigènes HBs dans des échantillons avec un degré élevé de sensibilité. Les antigènes recombinants HBs ont été immobilisés sur la zone de test "T" et les anticorps polyclonaux anti-AgHBs ont été immobilisés sur la zone de contrôle "C" de la membrane en nitrocellulose. Les antigènes recombinants HBs, conjugués à des particules d'or colloïdal, ont été séchés sur un tampon conjugué. L'échantillon est introduit à partir du tampon d'échantillonnage. Si des anticorps anti-HBs sont présents dans l'échantillon, ils se lient aux antigènes recombinants libres de l'AgHBs conjugués à des particules d'or colloïdal. Une fois liés, ils migrent vers la zone de test "T". Le complexe composé de l'anticorps anti-HBs et l'antigène recombinant de l'AgHBs se lie aux antigènes recombinants de l'AgHBs immobilisés et par conséquent, les anticorps anti-HBs qui se sont déjà liés à des antigènes recombinants de l'AgHBs mobiles (conjugués à des particules d'or colloïdal) deviennent immobilisés dans la zone de test "T", créant ainsi un signal de couleur visible en raison de l'accumulation de particules d'or colloïdal dans la zone de test "T" (une ligne d'essai colorée), indiquant que le résultat est positif. Si n'y a pas d'anticorps anti-HBs dans l'échantillon, celui-ci se déplace vers la zone de test "T" ainsi que les antigènes recombinants de l'AgHBs non liés (libres) conjugués à des particules d'or colloïdal. Les antigènes recombinants de l'AgHBs immobilisés ne peuvent pas se lier à des antigènes recombinants de l'AgHBs libres conjugués à des particules d'or colloïdal, et donc aucun signal de couleur n'est visible dans la zone de test "T" (pas de ligne d'essai colorée), indiquant que le résultat est négatif. Quel que soit le contenu anti-HBs de l'échantillon liquide, les antigènes recombinants HBs libres conjugués à des particules d'or colloïdal, se lient aux anticorps polyclonaux anti-AgHBs immobilisés tandis que l'échantillon liquide passe à travers la zone de contrôle "C". Par conséquent, l'accumulation de particules d'or colloïdal produit un signal visible de couleur dans la zone de contrôle "C" (une ligne de contrôle de couleur), indiquant un résultat de test valide. Une ligne colorée doit être visible dans la zone de contrôle "C" dans tous les cas; si aucune ligne colorée n'est visible dans la zone de contrôle "C", le résultat du test doit être indiqué comme invalide.

PRÉCAUTIONS ET LIMITES

1. Pour usage professionnel de diagnostic *in vitro* seulement.
2. N'utilisez pas le kit de test au delà de la date de péremption. Cette cassette est à usage unique. Ne la réutilisez pas.
3. La cassette doit être conservée dans sa pochette scellée jusqu'au moment de l'utilisation. N'utilisez pas le test si le joint de fermeture de la pochette est brisé ou si la pochette est endommagée.
4. Portez des gants jetables pendant le test.
5. Un nouveau compte-gouttes doit être utilisé pour chaque échantillon.
6. La cassette doit être mise au rebut dans un récipient pour produits contaminés après le test.
7. Tous les échantillons des patients doivent être manipulés comme s'ils pouvaient transmettre une maladie virale. Prendre les mesures nécessaires pour la protection contre les dangers microbiologiques dans toutes les procédures et suivre les procédures normalisées pour une bonne mise au rebut des échantillons.
8. Ce test indiquera seulement si des anticorps anti-HBs sont présents ou pas dans l'échantillon, et ne doit en aucun cas être considéré comme base unique pour le diagnostic de l'infection virale par l'hépatite. Comme il est le cas pour tous les tests de diagnostic, il est important de noter qu'un diagnostic d'identification ne peut être basé sur le résultat d'un seul test. Le diagnostic peut seulement être établi par un expert après l'évaluation de tous les résultats cliniques et de laboratoire.

CONSERVATION

La cassette doit être préservée de toute exposition directe au soleil, à l'humidité, à la chaleur ou aux sources de radiation. Conserver entre 4 et 30 °C (39 °F et 86 °F). Ne pas congeler. Le test dans l'emballage d'origine reste stable jusqu'à la date de péremption aux conditions recommandées de conservation. La cassette doit être utilisée dans un maximum d'une heure après avoir ouvert l'emballage.

Composants du kit: 40 Cassettes, 40 pipettes de 10µL, 1 mode d'emploi

Matériels supplémentaires requis mais non fournis: Tube de prélèvement, centrifugeuse, chronomètre, micropipette pour prélèvement du sérum, plasma

Matériels supplémentaires recommandés mais non fournis: Contrôles positif et négatif

COLLECTE ET PRÉPARATION DE L'ÉCHANTILLON

Le test peut être réalisé en utilisant du sang total, du sérum ou du plasma. Pour éviter l'hémolyse, séparer le sérum ou le plasma du sang dès que possible.

Pour les échantillons de sang total: Pour les échantillons de sang total, le test doit être réalisé immédiatement. Sinon, les échantillons de sang total doivent être conservés entre 2 et 8 °C avec l'utilisation d'anticoagulants (EDTA, l'héparine et le citrate doivent être utilisés) pour éviter la coagulation jusqu'à ce qu'ils soient testés dans les 2 jours suivant la collecte.

Pour les échantillons de sérum: Collecter le sang dans un tube sans anticoagulant, laisser déposer pendant 30 minutes pour la coagulation du sang, puis centrifuger le sang. À la fin de la période de séparation à la centrifugeuse, le liquide surnageant est utilisé comme sérum. (Durée et vitesse de la centrifugeuse : 2300-2880 x g pendant — 10 min)

Pour les échantillons de plasma: Collecter le sang dans un collecteur avec anticoagulants (de l'EDTA, l'héparine et le citrate doivent être utilisés) pour éviter la coagulation de l'échantillon sanguin, puis placer celui-ci à la centrifugeuse. À la fin de la période de séparation à la centrifugeuse, le liquide surnageant est utilisé comme plasma. (Durée et vitesse de la centrifugeuse : 2300-2880 x g pendant — 10 min)

Ne pas tester des échantillons hémolysés ou troubles. Si l'échantillon ne peut pas être testé le jour de la collecte, conservez les échantillons de sérum ou de plasma au réfrigérateur ou au congélateur. Ne pas congeler et dégeler les échantillons de sérum ou de plasma réévaluativement. Ne pas congeler un échantillon de sang total. Porter les échantillons réfrigérés à température ambiante avant de les tester. Les échantillons congelés doivent être complètement dégelés et bien mélangés avant le test. Les échantillons troubles doivent être centrifugés. Éviter au maximum d'utiliser des échantillons congelés et dégelés, en raison de l'obstruction de la membrane par le débris.

Annexe 2 (suite) : Notice d'utilisation du test Toyo Ac anti-HBs RAPID TEST

PROTOCOLE

- Porter les échantillons de sang total, de sérum ou de plasma à température ambiante. Retirer la cassette de sa pochette.
- Prélever du sang total / sérum / plasma, à l'aide de la pipette fournie ou micropipette et déposer 100 µl dans le compartiment à échantillon de la cassette. Éviter la formation de bulles d'air.
- Selon la concentration d'anticorps anti-HBs dans l'échantillon, le test peut réagir dès 5 minutes. Les résultats doivent être lus après 15 minutes comme il est indiqué ci-dessous. Ne pas interpréter les résultats observés après 20 minutes. Un résultat lu après 20 minutes doit être considéré comme indéterminé.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Négatif: Une seule ligne colorée est visible dans la zone "C", indiquant que les anticorps de surface de l'hépatite B sont absents.

Positif: Deux lignes colorées sont visibles dans les zones "C" et "T", indiquant que des anticorps de surface de l'hépatite B sont présents.

Dans le cas d'une faible concentration d'anticorps de surface de l'hépatite B, la couleur de la ligne peut être peu visible dans la zone "T". Même une ligne de couleur peu intense doit être considérée comme un résultat positif.

Invalide: Aucune ligne de couleur n'est visible ou une seule ligne de couleur est visible dans la zone "T"; le test doit être répété en utilisant une nouvelle cassette.

Un volume d'échantillon insuffisant ou des techniques de réalisation du test incorrectes sont les causes les plus probables de l'absence de la ligne de contrôle. Renvoier la procédure et répéter le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, interrompre l'utilisation du test et contacter votre distributeur local.



CONTRÔLE QUALITÉ

Les tests ont été conçus avec des moyens de contrôles internes du bon déroulement de la réalisation du test. Une fois le test terminé, l'utilisateur sera capable de voir une ligne colorée dans la zone "C" pour les échantillons à résultat négatif et une ligne colorée dans les zones "T" et "C" pour les échantillons à résultat positif. L'apparition de la ligne de contrôle "C" est considérée comme contrôle interne de la bonne réalisation du test. Cette ligne indique qu'un volume d'échantillon suffisant a été ajouté et que le résultat du test peut être considéré comme valide. Il est recommandé d'utiliser un contrôle négatif et un contrôle positif pour s'assurer de la bonne performance du test en guise de contrôle externe. Les utilisateurs doivent se conformer aux directives fédérales, régionales et locales en vigueur en matière de contrôles externes de la qualité.

ÉVALUATION DES PERFORMANCES

Nature de l'échantillon	État de l'échantillon Anti-HBs	Type d'échantillon S / P			Type d'échantillon ST		
		Nombre d'échantillons	Comparatif Test utilisé	Résultat	Nombre d'échantillons	Comparatif Test utilisé	Résultat
Infection naturelle	Positif	101	EIA	100 %	101	EIA	100 %
Vacciné	Positif	108	EIA	100 %	104	EIA	100 %
Clinique	Négatif	500	EIA	100 %	500	EIA	100 %
Femme enceinte	Négatif	52	EIA	100 %	50	EIA	100 %
Facteur Rhumatoïde (FR)	Négatif	50	EIA	100 %	50	EIA	100 %
Anti-VHC	Négatif	20	EIA	100 %	10	EIA	100 %
Bilirubine	Négatif	10	EIA	100 %	-	-	-
Hémoglobine	Négatif	10	EIA	100 %	-	-	-
Triglycérides	Négatif	10	EIA	100 %	-	-	-

Sensibilité et spécificité

Pour les échantillons de S/P, les résultats d'échantillons positifs (209/209) et d'échantillons cliniques (500/500) sont utilisés. En utilisant ces résultats, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictive + et prédictive - sont calculées comme suit:

Sensibilité : 100 % Spécificité : 100 % V prédictive + : 100 % V prédictive - : 100 %

Pour les échantillons de ST, les résultats d'échantillons positifs (205/205) et d'échantillons cliniques (500/500) sont utilisés. En utilisant ces résultats, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictive + et prédictive - sont calculées comme suit:

Sensibilité : 100 % Spécificité : 100 % V prédictive + : 100 % V prédictive - : 100 %

Sensibilité analytique

Seuil : 9 mIU/mL

Panels de séroconversion: 15 panels de séroconversion pour le test anti-HBs Türklab ont été réalisés avec un test EIA comme test de référence. Les 15 séroconversions ont été correctement détectés dans le deuxième échantillon (> 3 mois) par le test anti-HBs Türklab et ont réagi positivement avec l'apparition d'une ligne sur la zone de contrôle "C" avec une autre ligne sur la zone "T" pour l'échantillon testé. Les tests EIA utilisés pour la comparaison ont fourni des résultats identiques pour les 15 panels.

En outre, 15 panels de séroconversion pour le test anti-HBs Türklab ont été réalisés avec un test EIA comme test de référence. 3 panels de séroconversion contenant des membres positifs ont été détectés positivement par le test anti-HBs Türklab qui a réagi correctement avec l'apparition d'une ligne sur la zone de contrôle "C" avec une autre ligne sur la zone "T" pour l'échantillon testé. Les tests EIA utilisés pour la comparaison ont fourni des résultats identiques pour les 3 panels. 12 autres panels de séroconversion ne contenant que des membres négatifs ont été détectés comme négatifs par le test anti-HBs Türklab qui a réagi correctement avec l'apparition d'une ligne sur la zone de contrôle "C". Les tests EIA utilisés pour la comparaison ont fourni des résultats identiques pour les 12 panels.

Ces évaluations prouvent que le test anti-HBs de Türklab a démontré une performance équivalente à celle du test EIA marqué CE en termes de sensibilité de diagnostic.

Réactivité croisée: La réactivité croisée a été testée avec les échantillons ci-dessous. Aucune réactivité croisée n'a été détectée avec le test anti-HBs.

- Échantillons de sang total, de sérum et de plasma anti-VHC et contrôle positif anti-VHC
- Échantillons de sang total, de sérum et de plasma de femmes enceintes.

Interférences: Les substances suivantes à l'origine d'interactions potentielles ont été testées avec le test anti-HBs : Hémoglobine, bilirubine, triglycérides, facteur rhumatoïde (FR). Aucune interférence n'a été observée.

Les échantillons hémolysés ne doivent pas être utilisés, étant donné qu'ils peuvent conduire à des résultats invalides ou erronés.

RÉFÉRENCES

- Division of Viral Hepatitis Centers for Disease Control and Prevention, last reviewed, April, 2007, <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hepb/>
- Understanding Hepatitis B Blood Test, Hepatitis B Foundation, US.
- Journal of Virology, March 2006, p. 2968-2975, Vol. 80, No. 6. <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/80/6/2968>
- Hepatitis B Vaccination and Prevention patient info/doctor/hepatitis-b-vaccination-and-prevention
- Department of Health & Human Services Centers for Disease Control and Prevention Division of Viral Hepatitis
- RDL Reference Laboratory, Clinical Test Utilities, Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), Neutralization-Confirmation
- Current information on Rapid Diagnostic Tests - Rapid Tests for Hepatitis Diagnostic Overview / PATH-a catalyst for global health, 2006, <http://www.rapid-diagnostics.org/rti-hepb-diag.htm>
- McMahon BJ et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: Results of a 15-year follow-up. Ann Intern Med. 2005;142:333-341. <http://www.medpagetoday.com/Pediatrics/Vaccines/tb1/647>
- Chen D-S. Long-term protection of hepatitis B vaccine: lessons from Alaskan experience after 15 years. Ann Intern Med. 2005;142:384-85. <http://www.medpagetoday.com/Pediatrics/Vaccines/tb1/647>



TÜRKLAB TIBBİ MALZEMELER SAN. ve TİC. A.Ş.
İTOB 10031 Sokak No: 15 Tekeköy Menderes İzmir / TÜRKİYE
T: +90 232 376 80 81 • F: +90 232 376 80 40 • www.turklab.com.tr • info@turklab.com.tr

NEPHROTEK
Faire Plus Pour La Santé
Distribué exclusivement par Les Laboratoires NEPHROTEK
Tel : +33 (0)1 46 87 12 82 • www.nephrotek.fr



Fabricant
Lire le mode d'emploi

Attention, lire le mode d'emploi
Dispositif médical de diagnostic in vitro

À usage unique
Nombre de test

REF Numéro de catalogue
Température de conservation

LOT Numéro de lot
Date de péremption

Date de rédaction du mode d'emploi: 15.08.2016 • Rev.6

C08.THBB.07-1

Annexe 3 : Plaquette d'information pour le test First response HCV



FIRST RESPONSE® HCV



**Test de détection rapide des anticorps
contre le virus de l'hépatite C
dans le sang total, le sérum et le plasma**

- **Simple & rapide**
*3 étapes seulement à partir de 35 µL de sang capillaire
Résultat en 20 minutes*
- **Évalué par le CNR des virus des hépatites B, C and Delta**
L. Poiteau et al., Département de Virologie, Hôpital Henri Mondor¹
- **Hautes performances**
Spécificité 100% - Sensibilité 100%
- **Détection de tous les sous-types de VHC**



VIROLOGIE

Annexe 3 (suite) : Plaquette d'information pour le test First response HCV

LA SOLUTION

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus enveloppé à ARN simple brin positif (9,5 kb) appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Six génotypes majeurs et une série de sous-types de VHC ont été identifiés. Isolé en 1989, le VHC est maintenant reconnu comme la principale cause d'hépatite dite « non A non B » associée à la transfusion et caractérisée par une forme aiguë et chronique. Plus de 50% des individus infectés développent une hépatite chronique sévère mettant la vie en danger avec une cirrhose du foie et des carcinomes hépatocellulaires. Des études cliniques montrent qu'une quantité significative d'individus infectés par le VHC développent des anticorps contre la protéine NS5 non structurale du virus.

Le test **First Response® HCV** est un test qualitatif immunochromatographique de troisième génération, permettant de détecter un mélange d'anticorps dirigés contre des antigènes structuraux (c22) et non structuraux NS5, NS3 (c200) et NS4 (c200).

Procédure

1. Prélever un tube de sang pour récupérer du sérum/plasma ou Prélever 35-µL de sang capillaire
2. Transférer 35 µL de sérum/plasma ou de sang capillaire/total dans le puits de la cassette
3. Ajouter une goutte de solution tampon
4. Lire le résultat à 20 minutes

Résultats

Négatif

Positif

Performances

	First Response® HCV
Spécificité	100%
Sensibilité	100%

Comparativement au kit commercial ELISA (voir notice).

NRC Evaluation¹

Test	Spécificité	Sensibilité
Test A	100%	100%
First Response® HCV	100%	99.3%
Test B	100%	98.6%
Test C	100%	98.6%

Contenu du kit

- 30 sachets contenant chacun :
 - 1 cassette test
 - 1 pipette de transfert
- 30 lingettes désinfectantes
- 1 flacon de solution tampon

¹ L. Poiteau et al., Département de Virologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil (France). *Journal of Viral Hepatitis*, 2016.



Référence produit

- Réf. 103FRC30CE
- First Response® HCV
- 30 tests

Premier Medical (Inde)

CE 1023

Lire attentivement les instructions figurant sur l'étiquetage et/ou les notices des résultats et de l'instrument.

BIO SYNEX
SAISONNIÈRE POUR LA FUMOUZZE

Distributeur exclusif : BIOSYNEX SA
 22 Boulevard Sébastien Brant
 67400 ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN - France
 Tél. : 03 88 78 80 88 - Fax : 03 88 78 76 78
 E-mail : client.pro@biosynex.com
www.biosynex.com

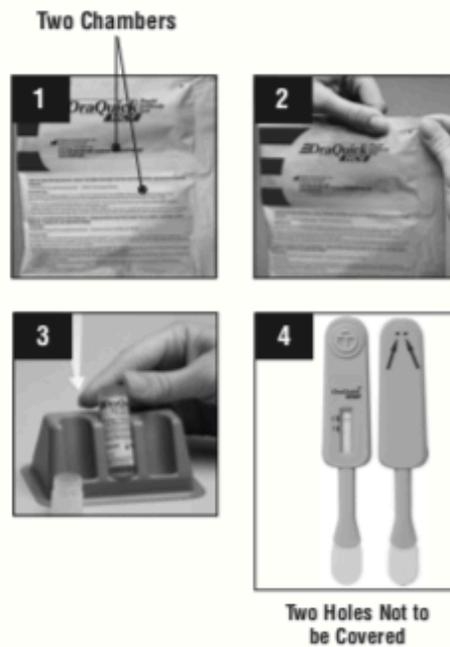
FLY_103FRC30CE_FR_V010080102

Annexe 4 : Notice d'utilisation du test Oraquick HCV

DIRECTIONS FOR USE

GENERAL TEST PREPARATION

1. If you are a new operator, before proceeding you **MUST** be able to correctly interpret the OraQuick® HCV Visual Reference Panel to use the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test.
2. Follow *Safety Precautions* section in this package insert.
3. Gather the materials you will need.
4. Allow the OraQuick® HCV Rapid Antibody Tests to come to operating temperature (15°-37°C; 59°-99°F) before use.
5. Refer to the *External Quality Control* section in this package insert to determine when the Kit Controls should be run.
6. Set an OraQuick® reusable Test Stand at your workspace, using only the stand provided.
7. Open the two chambers of the OraQuick® Divided Pouch by tearing at the top notches located on each side of the Pouch (see *pictures 1 and 2*).
8. Remove the Developer Solution Vial from the Pouch. Hold the Developer Vial firmly in your hand. Remove the cap from the Developer Vial by gently rocking the cap back and forth while pulling it off. Set the cap aside. Slide the vial into the top of the slots in the reusable Test Stand. (see *picture 3*).
9. Leave the Test Device in the Pouch until you are ready to use it to prevent contamination.



NOTE: DO NOT cover the two holes in the back of the Device with labels or other materials, as it may cause an Invalid test result (see *picture 4*).

SPECIMEN COLLECTION AND TESTING PROCEDURE

The OraQuick® HCV Rapid Antibody Test can be used for testing fingerstick whole blood specimens and venipuncture whole blood specimens. Refer to the specific testing procedure below.

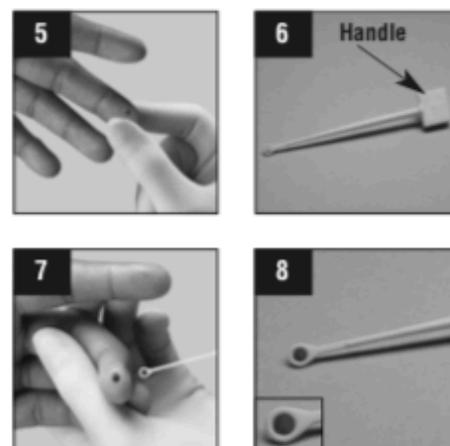
FINGERSTICK WHOLE BLOOD AND VENIPUNCTURE WHOLE BLOOD PROCEDURE

STEP 1: COLLECT

STEP 1A: FINGERSTICK WHOLE BLOOD

1. Using an antiseptic wipe, clean the finger of the person being tested. Allow the finger to air dry. Using a sterile lancet, puncture the skin just off the center of the finger pad. Hold the finger downward and apply gentle pressure beside the point of the puncture. Avoid squeezing the finger to make it bleed (see *picture 5*). Wipe away the first drop of blood with a sterile gauze pad and allow a new drop of blood to form.
2. Obtain an unused Specimen Collection Loop by the handle (see *picture 6*). Place the rounded end of the Loop on the drop of blood (see *picture 7*) and verify that the Loop is completely filled with blood (see *picture 8*).

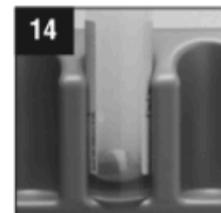
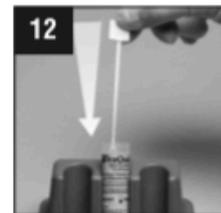
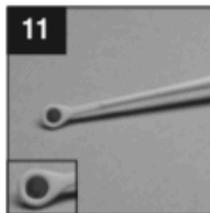
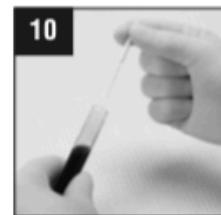
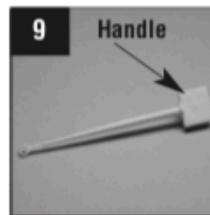
NOTE: If the Loop is dropped or comes in contact with any other surface, discard it in a biohazard waste container. Obtain a new Loop for the collection of the blood specimen.



Annexe 4 (suite) : Notice d'utilisation du test Oraquick HCV

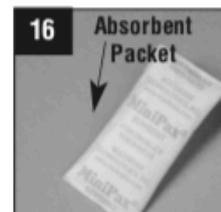
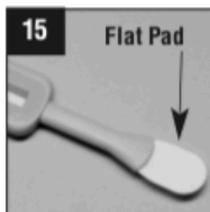
STEP 1B: VENIPUNCTURE WHOLE BLOOD

1. Using standard venous phlebotomy procedures collect a whole blood specimen using a tube containing any of the following anticoagulants: EDTA, sodium heparin, lithium heparin, or sodium citrate. **Other anticoagulants have not been tested and may cause an inaccurate result.** If the specimens are not tested at the time of collection, the whole blood may be stored at 2°-8°C (36°-46°F) for up to 7 days or at 15°-30°C (59°-86°F) for up to 3 days.
2. Prior to testing, mix the blood tube gently by inversion several times to ensure a homogeneous specimen. Obtain an unused Specimen Collection Loop by the handle (see picture 9). Insert the rounded end of the Loop into the tube of blood (see picture 10), and verify that the Loop is completely filled with blood (see picture 11).
NOTE: If the Loop is dropped or comes in contact with any other surface, discard it in a biohazard waste container. Use a new Loop for the collection of the blood specimen.



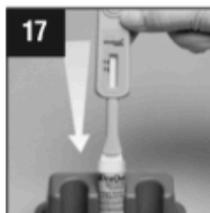
STEP 2: MIX

1. Immediately insert the blood-filled end of the Loop all the way into the Developer Vial (see picture 12). Use the Loop to stir the blood sample in the Developer Solution (see picture 13). Remove the used Loop from the Solution and discard in a biohazard waste container.
2. Verify that the Solution is pink in color, indicating that the blood was thoroughly mixed into the Solution (see picture 14). If the Solution is not pink, discard all test materials in a biohazard waste container. Start the test over using a new Pouch and a new blood sample.
NOTE: To ensure accurate results, the Test Device must be inserted into the Developer Solution Vial within 60 minutes after introducing the specimen into the Developer Solution.



STEP 3: TEST

1. Remove the Device from the Pouch. **DO NOT** touch the Flat Pad (see picture 15). Verify that an Absorbent Packet is included with the Device (see picture 16). If no Absorbent Packet is present, or if the Absorbent Packet is damaged, discard the Device and obtain a new Pouch for testing.
2. Insert the Flat Pad of the Device all the way into the Developer Vial containing the blood sample (see picture 17), and verify that the Flat Pad touches the bottom of the Developer Vial. The Result Window on the Device should be facing towards you (see picture 18).
3. Start timing the test (see picture 19). **DO NOT** remove the Device from the Developer Vial while the test is running. A pink color will migrate up the Result Window, and will gradually disappear as the test develops (see picture 20).
4. Read the result in a fully lighted area after 20 minutes, but no more than 40 minutes.
NOTE: DO NOT read the result before 20 minutes.
5. Refer to the *Test Result and Interpretation of Test Result* section in this package insert.



GENERAL TEST CLEAN-UP

1. Dispose of the used test materials and gloves in a biohazard waste container.
2. When using gloves, change your gloves between each test to prevent contamination.
3. Use a freshly prepared 10% solution of bleach to clean up any spills.⁵

Annexe 4 (suite) : Notice d'utilisation du test Oraquick HCV

QUALITY CONTROL

Built-in Control Features

The OraQuick® HCV Rapid Antibody Test has a built-in procedural control that demonstrates assay validity. A reddish-purple line in the Control Zone (C Zone) of the Result Window indicates that a specimen was added and that the fluid migrated appropriately through the Device. The Control line will appear on all valid tests, whether or not the sample is reactive or non-reactive for anti-HCV (Refer to *Test Result and Interpretation of Test Result* section in this package insert).

External Quality Control

OraQuick® HCV Rapid Antibody Test Kit Controls are available separately for use only with the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test. The Kit Controls are specifically formulated and manufactured to ensure proper performance of the test. The HCV Positive Control will produce a reactive reddish-purple line at the Test Zone (T Zone). The HCV Negative Control will generate a non-reactive test result (no reddish-purple line at the T Zone). Refer to *Test Result and Interpretation of Test Result* section in this package insert. Use of kit control reagents manufactured by any other source may not meet the requirements for an adequate quality assurance program for the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test. If the external controls do not produce expected results, patient testing should not be performed. Contact OraSure Technologies' Customer Service if the Kit Control reagents do not produce the expected results.

Additional controls may be tested according to guidelines or requirements of local, state, and/or federal regulations or accrediting organizations.

Run the External Controls under the following circumstances:

- Each new operator prior to performing testing on patient specimens,
- When opening a new test kit lot,
- Whenever a new shipment of test kits is received,
- If the temperature of the test kit storage area falls outside of 2°-30°C (36°-86°F),
- If the temperature of the testing area falls outside of 15°-37°C (59°-99°F), and
- At periodic intervals as dictated by the user facility.

Test Procedure for External Controls:

1. Open a Kit Control Vial containing the control reagent.
2. Insert the rounded end of an unused Specimen Collection Loop into the vial of the control reagent. Visually inspect the loop to make sure that it is completely filled with the control reagent. **Use separate unused Specimen Collection Loops for each control reagent.**
3. Immediately immerse the control-reagent-filled Specimen Collection Loop into the Developer Vial. Use the Specimen Collection Loop to stir the specimen in the developer solution. Remove the Specimen Collection Loop from the Developer Vial and discard the used Loop in a biohazard waste container.
4. Follow Step 3 of the *Test Procedure* for additional instructions.

Refer to the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test Kit Controls package insert for full instructions on the use of these reagents. It is the responsibility of each laboratory using the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test to establish an adequate quality assurance program to ensure the performance of the device under its specific locations and conditions of use.

Annexe 4 (suite) : Notice d'utilisation du test Oraquick HCV

Qualification for New Operators

The OraQuick® HCV Visual Reference Panel is available separately for use with the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test. The OraQuick® HCV Visual Reference Panel includes potential test results including non-reactive, weakly reactive and the limit of detection of the test device. **New operators MUST be able to correctly interpret all devices in the OraQuick® HCV Visual Reference Panel prior to using the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test.** Failure to read at low intensities can result in the inability to detect specimens near the limit of detection of the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test and may result in false negative results.

TEST RESULT AND INTERPRETATION OF TEST RESULT

Refer to the Result Window on the Test Device.

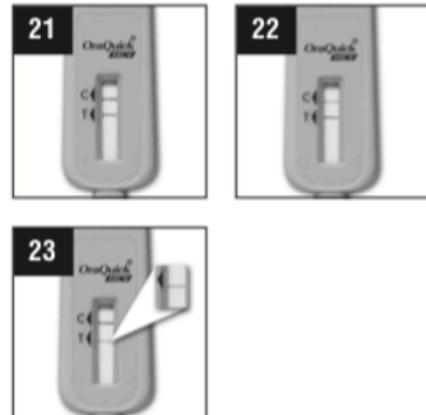
REACTIVE

A test is **Reactive** if:

a line appears in the C Zone and a line appears in the T Zone. Lines may vary in intensity. The test is reactive regardless of how faint these lines appear (see pictures 21, 22 and 23).

A **Reactive** test result means that HCV antibodies have been detected in the specimen. Patient is presumed to be infected with HCV.

Individuals with a reactive result in the OraQuick® HCV Rapid Antibody Test should undergo appropriate clinical follow-up, according to CDC recommendations for supplemental testing.⁶



NON-REACTIVE

A test is **Non-Reactive** if:

a line appears in the C Zone and NO line appears in the T Zone (see picture 24).

A **Non-Reactive** test result means that HCV antibodies were not detected in the specimen. Patient is presumed not to be infected with HCV.



INVALID

A test is **Invalid** if:

- **NO** line appears in the C Zone (see picture 25), or
- a pink background obscures the results during the 20 to 40 minute read times (see picture 26), or
- any partial line on one side of the C or T Zones (see pictures 27 and 28).

An **Invalid** test result means that there was a problem running the test, either related to the specimen or to the Device. **An Invalid result cannot be interpreted.** Repeat the test with a new Pouch and a new specimen. Contact OraSure Technologies' Customer Service if you are unable to get a valid test result upon repeat testing.



To report a device problem, contact OraSure Technologies Customer Service (1-800-orasure) and/or FDA (www.fda.gov/medwatch).

Annexe 5 : Notice d'utilisation du test Toyo HCV



NOTICE D'UTILISATION

Test rapide pour la détection des
anticorps anti-VHC
dans le sang total le sérum ou le plasma

in vitro diagnostic test

Diagnostic *in vitro* pour usage professionnel uniquement

Code Produit: THC02
Référence Nephrotek: THC02-40
Cassette pour test anticorps anti-VHC

INFORMATION PREALABLE

Le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure des pathologies chroniques hépatiques, provoquant fréquemment des cirrhoses et augmentant le risque de cancers hépatocellulaires. Le VHC est un virus à ARN simple brin de la famille des Flaviviridae. Le génome comprend environ 10,000 nucléotides et code pour une protéine simple d'environ 3,000 acides aminés. Cette protéine est prise en charge par la cellule hôte et les protéases virales pour former 3 protéines structurales majeures et plusieurs protéines non structurales nécessaires pour la réplication du virus. Différents génotypes du VHC, avec des séquences génotypiques légèrement différentes ont été identifiés, ils sont corrélés avec des réponses différentes au traitement à l'interféron alpha.

Le VHC peut être classifié en 6 génotypes distincts et plus de 70 sous types qui diffèrent au niveau de la séquence nucléotidique de 15 à 30 %. Les différents génotypes peuvent posséder différentes propriétés phénotypiques.

Les tests immunochromatographiques sur membrane peuvent être réalisés en quelques minutes et leurs résultats sont lus visuellement. De plus, même s'il n'y a pas de traitement prophylactique après une blessure par piqûre, il peut être important de connaître rapidement le statut immunitaire d'un patient.

PRINCIPE

Le test anti-VHC est un test immunochromatographique rapide pour la détection qualitative des anticorps générés contre les protéines codées par les séquences conservées des particules virales CORE, NS3, NS4 et NS5 du génome viral dans le sang total, le sérum ou le plasma.

REACTIFS

Antigènes VHC recombinants (CORE, NS3, NS4, NS5) anticorps monoclonaux anti-VHC, antigènes VHC recombinants conjugués avec des particules d'or colloïdal.

METHODE

Le test anti-VHC utilise une technologie immunochromatographique sur phase solide pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC dans le sang total, le sérum ou le plasma. Ce test est un test immunochromatographique à deux sites avec une combinaison d'anticorps monoclonaux et polyclonaux pour détecter de façon sélective, avec une sensibilité élevée, les anticorps anti VHC dans un échantillon. Les antigènes VHC recombinants (CORE, NS3, NS4, NS5) sont immobilisés au niveau de la bande T et les anticorps anti-VHC monoclonaux sont immobilisés au niveau de la bande C de la membrane de nitrocellulose. Les antigènes recombinants conjugués à l'or colloïdal sont déposés et séchés sur le tampon. L'échantillon est déposé au niveau de ce tampon. Si l'échantillon contient des anticorps anti-VHC, ils se lient aux antigènes recombinants conjugués à l'or colloïdal de la phase mobile. Ils vont migrer ensemble jusqu'à la zone test (T). Le complexe « anticorps anti-VHC – antigènes conjugués à l'or colloïdal » se lie aux antigènes recombinants immobilisés et par conséquent, les anticorps anti-VHC qui s'étaient liés aux antigènes recombinants conjugués sont immobilisés dans la zone T créant une bande colorée visible due à l'accumulation des particules colloïdales dans la zone T : le résultat est POSITIF. S'il n'y a pas d'anticorps anti-VHC dans l'échantillon, l'échantillon migre jusqu'à la zone T avec les antigènes recombinants conjugués libres. Les antigènes recombinants fixés sur la zone T ne peuvent se lier aux antigènes recombinants conjugués libres. Il n'y a donc pas formation d'une bande colorée visible dans la zone T : le résultat est NEGATIF. Indépendamment du contenu en anticorps anti-VHC dans l'échantillon, les antigènes recombinants mobiles conjugués à l'or colloïdal vont se lier aux anticorps monoclonaux anti-VHC lorsque le liquide va migrer jusqu'à la zone contrôle C. L'accumulation de particules d'or colloïdal produit une bande colorée visible dans la zone C, indiquant que le résultat est valide. Cette bande colorée doit être visible dans tous les cas. S'il n'y a pas de ligne colorée dans la zone C, le résultat est INVALIDE.

PRECAUTIONS ET LIMITES

1. A usage de diagnostic *in vitro*
2. Ne pas utiliser après la date de péremption. Les dispositifs ne doivent pas être réutilisés (usage unique).
3. Les dispositifs doivent être conservés dans leur blister scellé jusqu'à utilisation. Ne pas utiliser si le blister est ouvert ou endommagé.
4. Porter des gants jetables lors de l'utilisation des kits ou des échantillons et se laver les mains minutieusement après utilisation.
5. Utiliser des pipettes neuves à chaque utilisation. Ne pas pipeter à la bouche.
6. Tous les prélèvements doivent être considérés comme potentiellement infectieux. Observer les précautions d'emploi habituelles contre les risques microbiologiques et suivre les dispositions en vigueur pour l'élimination des déchets.
7. Ce test va indiquer seulement la présence ou l'absence d'anticorps anti-VHC dans le prélèvement et ne doit pas être utilisé seul pour affirmer le diagnostic d'une infection au VHC. Comme tous les tests diagnostiques, il faut garder à l'esprit qu'un diagnostic ne peut être basé que sur un seul test. Il doit être établi par un expert après évaluation clinique.

CONSERVATION

Les dispositifs doivent être éloignés de sources de radiation, de lumière directe, d'humidité, de chaleur et conservés à température ambiante entre 4 et 30°C. Ne pas congeler.

Les conditions de conservation des blisters après ouverture sont les mêmes que pour les blisters scellés. Les tests doivent être effectués au plus tard une heure après ouverture des blisters

Contenu du kit: Cassettes, micropipettes de 30µl pour prélèvement capillaire, diluants et mode d'emploi, lancette (pour prélèvement capillaire)

Matériel non fourni: Tube de prélèvement, centrifugeuse, chronomètre

Matériel recommandé: Micropipette pour délivrer l'échantillon de plasma/sérum

RECUEIL ET PREPARATION DE L'ECHANTILLON

Le test peut être réalisé sur du sérum, du plasma ou du sang total. Pour éviter toute hémolyse, le sérum ou le plasma doit être séparé du sang total le plus tôt possible.

Pour le sang total: Les tests doivent être réalisés immédiatement sur sang total. Sinon, conserver avec anticoagulant (EDTA, héparine ou citrate) entre 2 et 8°C. Les tests doivent être effectués dans les deux jours suivant le prélèvement.

Pour les sérums: Recueillir le sang sans anticoagulant, laisser 30 minutes pour la coagulation puis centrifuger. Après centrifugation (10 minutes, 4000 rpm), prélever le sérum.

Pour les plasmas: Les anticoagulants : EDTA, héparine, citrate, peuvent être utilisés et sont ajoutés pour empêcher la coagulation dans l'échantillon de sang du patient qui est ensuite centrifugé (10 minutes, 4000 rpm).

Utiliser des échantillons clairs, non hémolysés. Si le test ne peut être effectué le jour du prélèvement, conserver les échantillons de plasma ou de sérum au réfrigérateur ou au congélateur. Les échantillons de sang total ne peuvent pas être congelés. Ramener les échantillons à température ambiante avant d'effectuer les tests. Les échantillons congelés doivent être décongelés et agités avant emploi. Éviter les décongelations et recongelations successives.

Annexe 5 (suite) : Notice d'utilisation du test Toyo HCV

PROTOCOLE

- Ramener le test et les échantillons à température ambiante. Sortir le dispositif du blister.
- Pour les sérums et plasmas**, prélever 30µl à l'aide d'une micropipette, déposer dans le puits « échantillon » de la cassette puis ajouter 1 goutte de diluant.
Pour un prélèvement de sang total capillaire, prélever 30µl à l'aide de la pipette fournie à cet effet. Former une grosse goutte de sang au bout du doigt, approcher l'extrémité de la pipette de la goutte tout en la maintenant horizontalement. **Ne pas appuyer sur la poire de la pipette**; celle-ci se remplit automatiquement par capillarité. Déposer dans le puits l'échantillon et ajouter 1 goutte de diluant.
Éviter la formation de bulles d'air.
- Le résultat doit être lu à 15 minutes (ne pas lire après 20 minutes ; un résultat après 20 minutes devra être considéré comme invalide).

INTERPRETATION DES RESULTATS

Négatif: Une seule bande est visible dans la zone C indiquant l'absence d'anticorps anti-VHC.

Positif: Deux bandes sont visibles, une dans la zone T et l'autre dans la zone C, indiquant la présence d'anticorps anti-VHC.

Des concentrations faibles d'anticorps VHC peuvent provoquer l'apparition d'une bande de faible intensité dans la zone T. Ce résultat doit être considéré comme positif.

Invalide: - Absence de bande dans les zones T et C: le test doit être recommencé avec un autre dispositif.

- Seulement une bande dans la zone T ou au milieu de la fenêtre: le test doit être recommencé avec un autre dispositif.



CONTROLE QUALITE

Les tests ont été fabriqués selon une procédure de contrôle qualité. Lors de la réalisation du test, le manipulateur verra apparaître une bande colorée dans la zone « C » du test pour les tests négatifs, et une bande colorée dans les zones « T » et « C » pour les tests positifs. L'apparition de la bande contrôle « C » est considérée comme un contrôle interne. Cette bande indique qu'un volume suffisant d'échantillon et de diluant a été délivré et permet de valider le résultat. Il est recommandé d'utiliser un contrôle externe négatif et un contrôle externe positif afin de vérifier les performances du test.

PERFORMANCES

Nombre de tests	Type d'échantillon	Statut anti-VHC	Test de référence	Concordance des Résultats
400	Echantillons positifs (tous les génotypes disponibles)	Positif	EIA	100 %
1058	Donneurs de sang	Négatif	EIA	100 %
250	Echantillons cliniques	Négatif	EIA	100 %
229	Femmes enceintes	Négatif	EIA	100 %
150	Facteur Rhumatoïde	Négatif	EIA	100 %
10	Bilirubine	Négatif	EIA	100 %
10	Hémoglobine	Négatif	EIA	100 %
10	Triglycérides	Négatif	EIA	100 %
10	Anti-HBs	Négatif	WHO Standard	100 %

Sensibilité : 100 %

Spécificité : 100 %

Valeur prédictive positive: 100 %

Valeur prédictive : 100 %

Panel de Séroconversion: 30 échantillons d'un panel de séroconversion anti-VHC ont été testés avec le test Türklab anti-VHC contre un test EIA marqué CE. Les 30 séroconversions ont été correctement détectées par le test Türklab anti-HCV révélant à la fois une bande dans la zone T et une bande dans la zone C. Le test EIA détectait également correctement ces 30 échantillons. Cette évaluation indique que le test Türklab anti-VHC présente des performances équivalentes en terme de sensibilité comparé à un test EIA marqué CE.

Réactions croisées: Les réactions croisées ont été recherchées sur les échantillons décrits ci-dessous. Aucune réaction croisée n'a été observée.

- Echantillons de sérums/plasmas/sang total positifs pour l'anti-HBs
- Echantillons de sérums/plasmas/sang total de femmes enceintes.

Interférences: Les substances suivantes, potentiellement interférentes ont été étudiées:

Hémoglobine, Bilirubine, Triglycérides, Facteur Rhumatoïde (RF). Aucune interférence n'a été observée.

Les échantillons hémolysés ne doivent pas être utilisés car ils peuvent donner des résultats faux ou invalides.

REFERENCE

- Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro, Charles M. Rice, December 28, 2005
- Diseases of the Liver, 2002, Howard J. Worman, M. D.
- Characterization of Host-Range and Cell Entry Properties of the Major Genotypes and Subtypes of Hepatitis C Virus, Dimitri Lavillette, Alexander W. Tarr, Cecile Voisset, Peggy Donot, Birke Bartosch, Christine Bain, Arvind H. Patel, Jean Dubuisson, Jonathan K. Ball, and Francois-Loic Cosset, HEPATOLOGY 2005;41:265-274
- Sensitivity of a rapid immunochromatographic test for Hepatitis C antibodies detection, Daniel et al., 2005.



TÜRLAB TIBBİ MALZEMELER SAN. ve TİC. A.Ş.
Atatürk Organize Sanayi Bölgesi 10040 Sokak No:20 35620 Çiğli - İZMİR / TÜRKİYE
T: +90 232 376 80 81 F: +90 232 376 80 40 • www.turklab.com.tr • info@turklab.com.tr

Laboratoires NEPHROTEK
Faire Plus Pour La Santé
Distribué exclusivement par les Laboratoires NEPHROTEK
Tel : +33 (0)1 46 87 12 82 E-mail : flarue@nephrotek.fr



Fabriquant
Lire attentivement
la notice d'utilisation



Attention,
lire la notice d'utilisation
Dispositif médical
de diagnostic in vitro



Ne pas réutiliser
Nombre de tests



Numéro de catalogue
Température
de conservation



Numéro de lot
Date de péremption

Annexe 6 : Affiche de promotion du dépistage de l'hépatite C



C'EST SIMPLE, RAPIDE, GRATUIT ET CONFIDENTIEL

L'hépatite C est une maladie **silencieuse**, qui à long terme peut avoir des conséquences sérieuses **sur le foie**. Aujourd'hui près **d'une personne sur deux** atteinte ne le sait pas. Pourtant, **prise à temps**, l'hépatite C **se guérit** dans 99% des cas. Ici, votre pharmacien vous **dépiste** et vous **accompagne**.

FAITES LE TEST !



abbvie

Annexe 7 : Fiche de présentation du TROD

Exemplaire à remettre à l'utilisateur



Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) VIH et VH

Principe du TROD

Le TROD est un Test Rapide à Orientation Diagnostique fiable à 99%. Il peut être effectué à n'importe quel moment, que l'on soit à jeun ou pas. Il est réalisé au cours d'un entretien anonyme et confidentiel, à partir d'une goutte de sang recueillie sur le doigt. Cette goutte de sang est mise en contact avec des solutions réactives afin d'établir la présence, ou non, d'anticorps fabriqués par l'organisme contre le virus en cas d'infection. Le résultat est obtenu environ 5 à 15 minutes plus tard selon le TROD effectué.

Limites du TROD

Le TROD n'est pas un test de diagnostic précoce. Si l'exposition au virus et l'infection sont trop récentes, les anticorps n'auront pas encore été fabriqués par l'organisme en quantité suffisante pour être détectés par le TROD. Il ne peut détecter une infection que 3 mois après contact avec le virus.

Le TROD ne permet qu'une orientation diagnostique et ne constitue en aucun cas un diagnostic biologique. En cas de résultat positif, il faut effectuer un test de confirmation avec une prise de sang.

Trois résultats sont possibles

- **Le test est négatif**

Ce résultat signifie que vous n'avez pas d'anticorps contre le VIH ou le VHC et que vous n'avez pas contracté le virus. Le résultat est fiable si vous n'avez pas été exposé(e) depuis moins de 3 mois avant le test.

- **Le test est positif**

Un résultat positif doit toujours être confirmé par un test de dépistage classique (avec prélèvement sanguin), effectué soit en laboratoire sur prescription médicale, soit dans un CeGIDD.

Pour le VIH : Les anticorps détectés indiquent la présence du VIH dans l'organisme. Savoir le plus tôt possible que l'on est porteur du VIH permet d'être mieux suivi(e) et de démarrer des traitements ralentissant voire bloquant l'évolution de l'infection vers la maladie.

Pour le VHC : Les anticorps détectés ne permettent pas de distinguer si l'infection est active ou s'il s'agit d'une ancienne infection guérie. Un examen supplémentaire (appelé PCR) recherchant le virus dans le sang (charge virale) est nécessaire pour savoir si vous êtes toujours porteur d'une hépatite virale C ou si vous en êtes guéri(e). Aujourd'hui, l'infection par le VHC peut être guérie avec des traitements très efficaces et très bien tolérés. Il faut rappeler qu'une personne déjà guérie du VHC peut à nouveau être contaminée car la guérison ne protège pas contre une nouvelle contamination.

- **Le test est non interprétable ou invalide**

Un problème technique a rendu la lecture du test impossible et nécessite de refaire un test, ou d'effectuer directement un test classique de dépistage sur prélèvement sanguin.

Dans tous les cas, vous bénéficierez d'un entretien, avant et après le test, ainsi que de conseils et d'accompagnement.

Se dépister, c'est prendre soin de soi, c'est prendre soin des autres.

Annexe 8 : Accord de dépistage



Accord de dépistage

Exemplaire à conserver

Madame, Monsieur,

Votre pharmacien vous propose la réalisation d'un dépistage du VIH ou VHC confidentiel, anonyme et gratuit.

Ce dépistage s'effectue à l'aide d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD). Nos intervenants sont des professionnels de santé habilités à pratiquer ces TROD et sont également formés aux gestes techniques et à l'accompagnement. Nous effectuons ce dépistage dans un cadre plus large de parcours de soin et de prévention/réduction des risques:

Votre participation doit être libre et volontaire. Avant de prendre votre décision, nous vous remercions de lire attentivement la note d'information ci-jointe afin de comprendre comment ce test est réalisé, les résultats qu'il permet et leur signification.

Principe de déroulement du TROD

Avec seulement une goutte de sang recueillie au bout du doigt, les TROD permettent d'obtenir en quelques minutes un résultat fiable.

- Une personne habilitée, recueille vos attentes et vous explique le déroulement du test. Elle échange avec vous sur les conséquences possibles du résultat.
- Prélèvement d'une goutte de sang au bout de votre doigt.
- Réalisation du test, le résultat est disponible en quelques minutes.
- Le résultat vous est rendu oralement et par écrit.
- La personne vous ayant accueilli(e) reste à votre écoute, pour toute question, une orientation ou un accompagnement.

Je certifie avoir pris connaissance de la note d'information,

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais,

J'accepte librement de participer à cette offre de service dans les conditions précisées dans ce document

Le à

Annexe 9 : Fiche de recueil des données patient

Exemplaire à conserver



ENTRETIEN INDIVIDUEL ANONYME

Date : Par (initiales) : N° chronologique :

Personne accueillie

Genre : Homme Femme Trans FTM Trans MTF NSPP Âge : ans

	Sérologies connues			Antécédents de dépistage						Méthode dépistage			
	Positif	négatif	NSP	jamais	< 3mois	3-6 m	6-12 m	1-5 ans	> 5 ans	NSP	labo	Trod	Autotest
VHC													
VIH													
VHB													
Autre													

Motivation du dépistage : Proposition Prise de risque Contrôle occasionnel Symptôme

Parcours de vie

Transfusion ou greffe	Dialysé
En Chirurgie ou Réanimation	Au moins une fois drogue IV ou intranasale
Hémorragie digestive	Incarcération
Accouchement difficile	Partenaire ou entourage atteint(e) par VHC
Maladie grave néonatalogie pédiatrie	Soins en Sud-Est asiatique, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du sud
	Tatouage, piercing, mésothérapie, acupuncture sans aiguille jetables

Sexualité

Hétéro Homo Bisex Nb partenaires/an :

Rapports protégés : toujours souvent occasion non

Baisers - Caresses - Frottements

Fellation - Cunnilingus - Anulingus

Pénétration vaginale Pénétration anale

Pratiques hard (fist-uro-scat)

Substances	non	occasionnel	régulier
Tabac			
Alcool			
Cannabis			
Chemsex			
Slam			
Autre			

Connaissances et apports

VIH et hépatites	Transmission/ Dépistage	Prévention	autres IST
VIH VHC	T. sex. T. sanguine	CAT post risque	Blennorragie / Urétrite
VHA VHB	TMF Allaitement	TPE	Chlamydiae
Séroconversion	Conduites à risque	PreP	Gonocoque
Charge Virale	Sérodifférence partenaire	TASP	Condylomes (HPV)
Traitement		Vaccination	Herpès (HSV)
Alcoolisation	Offres dépistage	Préservatifs	Mycose Parasites
Cancers	TROD	Autres outils prévention	Staphylocoque
Toxicomanie	Autotest VIH		Syphilis

Évaluation du risque : par l'opérateur :/10 par l'utilisateur (autoévaluation) :/10

Contexte et Ressource(s) :

RÉSULTATS : VHC : lot: per: Résultat: Nég. Pos. Indet.
 VIH : lot: per: Résultat: Nég. Pos. Indet.

ORIENTATION post-test :

Hépatologie	Urgences TPE	PrEP, remise préservatifs
Infectiologie	Addicto, psycho	Remise autotest
Dépistage labo, Cegidd	Med traitant	Pas d'orientation

Établissement demandé par l'utilisateur :

Annexe 10 : Fiche de résultat d'un TROD négatif



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est NÉGATIF

Si vous n'avez pas eu de risques d'exposition au VHC dans les trois derniers mois précédant ce test, le résultat négatif signifie que vous n'êtes pas infecté par le VHC.

Si vous avez pu être en contact avec le VHC dans les trois derniers mois précédant ce test, il vous faudra refaire un test trois mois après le dernier contact supposé avec le VHC pour être certain(e) de ne pas être infecté(e).

Vous pouvez revenir effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupe-sis.eu/annuaire/>

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYO VHC

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

Annexe 11 : Fiche de résultat d'un TROD indéterminé



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est INDÉTERMINÉ

Cela signifie que le test réalisé aujourd'hui **ne peut pas être interprété pour vous donner un résultat, positif ou négatif**, et ne permet pas de savoir si vous êtes, avez été, ou non, infecté par le VHC.

Vous pouvez effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.grouperis.eu/annuaire/>

Dans l'attente du résultat de ce test, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger votre entourage.

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYO VHC

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

Annexe 12 : Fiche de résultat d'un TROD positif



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharamatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est POSITIF

Ce résultat de dépistage positif signifie que **vous avez été en contact avec le VHC mais le test doit être confirmé car il ne permet pas de savoir si le virus a été éliminé ou non de votre organisme**. Le test de confirmation s'effectue par une sérologie sur un prélèvement sanguin couplé à un dosage de l'ARN du VHC (charge virale plasmatique) et peut être effectué :

- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant (voir ci-après)
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupestis.eu/annuaire/>

Savoir le plus tôt possible sa maladie active au VHC permet d'être mieux suivi(e) et de démarrer des traitements permettant d'éliminer dans presque tous les cas le virus de l'organisme et bloquer l'évolution de l'infection.

Nous vous incitons à réaliser ce test complémentaire et bénéficier d'une prise en charge médicale.

Dans l'attente du résultat de ce test de confirmation, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger votre entourage.

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité: Test TOYO VHC

Orientation demandée par l'utilisateur :

Lot : Pér. :

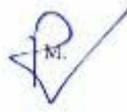
Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

(étiquette)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29.01.2021

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Valentine Laurain</p> <p><u>Sujet</u> : L'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique dans le dépistage des hépatites B et C.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur et Doyen de la Faculté de Pharmacie Directeur : M. Raphaël DUVAL, Professeur et Doyen de la Faculté de Pharmacie Juges : Mme Véronique VENARD, Pharmacien biologiste Mme Emmanuelle MIRANDA, Pharmacien d'officine Mme Souad DALL, Pharmacien d'officine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 14.01.2021</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 14.01.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DUVAL </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21 JAN. 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p>N° d'enregistrement : 11519C</p>

N° d'identification :

TITRE

L'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique dans le dépistage des hépatites B et C

Thèse soutenue le 28 Janvier 2021

Par Valentine LAURAIN

RESUME :

L'hépatite virale constitue un problème de santé publique mondial. C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé a établi une stratégie qui vise à éliminer les hépatites virales B et C d'ici 2030, en réduisant de manière importante le nombre de nouvelles infections et la mortalité.

Des outils pour atteindre cet objectif sont déjà disponibles. Concernant l'hépatite C, l'arrivée sur le marché des nouveaux antiviraux à action directe, dont l'efficacité et la tolérance sont notables, permettent d'atteindre des taux de guérison de plus de 95%. Concernant l'hépatite B, le vaccin disponible est également très efficace et l'obligation vaccinale dans la petite enfance a déjà permis de diminuer la prévalence de l'hépatite B. Pour autant, le dépistage des hépatites virales B et C est encore limité.

Cette thèse vise à montrer la place que pourrait avoir le pharmacien d'officine dans le dépistage des hépatites B et C et ainsi le rôle à jouer dans l'éradication de ces maladies.

Le pharmacien d'officine a une place importante dans l'accompagnement des patients au travers du parcours de soins par sa proximité avec eux. De plus en plus de missions lui sont confiées et celle-ci pourrait permettre d'élargir la population cible aux personnes infectées qui ignorent avoir pris un risque dans le passé.

L'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique par le pharmacien d'officine pourrait permettre de dépister un plus grand nombre de personnes infectées qui l'ignorent en allant au plus près des patients.

MOTS CLES : TROD, HEPATITE C, HEPATITE B, VHC, VHB, VIRUS, DEPISTAGE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. Raphaël DUVAL	L2CM, UMR 7053, CNRS- Université de Lorraine	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle