

PROCOLE DE RECHERCHE

ANRS 95050 ICONE

Intervention COmmuNautaire en vue d'Eliminer le VHC parmi les usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier

Version n°5.0 du 05/06/2020

Numéro d'enregistrement dans clinicaltrials.gov : NCT04008927
Avis favorable du CPP du Sud-Est V le 07 juillet 2020 (version 5.0 du 05/06/2020)
N° d'enregistrement de l'ANSM : 2018-A02667-48 le 01/10/2018

Promoteur :

Inserm-ANRS

Institut national de la santé et de la recherche médicale-ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites)

101 rue de Tolbiac

75013 PARIS

FRANCE

Tél. : 01 53 94 60 00 - Fax : 01 53 94 60 01

Investigateur Coordonnateur :

Hélène Donnadieu-Rigole

Adresse : Hôpital saint Eloi, Département d'addictologie, 80 Rue Augustin Fliche
34295 Montpellier cedex 5

Tél. : 04 67 33 70 20 - Fax : 04 67 33 78 69

Courriel : h-donnadieu_rigole@chu-montpellier.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion :

Nicolas Nagot

PCCI-UMR1058 (EFS - INSERM - Université de Montpellier)

Inserm DR, 60 rue de Navacelles, 34394 Montpellier, France

Tél. : 04 4 34 35 91 17 -

Courriel : n-nagot@chu-montpellier.fr

Clause de confidentialité

Ce document contient des informations qui sont la propriété du Promoteur et qui vous sont confiées à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe, les membres du CPP et l'Autorité Compétente concernés. Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable du promoteur la recherche à l'exception des éléments nécessaires à l'obtention du consentement éclairé des personnes qui pourraient se prêter à la recherche.

PROTOCOLE DE RECHERCHE

ANRS 95050 *ICONE*

Intervention CommuNautaire en vue d'Eliminer le VHC parmi les usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier

Version n°5.0 du 05/06/2020

PAGE DE SIGNATURES

Numéro d'enregistrement dans clinicaltrials.gov : NCT04008927
Avis favorable du CPP du Sud-Est V le 07 juillet 2020 (version 5.0 du 05/06/2020)
N° d'enregistrement de l'ANSM: 2018-A02667-48 le 01/10/2018

Promoteur

Inserm-ANRS

Institut national de la santé et de la recherche médicale-ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites)

Représentant du promoteur : Pr. François Dabis

101, rue de Tolbiac

75013 PARIS

FRANCE

Tél. : 01 53 94 60 00

Fax : 01 53 94 60 01

à Paris, le *date*

Pr. François Dabis

Directeur de l'ANRS

Signature :

Investigateur coordonnateur

Docteur Hélène Donnadiou-Rigole, MD, PhD

Hépatogastroentérologue et Addictologue, responsable du département d'addictologie du CHU de Montpellier, France

Adresse : Hôpital saint Eloi, Département d'addictologie, 80 Rue Augustin Fliche

34295 Montpellier cedex 5

Tél. : 04 67 33 70 20 - Fax : 04 67 33 78 69

Courriel : h-donnadiou_rigole@chu-montpellier.fr

à Montpellier, le

Docteur Hélène Donnadiou-Rigole

Signature :

SOMMAIRE

TABLEAU DES VERSIONS DU PROTOCOLE	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
CORRESPONDANTS DE LA RECHERCHE	10
1 RESUME DE LA RECHERCHE	9
SCHEMA DE LA RECHERCHE ET CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS LA RECHERCHE	13
SCHEMA DE LA RECHERCHE.....	13
CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS LA RECHERCHE.....	14
2 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE.....	16
2.1 Etat actuel des connaissances sur la pathologie et traitements/stratégies/procédures de référence.....	16
2.2 Hypothèse de la recherche	17
2.3 Justification des choix méthodologiques	17
2.4 Contexte du COVID-19.....	17
3 OBJECTIFS.....	18
3.1 Objectif principal	18
3.2 Objectifs secondaires.....	18
4 METHODOLOGIE	18
4.1 Schéma de la recherche.....	18
4.2 Echancier de la recherche	18
5 POPULATION DE LA RECHERCHE.....	18
5.1 Phase de dépistage	18
5.1.1 Critères d'inclusion	18
5.1.2 Critères de non-inclusion.....	19
5.2 Phase de traitement pour les participants avec hépatite C chronique.....	19
5.2.1 Conditions complémentaires d'accès au traitement antiviral	19
6 CRITERES DE JUGEMENT	19
6.1 Critère de jugement principal	19
6.2 Critères de jugement secondaires	19
7 INTERVENTION	20
7.1 Enquête RDS:.....	20
7.2 Etude par capture et recapture nichée dans la RDS :	20
7.3 Diagnostic de l'hépatite C.....	20
7.4 Evaluation de la fibrose hépatique.....	20
7.5 Le traitement de l'hépatite C.....	21
7.6 Le contexte COVID-19	21
7.7 Implication des pairs dans la recherche.....	22
7.8 Indemnisation des participants.....	22
8 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	23
8.1 Les sites d'investigation	23
8.2 Calendrier des suivis des participants dans la recherche.....	24
8.3 Participation à la recherche.....	25
8.3.1 Information.....	25
8.3.2 Recueil du consentement.....	25
8.4 Visite d'inclusion (dépistage)	25
8.5 Visite de début de traitement.....	27

8.6	Visites de suivi.....	28
8.6.1	<i>Visite(s) de suivi de traitement S2, S4, +/-S8 (+/- 2 jours)</i>	28
8.6.2	<i>Visite(s) de fin de traitement S8 ou S12 (+/- 2 jours)</i>	28
8.7	Visite de RVS12 (+/- 2 jours).....	29
8.8	Dernière visite de suivi S44 ou S48.....	29
8.9	Visites non planifiées.....	30
8.10	Fin de recherche.....	30
8.10.1	<i>Fin de recherche</i>	30
8.10.2	<i>Prise en charge thérapeutique prévue pour les participants pendant, à la fin de la recherche ou lors d'un arrêt anticipé.</i>	30
8.10.3	<i>Communications des résultats de la recherche aux participants</i>	30
8.11	Arrêt prématuré et définitif du traitement.....	30
8.12	Participant perdu de vue.....	30
8.13	Retrait de consentement.....	31
8.14	Déviations au protocole.....	31
8.15	Questionnaires.....	32
9	CIRCUIT DES PRELEVEMENTS.....	32
9.1	Prélèvements pour les examens biologiques prévus au protocole.....	32
10	VIGILANCE DE L'ESSAI.....	32
10.1	Définitions.....	32
10.2	Responsabilités de l'investigateur.....	32
10.3	Risques potentiels de la recherche et conduite à tenir en cas de survenue d'effet indésirable.....	33
11	SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE.....	33
11.1	Conseil scientifique (CS).....	33
11.1.1	<i>Composition</i>	33
11.1.2	<i>Rythme des réunions</i>	34
11.1.3	<i>Rôle</i>	34
11.2	Centre de méthodologie et de gestion.....	34
11.2.1	<i>Composition</i>	34
11.2.2	<i>Rythme des réunions</i>	34
11.2.3	<i>Rôle</i>	35
11.3	Comité de pilotage.....	35
11.3.1	<i>Composition</i>	35
11.3.2	<i>Rythme des réunions</i>	35
11.3.3	<i>Rôle</i>	35
12	CONTROLE ET GESTION DES DONNEES.....	35
12.1	Recueil et transfert des données au CMG.....	36
12.1.1	<i>Données issues des sites d'investigation</i>	36
12.1.2	<i>Données centralisées et transmises au CMG</i>	36
12.2	Contrôle des données.....	36
12.2.1	<i>Contrôle informatique des données saisies</i>	36
12.2.2	<i>Contrôle des données sur site</i>	36
12.3	Audit - Inspection.....	37
13	ASPECTS STATISTIQUES.....	38
13.1	Calcul de la taille de la recherche.....	38
13.2	Population d'analyse.....	38
13.3	Méthodes statistiques.....	39
13.4	Logiciels utilisés pour l'analyse statistique.....	39

13.5 Plan d'analyse	39
13.5.1 Description des inclusions et du suivi	39
13.5.2 Critère de jugement principal	40
13.5.3 Critère(s) de jugement secondaire(s)	40
14 COMMUNICATION SCIENTIFIQUE	40
15 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	40
15.1 Aspects éthiques	40
15.2 Information et consentement (cf. note type d'information et consentement de l'ANRS)	41
15.3 Confidentialité des données	42
15.4 Nature des données recueillies dans la recherche	42
15.5 Amendement au protocole	43
15.6 Assurance	43
15.7 Publication des informations sur les résultats de la recherche et Rédaction du rapport final	43
15.8 Archivage	43
16 ACCES AUX DONNEES	44
17 OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS	44
18 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
ANNEXES	47
ANNEXE A (ANNEXES FIXES)	47
ANNEXE A1 : AVIS CPP	47
ANNEXE A2 : ASSURANCE	47
ANNEXE A3: LISTE DES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE	47
ANNEXE B (ANNEXES VOLANTES).....	47
ANNEXE B1 : LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.....	47
ANNEXE B2 : QUESTIONNAIRE SUR LES COMPORTEMENTS (RDS-AUTRES VISITES)	47
ANNEXE A1 : AVIS CPP	48
ANNEXE A2 : ASSURANCE	52
ANNEXE A3: LISTE DES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE	53

TABLEAU DES VERSIONS DU PROTOCOLE

Version n°	Date	Amendement n°	Principales modifications
2.0	30/08/2019		
3.0	22/11/2019		– Réponses aux demandes du CPP
4.0	11/12/2019		– Complétude des informations concernant l'indemnisation des participants
5.0	05/06/2020	1	<ul style="list-style-type: none"> – Ajout de la sérologie COVID-19 à la visite de dépistage (RDS) – Dépistage symptomatique COVID-19 avant toute visite – Mise à jour du calendrier de l'étude – Suppression de la charge virale VHC par buvard (seuil non compatible avec évaluation du succès thérapeutique)

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AgHBs	Antigène de surface de l'Hépatite B
AME	Aide Médicale de l'Etat
ARN	Acide RiboNucléique
AVD	Antiviraux directs
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CHC	Carcinome Hepato Cellulaire
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMG	Centre de Méthodologie et de Gestion
COVID-19	Maladie infectieuse causée par le SRAS-CoV-2
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CV	Charge Virale
FS	Fibroscan
GHB	Acide Gamma HydroxyButyrique
HAS	Haute autorité de santé
HSH	Homme ayant des relations Sexuelles avec un Homme
INSERM-ANRS	Institut national de la santé et de la recherche médicale-ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites)
MDMA	MéthylèneDioxyMéthAmphétamine
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase chain reaction
PI	Plaquettes
POCT	Point of Care Testing
PUMA	Protection universelle maladie
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RDRD	Réduction des Risques et des Dommages
RDS	Respondent Driven Sampling
RVS12	Réponse Virologique Soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement
SHA	Solution hydro-alcoolique
SRAS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
TP	Taux de Prothrombine
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostic
UD	Usagers de Drogues
UMIPPP	Unité Mobile Intersectorielle de Psychiatrie pour les Populations Précaires
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

CORRESPONDANTS DE LA RECHERCHE**Promoteur****Inserm- ANRS**

Institut National de la Santé et de la
recherche Médicale - ANRS (France
Recherche Nord & Sud Sida-hiv
Hépatites),
101 rue de Tolbiac,
75013 Paris, France
Tel : 01 53 94 60 00
Fax : 01 53 94 60 01

Chef de projet

Mohamed BEN MECHLIA
Service Recherches en santé publique,
sciences de l'homme et de la société
Tel: 01 44 23 61 38
Courriel: mohamed.ben-
mechlia@anrs.fr

**Centre de Méthodologie et de
Gestion****Coordination méthodologique**

Nicolas NAGOT
Tel : 04 34 35 91 17
Courriel: n-nagot@chu-montpellier.fr

Coordinateur de projets -Monitoring

Catherine QUILLET
Tel: 04 34 35 91 17
Courriel: catherine.quillet@inserm.fr

Chef de projet

Anne DEBELLEFONTAINE
Tel: 04 67 58 62 23
Courriel: annedbf@yahoo.fr

Biostatistiques

Marianne PERIES
Tel : 04 34 35 91 17
Courriel:
marianne.peries@umontpellier.fr

Data manager

Roselyne VALLO
Tel: 04 34 35 91 17
Courriel: roselyne.vallo@umontpellier.fr

Administration

Vanessa DAOUDI
Tel: 04 34 35 91 08
Courriel:
vanessa.daoudi@umontpellier.fr

Investigateur coordonnateur

Hélène DONNADIEU-RIGOLE
Tel : 04 67 33 70 20
Courriel : h-donnadieu_rigole@chu-montpellier.fr

Virologie

Edouard TUAILLON
Courriel e-tuailon@chu-montpellier.fr

Hépatologie

Georges-Philippe PAGEAUX
Courriel: gp-pageaux@chu-montpellier.fr

Maladies Infectieuses - VIH

Alain MAKINSON
Courriel: a-makinson@chu-montpellier.fr

Didier LAUREILLARD
Courriel: didier.laureillard@chu-nimes.fr

Partenaires associatifs**GROUPE SOS Solidarités**

C.A.A.R.U.D AXESS
David GAUTRE
Tél. : 04 67 58 62 23
Courriel : david.gautre@groupe-sos.org

AMT

CSAPA Arc en ciel
Hervé BARTHOMEUF
Fadila DEHAS
Tél : 04 67 92 19 00
Courriel: fadila.dehas@amtarcenciel.fr
herve.barthomeuf@amtarcenciel.fr

CAARUD Réduire les Risques-La Boutik

Monique DOUGUET
Tel: 04 67 58 01 01
Courriel: reduirelesrisques@wanadoo.fr

SOS Hépatites

Françoise IMBERT
Tel: 06 45 69 69 72
Courriel : animateur.sosheplmp@yahoo.fr

L'Avitarelle

Yves LEGLISE
Tel: 04 67 33 69 13
Courriel : david.leglise@lavitarelle.com

1 **RESUME DE LA RECHERCHE**

Protocole V 5.0 le 05/06/2020

ClinicalTrials Id : NCT04008927

ICONE : Intervention **CO**mmuNautaire en vue d'**E**liminer le VHC parmi les usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier

Titre de la recherche : ANRS 95050 ICONE

Promoteur : **Inserm-ANRS**
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - ANRS (France)
REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites)

Investigateur coordonnateur

Hélène Donnadiou-Rigole, Hôpital saint Eloi, Département d'addictologie, Montpellier

Pays participants : France

Objectif principal : L'objectif principal de cette recherche est d'évaluer l'efficacité d'un modèle communautaire de dépistage de masse du virus de l'hépatite C (VHC) combiné à l'initiation immédiate du traitement sur l'amélioration de la cascade de soins du VHC parmi les usagers de drogues (UD) actifs dans la ville de Montpellier.

Objectifs secondaires

- Déterminer la séroprévalence de l'hépatite C chez les UD actifs de Montpellier ;
- Estimer la taille de la population des UD actifs de la ville de Montpellier par une méthode de capture/recapture ;
- Estimer les étapes de la cascade de soins du VHC chez les UD actifs de Montpellier ;
- Déterminer les facteurs associés à un échec de traitement VHC ;
- Déterminer la proportion de patients traités et guéris de leur VHC qui se réinfectent les mois suivant la fin du traitement ;
- Décrire les génotypes du VHC chez les participants ARN VHC détectable;
- Estimer la prévalence de l'hépatite B et du VIH chez les UD actifs de Montpellier.
- Déterminer la séroprévalence du COVID-19 chez les UD actifs de Montpellier.

Méthodologie

Recherche hybride '**effectiveness-implementation**' de type 2. Ce type de méthodologie permet d'évaluer simultanément l'efficacité du modèle sur des critères cliniques de guérison du VHC, et sa faisabilité en mesurant les obstacles potentiels à son implémentation.

Nombre de participants prévus

- 400 participants à la RDS (Respondent Driven Sampling)
- 80 participants avec charge virale VHC détectable

Critère de jugement principal

- . Proportion de participants usagers de drogues actifs traités et guéris (guérison définie par une charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement anti viral/RVS12), parmi ceux présentant une charge virale C détectable à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires :

- Proportion de participants avec un TROD VHC positif parmi tous les participants ;
- Nombre estimé des UD actifs dans la ville de Montpellier ;
- Evaluation de la cascade de soins
 - Nombre de participants avec statut VHC connu ;
 - Nombre de participants avec charge virale VHC détectable ;
 - Nombre de participants avec hépatite C chronique initiant le traitement ;
 - Nombre de participants guéris (ARN VHC négatif 12 semaines après l'arrêt du traitement)
- Facteurs associés à un échec de traitement défini par une charge virale positive 12 semaines après l'arrêt du traitement et un virus de même génotype que celui traité initialement ;
- Proportion de participants guéris, ayant une réinfection dans les mois suivant l'arrêt du traitement, définie par un ARN VHC positif à RVS12 avec un génotype différent, ou par une ARN VHC positif à S44/48;

- Proportion des différents génotypes du VHC chez les participants ARN VHC détectable;
- Proportion de participants avec un AgHBs positif et/ou un DNA du virus B positif et proportion des patients traités à l'inclusion;
- Proportion de participants ayant une sérologie VIH positive et proportion des patients avec traitement antirétroviral à l'inclusion.
- Proportion d'usagers ayant une sérologie COVID-19 positive parmi tous les participants à l'inclusion

Population de la recherche :**Critères d'inclusion :**

- Age > 18 ans
- Etre un usager de drogues 'actif', défini par :
 - Déclaration de consommation actuelle et régulière (datant de moins de 3 jours et au moins 10 fois par mois) de produits psycho actifs illicites autres que le cannabis (héroïne, amphétamines, cocaïne, MDMA/ecstasy, cathinones) ou de médicament mésusé (méthadone, buprénorphine, médicaments opiacés, methylphenidate, ketamine,) **ET**
 - Test urinaire positif pour une substance psycho-active autre que le cannabis (Héroïne, amphétamines, cocaïne, MDMA/ecstasy, cathinones) ou un médicament mésusé (méthadone, buprénorphine, médicaments opiacés, methylphenidate, ketamine)

Critères de non-inclusion :

- Incapacité à comprendre la recherche
- Etre sous tutelle, curatelle ou mandat de protection future
- Absence de consentement éclairé

Intervention

Le recrutement des UD actifs se fera par une méthode basée sur les pairs (*Respondent-Driven Sampling – RDS*). Accueillis sur la structure communautaire temporaire de soins (le site de la recherche), lieu extérieur aux structures de soins existantes sur la ville, les participants bénéficieront du dépistage du VHC/VIH/VHB, de la recherche de l'ARN du VHC sur place, d'une mesure de la fibrose hépatique, de la mise en traitement rapide, du suivi du traitement et d'outils de réduction des risques et des dommages liés à leurs pratiques à risques. Des pairs seront présents dans cette structure unique et accompagneront les participants tout au long de leur traitement. Les participants seront référés au cours du traitement vers les structures existantes de soins mais suivis dans la recherche jusqu'à 44 à 48 semaines après l'initiation du traitement pour évaluer le taux de réinfection. Une estimation du nombre d'UD actifs dans la population sera faite par une méthode capture/recapture nichée dans l'enquête RDS.

Méthodes d'analyse statistique

Nous calculerons la proportion d'usagers de drogues actifs ayant atteint le résultat principal ; ayant un ARN VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement anti VHC parmi l'ensemble des usagers ayant un ARN VHC positif à l'inclusion. Le résultat principal sera comparé à une valeur théorique de 70 % représentant le taux minimal présumé à atteindre en vue de l'élimination du VHC. Tous les résultats secondaires seront décrits avec leur intervalle de confiance (IC) à 95 %. L'hétérogénéité de la réponse au traitement sera étudiée à l'aide d'un modèle de régression logistique afin d'identifier les facteurs associés à l'échec de la guérison, ainsi que, si possible, d'analyses de sous-groupes (notamment sexe, infection à VIH) pour évaluer les variations du taux de guérison selon les caractéristiques de la population.

Calendrier/Echéancier prévisionnel

Date prévue de début de la recherche : Septembre 2020

Durée des inclusions : 3 mois

Durée de participation par participant : 1 jour pour participant HCV négatif ou HCV positive avec charge virale VHC négative ; 12 mois (+/- 4 mois de démarches sociales) pour participant HCV positif avec charge virale (CV) positive

Durée totale prévue de la recherche : 18 mois

Date prévisionnelle de la fin de la recherche : Février 2022

Echéancier du suivi des participants dans la recherche

Les participants avec CV VHC positive à l'inclusion seront suivis pendant 44 ou 48 semaines (selon la durée du traitement VHC) pour un total de 7 visites à partir de l'initiation du traitement.

SYNOPSIS

Protocol V5.0 on 05/06/2020

ClinicalTrials Id: NCT04008927

ICONE: Towards ending HCV Infection among active drug users: a **CO**mmuNity-based intervention in Montpellier

Short title: ANRS 95050 *ICONE*

Sponsor: **Inserm-ANRS**

French National Institute for Health and Medical Research ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites)

Coordinating Investigator(s):

Hélène Donnadieu-Rigole, Addictology department, St Eloi hospital, Montpellier, France

Participating countries: FRANCE

Principal objective: To assess the effectiveness of a community-based model of HCV mass screening associated with an immediate HCV treatment on the cascade of care among active drug users (DUs) in the city of Montpellier**Secondary objectives**

- To estimate the seroprevalence of hepatitis C in active DUs in Montpellier;
 - To estimate the size of the active DUs population in the city of Montpellier using a capture/recapture method;
 - To estimate HCV care cascade steps in active DUs in Montpellier;
 - To identify the factors associated with HCV treatment failure;
 - To determine the proportion of treated and cured HCV patients who re-infect within months after end of treatment;
 - To describe HCV genotypes among participants with detectable HCV-RNA;
 - To estimate the seroprevalence of hepatitis B and HIV infection in active DUs in Montpellier.
 - To estimate the seroprevalence of COVID-19 in active DUs in Montpellier
-

Methodology

Effectiveness-implementation hybrid study type 2. This study design will simultaneously allow assessing the effectiveness of the model, using the percentage of HCV cure as criteria, and the feasibility by measuring potential obstacles during implementation.

Estimated enrolment

- 400 RDS (Respondent Driven Sampling) participants
 - 80 participants with detectable HCV-RNA.
-

Primary outcome:

- Proportion of treated and cured DU participants (at SVR12) among those with a detectable HCV-RNA at pre-inclusion.
-

Secondary outcomes:

- Proportion of participants with a HCV positive serology among all participants;
- Estimated number of drug users in the city of Montpellier;
- Estimation of the care cascade;
 - Number of participants with known HVC serology
 - Number of participants with detectable HCV-RNA
 - Number of participants with chronic hepatitis C initiating anti-viral treatment
 - Number of cured participants (undetectable HCV-RNA 12 weeks after the end of treatment)
- Factors associated with a treatment failure defined by detectable HCV-RNA 12 weeks after stopping treatment and a virus of the same genotype as the one being treated;
- Proportion of cured participants re-infected within months after end of treatment defined by positive HCV-RNA of different genotype at SVR12 or by positive HCV-RNA at W44/48;
- Proportion of HCV genotypes among participants with detectable HCV-RNA;

- Proportion of participants with HBs antigene and positive B-DNA at baseline;
 - Proportion of participants with positive HIV serology at baseline and proportion of participants with anti-viral treatment among HIV positive participants at baseline.
 - Proportion of participants with positive COVID-19 serology at baseline
-

Eligibility

Inclusion criteria:

- Age > 18 years
- Be an active drug user defined by:
 - Report current and regular (Last uptake no more than 3 days ago and at least 10 times a month) use of illicit psychoactive substances other than cannabis (heroin, amphetamines, cocaine, MDMA/ecstasy, cathinones) or misused medications (methadone, buprenorphine, opiate drugs, methylphenidate, ketamine) **AND**
 - Positive urine test for a psychoactive substance other than cannabis (Heroin, amphetamines, cocaine, MDMA/ecstasy, cathinones) or a misused medication (methadone, buprenorphine, opiate drugs, methylphenidate, ketamine).

Non-inclusion criteria

- Inability to understand the study
 - Be under guardianship, curatorship or future protection mandate
 - Lack of informed consent
-

Intervention

Active DUs will be recruited using a Respondent-Driven Sampling (RDS) method. Hosted in the temporary community care facility (the research site), located outside the existing care facilities in the city, participants will benefit from HCV/HIV/HBV screening, on-site measurement of HCV-RNA and liver fibrosis, early treatment, treatment follow-up and risk and harm reduction tools related to their risk practices. Peers will be present in this unique structure and will accompany participants throughout their treatment. Participants will be referred during treatment to existing care facilities but followed up in the research up to 44 to 48 weeks after initiation of treatment to assess the rate of re-infection. The number of active DUs in the population will be estimated by using a capture/recapture method nested in the RDS survey.

Statistical methods

We will calculate the proportion of active drug users who achieved the primary outcome; having undetectable HCV-RNA 12 weeks after discontinuation of HCV treatment among all participants with HCV-RNA detectable at inclusion. The primary outcome will be compared to a theoretical value of 70% representing the deemed minimal rate to be achieved in a view of HCV elimination. All secondary outcomes will be described with their 95% confidence interval (CI). Heterogeneity of response to treatment will be studied using a logistic regression model to identify factors associated with failure to cure, as well as, if possible, sub-group analyses (including gender, HIV infection) to assess the cure rate variations across the population characteristics.

Study agenda

Study start date: September 2020

Enrolment period: 3 months

Subject participation duration: 1 day for HCV negative or HCV positive with undetectable HCV-RNA participant; 12 months (+/- 3 months of administrative procedures) for HCV positive participant with detectable HCV-RNA.

Overall study duration: 18 months

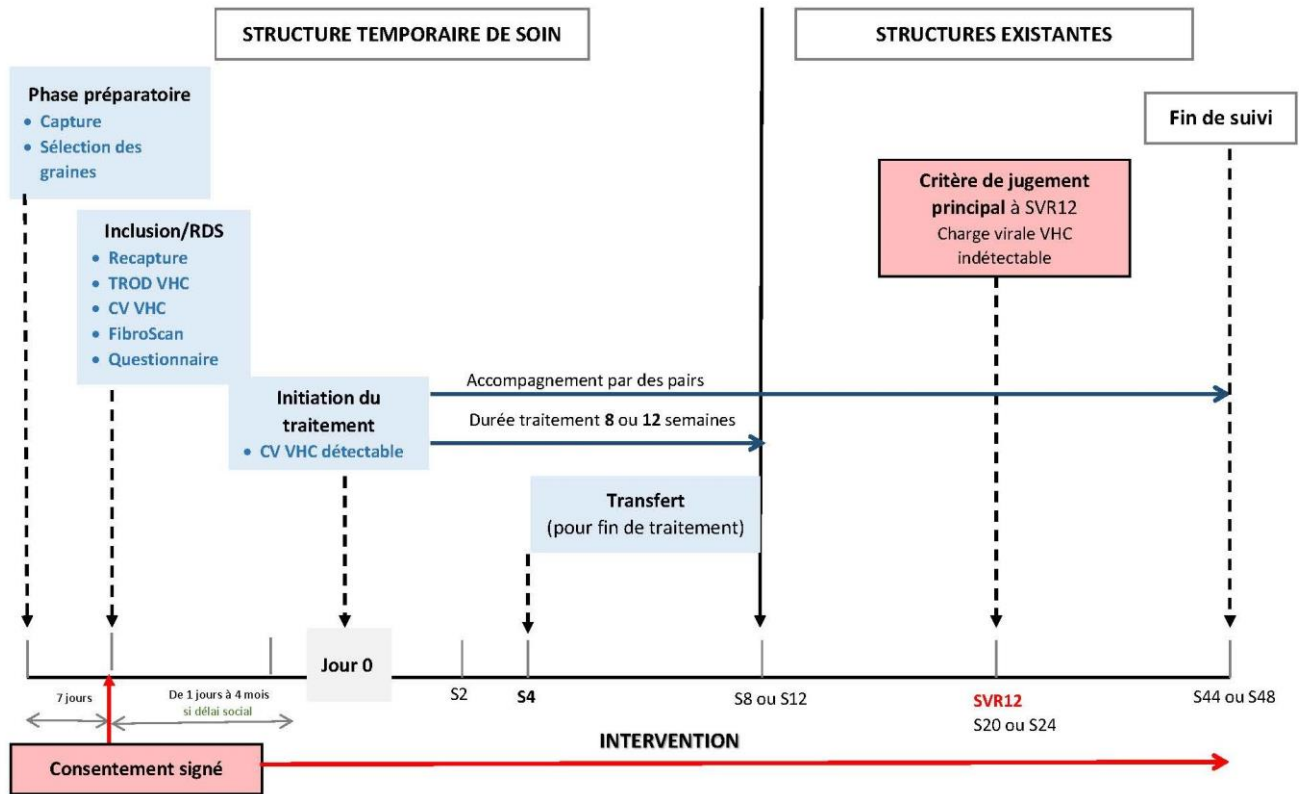
Estimated study completion date: February 2022

Schedule of assessments

Participants with detectable HCV-RNA at inclusion will be followed for 44 or 48 weeks (depending on the duration of HCV treatment) for a total of 7 visits from the initiation of treatment.

SCHEMA DE LA RECHERCHE ET CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS LA RECHERCHE

Schéma de la recherche



Calendrier des suivis des participants dans la recherche

ANRS 95050 ICONE	Dépistage	Hépatite C chronique						
		J0	S2	S4	S8	S8 ou S12	S20 ou S24	S44 ou S48
	Inclusion	Initiation du traitement ⁵⁻⁶	Suivi	Suivi	Suivi ⁸	Fin de traitement	RVS12	Fin suivi
Information sur la recherche	X							
Consentement signé	X							
Critères d'éligibilité								
- Déclaratif de consommation	X							
- Test urinaire	X							
Examen clinique ¹		X	X	X	X	X	X	X
Questionnaire ²	X						X	X
Bilan ³								
- TROD : VHC, VIH, VHB	X							
- PCR ARN VHC GeneXpert®	X ⁵			X			X	X
- Génotype VHC	X ⁶	X ⁷					X ¹⁰	X ¹⁰
- Bilan ionique, hépatique	X ⁶	X ⁷						
- Urée, créatinine, Albumine	X ⁶	X ⁷						
- NFS, Pl, TP	X ⁶	X ⁷						
- βHCG sanguin	X ⁶	X ⁷						
- βHCG u urinaire	X ^{6,9}	X ^{7,9}		X ⁹	X ⁹			
- Sérologie COVID-19	X							
Examens para-cliniques ⁴								
- Fibroscan®		X						
Soutien à l'observation du traitement (éducation thérapeutique)		X	X	X	X			
Réduction des risques et des dommages	X	X	X	X	X	X	X	X
Prescription du traitement anti VHC		X	X	X	X			
Prélèvement veineux	X ⁶	X ⁷					X	X
Nombre total de tubes maximal	4	4					1	1
Quantité totale de sang (mL)	11 ml	11ml					5 ml	5 ml

(1) Examen clinique :

Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels

Poids, taille, IMC, TA, fréquence cardiaque

Examen général des téguments : vérification de l'absence de complications aux points éventuels d'injection

Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire

Examen abdominal. Examen orienté ensuite en fonction des signes fonctionnels

(2) Questionnaire:

- Données socio-démographiques
- Données addictologiques (consommations)
- Prises de risques (comportements)

(3) Bilan biologique :

TROD VIH, VHB, VHC à l'inclusion ; Sérologie COVID-19 sur buvard à l'inclusion ;

Charge virale par PCR quantitative (GeneXpert®) pour TROD VHC positif à l'inclusion, puis à S4, RVS12 et S44 ou 48 si traitement VHC initié. Si prélèvement veineux impossible : utilisation d'un buvard.

Si CV positive à l'inclusion

- Génotype du virus de l'hépatite C
- NFS, plaquettes, TP
- Bilan ionique
- Urée, créatinine, albumine
- Bilan hépatique complet
- βHCG sanguines pour les femmes en âge de procréer lors de la visite d'initiation du traitement

- β HCG urinaires lors des visites de suivi (sans prise de sang pour autres analyses)

(4)Examens para-cliniques :

- Elastométrie (Fibroscan®) du foie
- (5) Participants avec TROD VHC positif
- (6) Participants avec ARN HCV positive à l'inclusion et assuré social
- (7) Participants avec ARN HCV positive à l'inclusion mais délai social
- (8) Participants traités 12 semaines
- (9) Participants femmes en âge de procréer
- (10) Si ARN VHC positive

2 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

2.1 Etat actuel des connaissances sur la pathologie et traitements/stratégies/procédures de référence

La France fait partie des pays de faible endémicité pour l'infection par l'hépatite virale C (VHC) avec une prévalence inférieure à 0.8 % en population générale, souvent méconnue par l'individu concerné (Mathurin 2013). Les usagers de drogue représentent indiscutablement un groupe à risque d'infection par le VHC. La séroprévalence du VHC chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse dans le monde varie de 64 à 94 % suivant les études (Hajarizadeh, 2013). En France, elle varie de 24% à 52% en fonction des villes (Jauffret-Roustide et *al.* 2013) chez les UD suivis en centre de soins d'accompagnement et de prévention des addictions (CSAPA), mais il n'existe aucune donnée de la prévalence du VHC en population. Le chiffre de 75 000 personnes « cachées » ayant une sérologie VHC positive est régulièrement annoncé par les autorités sanitaires (Communiqué de l'HAS). Ce chiffre est calculé selon des principes de modélisation. La séroprévalence de l'hépatite C en France a eu tendance à diminuer entre 2004 et 2011 mais elle reste forte chez les UD dits actifs (Leon et *al.* 2017). Ils représentent le groupe le plus à risque de nouvelles infections par l'hépatite C. Ceci malgré une politique de réduction de risques instaurée depuis les années 1980 qui a permis de diminuer les transmissions virales. Le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017 indique que tous les usagers de produits psychoactifs sur le territoire doivent pouvoir bénéficier d'une offre de soin de proximité. Il existe différents lieux de mise en soins possibles pour les UD ; les médecins généralistes, les CAARUD (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues), les CSAPA (Centre de soins d'accompagnement et de prévention des addictions). Dans ces différentes structures un accent est mis sur le dépistage des hépatites et du VIH avec notamment l'arrivée des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD).

L'estimation du nombre d'usagers problématiques de drogues en France est de 280 000 personnes dont 105 000 injecteurs, et les files actives des CAARUD sont estimées à 75 000 (Tendance, OFDT, 2016, n°113). Néanmoins, de nombreux usagers de drogues, de par l'utilisation de produits stupéfiants et une certaine stigmatisation, ne fréquentent pas ces structures médico-sociales (CAARUD/CSAPA). Ils entretiennent un mauvais rapport avec le système de santé classique, en lien avec la peur, le défaut d'information pour le dépistage, la marginalisation (prostitution, situation irrégulière, etc.), l'expérience de la stigmatisation, les comorbidités psychiatriques, et l'accès limité à l'assurance maladie pour les migrants notamment.

Les usagers de drogues ne constituent pas une population uniforme. De nombreux sous-groupes la constituent : les Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) dans un contexte d'injection ou de prise de drogues (Chemsex et Slam), les femmes et les hommes en situation de prostitution, les migrants, les personnes vivant en squat et n'ayant peu ou pas accès aux soins.

Malgré l'avènement de nouveaux traitements antiviraux directs (AVD) permettant la guérison de l'infection dans plus de 95% des cas (D'Ambrosio et *al.* 2017) et l'indication de traiter tous les usagers de drogues, l'accès au traitement anti-VHC dans ce groupe à risque reste probablement faible bien qu'aucune donnée ne permette d'estimer la proportion d'UD infectés traités. Ceci est d'autant plus dommageable que les taux de réponses virologiques soutenues (RVS) sont élevés chez les UD et ce malgré la consommation de produits psychoactifs illicites (Dore et *al.* 2016) ou d'alcool durant le traitement. De plus, l'accès au traitement antiviral peut chez certains patients participer au contrôle du mésusage d'alcool (Truchi et *al.* 2016). Compte tenu de ces réalités épidémiologiques et sociales, l'hépatite virale C confronte le système de soins à des enjeux importants. Un meilleur contrôle de l'infection VHC au sein de groupes à haut risque tels que les UD permettrait, au-delà du bénéfice individuel, de réduire fortement la dynamique de l'épidémie (Durier 2012).

Actuellement, à Montpellier, les taux de dépistage sont autour de 85% en CSAPA mais l'accès au traitement reste bas à 45% (Donnadieu-Rigole, AFEF 2017, Poster 003). Ces chiffres sont en augmentation depuis l'avènement des AVD mais ne permettent pas d'envisager une élimination de l'épidémie chez les UD en 2025. A l'instar des objectifs de l'OMS pour l'infection par le VIH (90%-90%-90%) (WHO 2016), l'élimination de l'hépatite C chez les UD ne sera atteinte que si les structures de soins sortent, innovent pour « aller vers » les populations cachées afin de dépister l'hépatite C et de proposer un traitement antiviral de façon très rapide sous forme d'un schéma simplifié.

Dans une perspective d'élimination du VHC parmi les usagers de drogue, il apparaît donc indispensable d'atteindre les patients non suivis dans les structures de soins (CSAPA, CAARUD, médecine générale) mais également les patients inscrits dans les soins mais n'ayant pas bénéficié de traitement efficace.

2.2 Hypothèse de la recherche

Nous posons l'hypothèse qu'une intervention à base communautaire avec indemnisation financière permettrait d'améliorer le dépistage et la mise en traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogue actifs dans les différentes sous-populations. L'approche communautaire a été utilisée avec succès pour la réduction des risques, la prévention et l'accès aux soins dans le contrôle du VIH au sein des groupes à risque (usagers de drogues, travailleurs du sexe, HSH, transgenres, etc.) (WHO 2017). Plus spécifiquement, elle repose sur l'utilisation de pairs, pour identifier les usagers de drogues échappant au dépistage et aux soins VHC, améliorer les comportements de recherche de soins du VHC, et soutenir l'observance du traitement.

2.3 Justification des choix méthodologiques

L'enquête par Respondent Driven Sampling (RDS) est un outil créé par Heckathorn en 1997 (Heckathorn 1997), efficace et robuste pour échantillonner les populations difficiles à joindre. Largement utilisée à visée épidémiologique dans les groupes à risque, et particulièrement les UD, la RDS a également été utilisée en Europe pour un dépistage de masse en réponse à une épidémie (Hatzakis *et al*, 2015). Ce type d'approche n'a jamais été utilisé en France. La RDS fait appel à une méthodologie de chaîne de recrutement par les participants eux-mêmes pour atteindre les populations cachées dont les membres forment des réseaux sociaux liés entre eux. La RDS part d'un groupe de participants ou « graines », sélectionnés pour représenter la diversité de la population cible. Ces graines doivent satisfaire aux critères d'éligibilité de la recherche et comprendre des personnes appartenant à des sous-populations clés de façon à atteindre tous les sous-réseaux de la population cible. Chaque graine recrute un nombre déterminé de personnes éligibles au sein de son réseau social via des coupons. Chaque UD qui a pris part à la recherche reçoit des coupons et devient à son tour recruteur. La RDS dépend d'incitations variées pour encourager la participation (la pression qu'exerce le recruteur, la possibilité de bénéficier d'un test de dépistage ou d'un traitement).

L'indemnisation a lieu pour la participation et pour chaque participant éligible recruté avec les coupons. Les participants d'une enquête RDS sont accueillis sur un lieu fixe et neutre qui facilite la conduite d'examen, les entretiens, les soins, afin d'évaluer la nécessité d'un traitement et d'initier le traitement VHC rapidement, ce qui est un avantage reconnu (Labhardt *et al*, 2018 ; Koenig *et al*, 2017 ; Blackburn, 2016). Un autre avantage est de présenter un cadre de soins différent, dans la communauté pour en faciliter l'acceptabilité par la population cible qui ne va pas en première intention dans les structures classiques, et enfin la présence de pairs dans la structure pour apporter des soutiens facilitant l'adhésion (adhérence, conseils, accompagnement). L'accès au traitement est ainsi facilité par l'engagement des pairs et par les bénéfices de la participation (Ward K. AASLD 2017, abstract 76). Cette technique RDS pourrait ainsi atteindre des UD actifs non ou peu engagés dans les soins, les dépister et leur permettre d'accéder aux soins VHC.

2.4 Contexte du COVID-19

Depuis le début de la pandémie COVID-19 de nombreuses populations ont été identifiées comme vulnérables. Notamment les personnes âgées de plus de 65 ans et/ou présentant des comorbidités. Mais avec le temps, d'autres populations ont pu être identifiées comme à risque d'être contaminées par la COVID-19, en effet les personnes en situation de grande marginalité vivant dans des lieux communautaires ou dans la rue ont des taux de contamination par le coronavirus bien plus élevés qu'en population générale, et peuvent constituer à leur insu de véritables foyers d'infection.

Dans son avis du 2 Mai 2020 la Haute autorité de santé (HAS) souligne que les tests sérologiques sont un outil précieux pour mener des enquêtes épidémiologiques et pour évaluer si certaines sous-populations jouent un rôle particulier dans la transmission du SARS-CoV-2. Le protocole d'enquête séro-épidémiologique sur l'infection COVID-19 de l'OMS ([EarlyInvestigations-2019-nCoV@who.int](https://www.who.int/publications/m/item/early-investigations-2019-nCoV)) précise les paramètres épidémiologiques potentiellement intéressants à explorer dans le cadre de ces enquêtes. La mise en évidence des groupes les plus vulnérables à l'infection par le virus est un objectif important afin de guider les pouvoirs publics dans les futures décisions pour gérer ce type d'épidémie dans la population des usagers de drogues.

3 OBJECTIFS

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un modèle communautaire de dépistage de masse du VHC combiné à l'initiation immédiate du traitement sur l'amélioration de la cascade de soins du VHC parmi les usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier.

3.2 Objectifs secondaires

- Déterminer la séroprévalence de l'hépatite C chez les usagers de drogues (UD) actifs à Montpellier ;
- Estimer la taille de la population des UD actifs de la ville de Montpellier grâce à une méthode de capture/recapture ;
- Estimer les étapes de la cascade de soins du VHC chez les UD actifs de Montpellier ;
- Déterminer la proportion de patients guéris (RVS12) ;
- Déterminer les facteurs associés à un échec de traitement défini par une charge virale positive 12 semaines après la fin du traitement, avec un virus de même génotype que celui traité initialement ;
- Déterminer les facteurs associés à une réinfection définie par une charge virale positive à RVS12 (avec un génotype différent de celui initialement traité) ou à S44/48 (avec une charge virale négative à RVS12) ;
- Décrire les génotypes du VHC chez les participants ARN VHC détectable;
- Estimer la prévalence de l'hépatite B chronique chez les UD actifs de Montpellier et la prévalence des patients traités pour leur infection à VHB à l'inclusion ;
- Estimer la prévalence de l'infection par l'infection VIH et la proportion des UD actifs infectés par ce virus sous traitement antirétroviral à l'inclusion.
- Déterminer la séroprévalence du COVID-19 chez les UD actifs de Montpellier

4 METHODOLOGIE

4.1 Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude hybride '**effectiveness-implementation**' de type 2. Ce type de design permet d'évaluer simultanément l'efficacité du modèle sur des critères cliniques de guérison du VHC, et sa faisabilité en mesurant les obstacles potentiels à son implémentation.

4.2 Echancier de la recherche

Date prévue de début de la recherche : Septembre 2020

Durée des inclusions : 3 mois

Durée de participation par participant : 1 jour pour participant HCV négatif ou HCV positive avec charge virale VHC négative ; 12 mois (+/- 4 mois de démarches sociales) pour participant HCV positif avec charge virale (CV) positive

Durée totale prévue de la recherche : 18 mois

Date prévisionnelle de la fin de la recherche : Février 2022

5 POPULATION DE LA RECHERCHE

5.1 Phase de dépistage

5.1.1 Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
- Etre un usager de drogues 'actif' défini par :

- Déclaration de consommation actuelle et régulière (datant de moins de 3 jours et au moins 10 fois par mois) de produits psycho actifs illicites autres que le cannabis (héroïne, amphétamines, cocaïne, MDMA/ecstasy, cathinones) ou de médicament mésusé (méthadone, buprénorphine, médicaments opiacés, methylphenidate, ketamine) **ET**
- Test urinaire positif pour une substance psycho-active autre que le cannabis (Héroïne, amphétamines, cocaïne, MDMA/ecstasy, cathinones) ou un médicament mésusé (Méthadone, Buprénorphine, médicaments opiacés, methylphenidate, ketamine).

5.1.2 Critères de non-inclusion

- Incapacité à comprendre la recherche
- Absence de consentement libre, éclairé et écrit, signé par la personne et l'investigateur avant tout examen réalisé dans le cadre de la recherche) (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique)
- Etre sous tutelle, curatelle ou mandat de protection future.

5.2 Phase de traitement pour les participants avec hépatite C chronique

5.2.1 Conditions complémentaires d'accès au traitement antiviral

- Ne pas être enceinte ou allaiter (contre-indication aux AVD)
- Ne pas prendre de traitement contre-indiqué avec les antiviraux directs (AVD)
- Ne pas avoir d'hypersensibilité connue à l'une des molécules antivirales
- Etre affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ou titulaire de l'AME

Les personnes ne pouvant bénéficier du traitement, pour des raisons médicales, dans le cadre de l'étude seront accompagnées par le personnel de la recherche vers une structure de soins partenaire pour une prise en charge appropriée.

6 CRITERES DE JUGEMENT

6.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la proportion de participants usagers de drogues actifs traités et guéris (guérison définie par une charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement anti viral/RVS12), parmi ceux présentant une charge virale C détectable à l'inclusion.

6.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- Nombre estimé des usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier ;
- Proportion de participants avec un TROD VHC positif parmi tous les participants ;
- Evaluation de la cascade de soin ;
 - Nombre de participants avec statut VHC connu
 - Nombre de participants avec charge virale VHC (qualitatif ou quantitatif) effectuée
 - Nombre de participants avec hépatite C chronique initiant le traitement
 - Nombre de participants guéris (VHC négatif 12 semaines après l'arrêt du traitement)
- Facteurs associés à un échec de traitement défini par une charge virale positive 12 semaines après l'arrêt du traitement, avec un virus de même génotype que celui traité initialement
- Proportion de participants guéris, ayant une réinfection dans les mois suivant l'arrêt du traitement, définie par un ARN VHC positif à RVS12 avec un génotype différent, ou par un ARN VHC positif à S44/48 ;
- Proportion des différents génotypes du VHC chez les participants ARN VHC détectable;

- Proportion d'usagers ayant une sérologie COVID-19 positive parmi tous les participants à l'inclusion
- Proportion de participants avec un AgHBs positif et/ou PCR ADN VHB détectable, et proportion de participants traités pour VHB à l'inclusion ;
- Proportion de participants ayant une sérologie VIH positive à l'inclusion ;
- Proportion de participants ayant un traitement antirétroviral chez les participants séropositifs pour l'infection VIH à l'inclusion.

7 INTERVENTION

7.1 Enquête RDS:

Nous utiliserons pour cette étude les procédures Respondent Driven Sampling (RDS) telles que décrites par Heckathorn (Heckathorn, 1997 ; Heckathorn, 2002). Neuf à douze "graines" diverses (UD actifs en squat/dans la rue, hommes/femmes, personnes âgées/jeunes, vendant des services sexuels/ne vendant pas de services sexuels, HSH/non HSH) et déclarant être des consommateurs actifs de substances illicites (hors cannabis) et/ou médicaments mésusés seront recrutées avec le soutien d'associations partenaires, seront informées de leur rôle dans le lancement de la recherche. Ces graines seront incluses comme les premiers participants de l'étude. Ils participeront ainsi à toutes les procédures de la recherche et recevront des coupons (n=3 au début avec suivant l'évolution du recrutement n=5) à la fin de la visite d'inclusion afin de recruter les usagers de drogues de leur réseau répondant aux critères d'éligibilité. Afin d'éviter la répétition de la participation dans la recherche, des mesures biométriques dissuasives simples seront effectuées à l'inclusion dès la signature du consentement (mesure avant-bras (pointe du coude-majeur), circonférence avant-bras). Un programme de contrôle spécifique sera établi dans la base de données et permettra de signaler les doublons des mesures biométriques dès l'entrée des données dans la base.

7.2 Etude par capture et recapture nichée dans la RDS :

Il est important d'avoir une estimation fiable de la population des usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier, afin de mesurer la couverture des interventions combinées de prévention et de soins et d'affecter les ressources nécessaires. La méthode de capture/recapture, fréquemment utilisée pour les populations difficiles à étudier telles que les UD est peu coûteuse lorsqu'elle est faite en conjonction avec une enquête RDS (Des Jarlais et al, 2018). Un objet unique spécifique (portant un sigle) sera distribué par les associations partenaires dans la population cible quelques jours avant le lancement de la RDS. Cette phase représente la « **capture** ».

Au moment de la RDS, les participants présentant cet objet ou l'ayant eu en leur possession et étant en capacité de le décrire seront comptabilisés. Cette phase représente la « **recapture** ».

7.3 Diagnostic de l'hépatite C

Un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) de l'infection par le virus de l'hépatite C sera réalisé. Nous choisirons un test présentant une très bonne sensibilité (Chevaliez, 2016) justifiant de pas confirmer le résultat par un test ELISA. La charge virale VHC sera mesurée par PCR quantitative (GenXpert®) sur le site de la recherche en analyse hors-laboratoire (Point of Care Testing – POCT). Cette analyse se fait sur un échantillon de sang total. Le résultat est obtenu en moins de deux heures. L'équipe présente sur le lieu du site sera formée à la technique, les réglages seront vérifiés de manière régulière et les résultats validés par un biologiste du laboratoire de virologie du CHU de Montpellier.

7.4 Evaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation du degré de fibrose hépatique est une étape importante dans la prise en charge clinique des personnes atteintes d'hépatite C, pour le traitement mais également pour le suivi post traitement. Les schémas thérapeutiques et le suivi post traitement dépendent de la présence ou de l'absence de fibrose sévère. Les usagers ayant une fibrose sévère (Fibroscan >10kPa) devront avoir un avis spécialisé (hépatogastro-entérologue impliqué dans l'étude) pour le schéma thérapeutique.

Dans l'étude *ICONE*, la fibrose hépatique sera évaluée par la mesure de la fibrose hépatique par Fibroscan®. Cette mesure sera effectuée à l'inclusion pour les participants avec PCR ARN VHC détectable sur le site de la recherche. La fibrose sévère sera définie par un seuil supérieur à 10kPa.

En cas de fibrose sévère, il existe un risque accru d'hypertension portale et/ou de carcinome hépatocellulaire (CHC) qui nécessite un suivi spécifique par échographie hépatique tous les 6 mois ainsi qu'une endoscopie gastrique initiale (en fonction des critères de Baveno VI). En cas de fibrose sévère, le score de Child-Pugh et le meld seront calculés si le prélèvement veineux est possible.

Dans le cas du Fibrose ≥ 20 kPa, et de plaquettes $< 150,000/\text{mm}^3$, une hypertension portale cliniquement significative avec un risque de saignement digestif sera suspectée. Une gastroscopie sera proposée au patient.

7.5 Le traitement de l'hépatite C

Seules les personnes affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique), ou bénéficiaires de l'AME (par dérogation du CPP) pourront recevoir le traitement. Pour les patients sans couverture sociale à l'inclusion, les démarches pour l'obtention de l'AME ou de la PUMA seront faites en lien avec les partenaires de l'étude (CAARUD AXESS, CAARUD Réduire les risques, CSAPA UTTD et CSAPA AMT-Arc-en-Ciel. Une assurance complémentaire santé sera souscrite si nécessaire pour la durée de la recherche. Les démarches de domiciliation postale seront également possibles et rapides grâce aux services sociaux de ces partenaires, présents sur la structure temporaire. Si au terme de 4 mois les droits du participant ne sont pas ouverts, le personnel de la recherche l'accompagnera vers une structure partenaire pour un suivi et une mise sous traitement à l'obtention des droits hors délai de la recherche.

L'initiation du traitement aura lieu sur la structure temporaire de soin par le médecin de la recherche. La prescription des AVD sera faite par le médecin présent (hépatologue ou médecin généraliste avec formation spécifique et sous couvert de l'expertise du centre expert hépatites de Montpellier. Les patients nécessitant un passage en réunion de concertation pluri-disciplinaires (RCP) (c'est-à-dire co-infecté VHB/VHC ; VIH/VHC ; transplanté du foie, insuffisant rénal sévère, ou échec à un précédent traitement antiviral direct) auront un accès facilité et accéléré à la RCP du Centre expert hépatites dans le service du Professeur Pageaux d'hépatogastroentérologie du CHU de Montpellier.

Les AVD seront prescrits selon les dernières recommandations nationales après concertation avec le patient. Le traitement par AVD (Maviret®) d'une durée de 8 semaines sera privilégié pour tous les patients sans cirrhose décompensée.

Après les quatre premières semaines de traitement, le patient pourra être référé, avec son accord, vers une structure classique partenaire.

Délivrance des médicaments : Les ordonnances seront données au patient et celui-ci pourra aller en pharmacie de ville ou à la pharmacie du CHU de Montpellier pour la délivrance. Il pourra être accompagné par un pair s'il le souhaite. La pharmacie de ville choisie par le patient sera prévenue par l'équipe de recherche afin de renseigner le patient sur la date de disponibilité du médicament dans cette pharmacie. Les ordonnances pourront spécifier une délivrance pour un nombre de jours réduits avec déconditionnement. Ce choix de délivrance sera discuté avec chaque patient afin d'évaluer les problèmes d'observance mais aussi les problèmes de sécurité liés à la garde du traitement sur son lieu de vie ou dans la rue. Un travail de coopération et d'explication sera fait en amont avec les pharmacies proches du site de recherche, avec la pharmacie hospitalière et avec l'ARS (document) pour faciliter l'acceptation du déconditionnement des boîtes de médicament par les pharmaciens dans le cadre de la recherche.

7.6 Le contexte COVID-19

Protections des personnels et des participants : La prévention du risque de transmission par le respect des mesures barrières sera appliquée. Le port du masque sera obligatoire pour le personnel de la recherche et les participants. Un masque sera remis à chaque participant à son arrivée. Des solutions hydro-

alcoolique (SHA) seront à disposition pour la désinfection des mains à différents endroits du site. Le parcours des participants sur le site de la recherche sera adapté pour respecter au maximum les consignes de distanciation physique et spatiale.

Dès l'arrivée du participant sur le site et avant toute intervention liée à l'étude un questionnaire sur les signes évocateurs du COVID-19 sera réalisé ainsi qu'une prise de température. En cas de présence d'un signe évocateur ou d'une température >38°C, le participant sera immédiatement accompagné vers le dépistage du CHU de Montpellier. En attente du résultat la visite est reportée.

Une procédure spécifique sera développée.

De façon systématique sera proposé un test sérologique détectant les anticorps de type IgG développés contre le SRAS-CoV-2 (test Abbott® avec un seuil de positivité > index 1,4). Ce test a été validé en interne au laboratoire de virologie du CHU de Montpellier sur du sang total).

7.7 Implication des pairs dans la recherche

Des usagers de drogues, actifs ou non, seront identifiés par les structures partenaires pour leur capacité à s'impliquer durablement dans la recherche, seront recrutés et constitueront avec les infirmières et les médecins investigateurs le personnel de la recherche. Ils seront formés aux Bonnes pratiques Cliniques, aux procédures de l'étude, à la Réduction des Risques et des Dommages (RDRD) et au soutien thérapeutique par les associations partenaires.

Rôles des pairs dans la recherche :

- Accueil des participants ;
- Entretien et questionnaires à la pré-inclusion puis à S44/S48 ;
- Sensibiliser les participants à l'infection, à la transmission et au traitement du VHC ;
- Soutien individualisé et suivi étroit du processus d'accès et de l'observance au traitement des participants ;
- Recherche active des participants si non présentation à une visite de la recherche (sur le site de la RDS ou dans la structure de soins partenaire une fois que le participant sera transféré).
- Aide à l'acceptation des soins et d'un suivi sur une structure pérenne de la ville.

7.8 Indemnisation des participants

La participation à cette recherche donnera lieu à une indemnisation pour le temps et la contribution des participants à l'étude. Pour la phase de dépistage, la méthode RDS est basée sur une double incitation financière, une pour la participation à l'étude, et l'autre pour chaque personne présentant les critères d'éligibilité recruté par le participant, soit :

- 50€ pour la visite d'inclusion.
- 20€ par participant présentant les critères d'éligibilité que le participant aura recruté.

Les participants atteints d'hépatite C chronique et débutant le traitement antiviral recevront également une indemnisation pour chaque visite de suivi de la recherche soit :

- 10€ pour chaque visite de suivi de la recherche. L'indemnisation sera versée au prorata des visites effectuées.

Le versement de ces indemnisations sera fait au terme de chaque visite par l'infirmière ou le médecin de l'étude.

8 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

8.1 Les sites d'investigation

Le site d'investigation principal est un lieu temporaire de soins dans la ville de Montpellier, sélectionné pour une accessibilité en transport en commun et une facilité d'accueil pour les UD. Ce lieu bénéficiera de l'autorisation de soins de l'UTTD du CHU Montpellier.

Les CSAPA partenaires vers lesquels seront référés les participants ayant initié le traitement antiviral seront, selon le choix du patient :

- CSAPA AMT-Arc-en-ciel ;
- CSAPA Unité de Traitement de Toxico-Dépendances (UTTD) du CHU Montpellier ;
- Le service d'hépatologie du CHU de Montpellier pour les participants co-infectés VHB/VHC ou infectés VHB non traités pour le VHB à la pré-inclusion ;
- Le service des maladies infectieuses pour les participants co-infectés VIH-VHC ou infectés VIH.

8.2 Calendrier des suivis des participants dans la recherche

ANRS 95050 ICONE	Dépistage	Hépatite C chronique						
		J0	S2	S4	S8	S8 ou S12	S20 ou S24	S44 ou S48
	Inclusion	Initiation du traitement ⁵⁻⁶	Suivi	Suivi	Suivi ⁸	Fin de traitement	RVS12	Fin suivi
Information sur la recherche	X							
Consentement signé	X							
Critères d'éligibilité								
- Déclaratif de consommation	X							
- Test urinaire	X							
Examen clinique ¹		X	X	X	X	X	X	X
Questionnaire ²	X						X	X
Bilan ³								
- TROD : VHC, VIH, VHB	X							
- PCR ARN VHC GeneXpert®	X ⁵			X			X	X
- Génotype VHC	X ⁶	X ⁷					X ¹⁰	X ¹⁰
- Bilan ionique, hépatique	X ⁶	X ⁷						
- Urée, créatinine, Albumine	X ⁶	X ⁷						
- NFS, Pl, TP	X ⁶	X ⁷						
- βHCG sanguin	X ⁶	X ⁷						
- βHCG u urinaire	X ^{6,9}	X ^{7,9}		X ⁹	X ⁹			
- Sérologie COVID-19	X							
Examens para-cliniques ⁴								
- Fibroscan®		X						
Soutien à l'observation du traitement (éducation thérapeutique)		X	X	X	X			
Réduction des risques et des dommages	X	X	X	X	X	X	X	X
Prescription du traitement anti VHC		X	X	X	X			
Prélèvement veineux	X ⁶	X ⁷					X	X
Nombre total de tubes maximal	4	4					1	1
Quantité totale de sang (mL)	11 ml	11ml					5 ml	5 ml

(1) Examen clinique :

Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels

Poids, taille, IMC, TA, fréquence cardiaque

Examen général des téguments : vérification de l'absence de complications aux points éventuels d'injection

Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire

Examen abdominal. Examen orienté ensuite en fonction des signes fonctionnels

(2) Questionnaire:

- Données socio-démographiques
- Données addictologiques (consommations)
- Prises de risques (comportements)

(3) Bilan biologique :

TROD VIH, VHB, VHC à l'inclusion ; Sérologie COVID-19 sur buvard à l'inclusion;

Charge virale par PCR quantitative (GeneXpert®) pour TROD VHC positif à l'inclusion, puis à S4, RVS12 et S44 ou 48 si traitement VHC initié. Si prélèvement veineux impossible : utilisation d'un buvard.

Si CV positive à l'inclusion

- Génotype du virus de l'hépatite C
- NFS, plaquettes, TP
- Bilan ionique
- Urée, créatinine, albumine
- Bilan hépatique complet
- βHCG sanguines pour les femmes en âge de procréer lors de la visite d'initiation du traitement

- β HCG urinaires lors des visites de suivi (sans prise de sang pour autres analyses)

(4)Examens para-cliniques :

- Elastométrie (Fibroscan®) du foie

(5) Participants avec TROD VHC positif

(6) Participants avec ARN HCV positive à l'inclusion et assuré social

(7) Participants avec ARN HCV positive à l'inclusion mais délai social

(8) Participants traités 12 semaines

(9) Participants femmes en âge de procréer

(10) Si ARN VHC positive

8.3 Participation à la recherche

8.3.1 Information

Le médecin investigateur informera individuellement le participant au cours de la visite d'inclusion.

Au cours de cette visite, l'investigateur :

- Présente la recherche: objectifs, bénéfices et contraintes pour la personne et répond à toutes les questions ;
- Informe la personne que sa participation est volontaire et qu'elle sera libre, sans se justifier, de se désister à tout moment ;
- Remet la note d'information à la personne pour une lecture personnelle. Cette note sera traduite en plusieurs langues et des pairs traducteurs seront présents sur le site de recherche ou joignables à demande. La traduction initiale du document sera vérifiée par une rétro-traduction. Préalablement à la recherche, les pairs seront formés sur le contenu de la note d'information afin de s'assurer d'une compréhension homogène par l'ensemble des pairs.

La personne dispose d'un délai de réflexion d'une heure pour prendre sa décision.

8.3.2 Recueil du consentement

Avant la réalisation de tout examen clinique, paraclinique ou biologique spécifique de la recherche et après un délai de réflexion d'une heure, l'investigateur s'assure que la personne a bien lu et compris les informations contenues dans la note d'information.

Les modalités de recueil du consentement sont définies dans le paragraphe 15.2.

8.4 Visite d'inclusion (dépistage)

La personne se présentant avec un coupon valide sera accueillie puis orientée vers le médecin investigateur pour information et recueil du consentement libre, éclairé et signé.

Au cours de cette visite, et après signature du consentement, l'investigateur :

- Attribue l'identifiant de la personne dans la recherche (cf. paragraphe 15.3) ;
- Vérifie les critères d'inclusion :
 - Questionne la personne sur ses consommations de substances psychoactives;
 - Réalise un test urinaire de dépistage de substances psychoactives;

Si la personne ne présente pas les critères d'éligibilité (cf. paragraphe 5.1), elle sera remerciée de sa venue. Elle ne recevra aucune indemnisation de même que le participant lui ayant donné le coupon.

- Réalise les mesures anthropométriques ;
- Interroge la personne pour recueillir :

- Les comportements de recherche de santé
 - Les habitudes de consommation de produits psychoactifs
 - Les comportements sexuels
 - La situation sociale
- Réalise les examens biologiques suivants :
- TROD VIH
 - TROD VHC
 - TROD VHB
 - Sérologie COVID-19
- Réalise les examens biologiques suivants si le TROD VHC est positif :
- ARN du VHC par PCR (GeneXpert®)
- Prescrit les examens biologiques suivants si la charge virale VHC est détectable et si le patient est affilié à un régime de sécurité sociale :
- Génotype
 - NFS plaquettes, TP
 - Urée, créatinine, albumine
 - Bilan hépatique complet
 - Bilan ionique
 - β HCG plasmatiques pour les femmes en âge de procréer ;
- Réalise une élastométrie du foie par Fibroscan® si la charge virale VHC est détectable ;
- Réalise une séance de réduction des risques et des dommages avec possibilité de délivrance de matériel de RDRD (matériel à usage unique), counseling et incitation à répéter le dépistage;
- Oriente vers une structure de soin de type CAARUD ou CSAPA pour la prise en soins addictologiques;
- Oriente vers une structure de soins type Unité Mobile Intersectorielle de Psychiatrie pour les Populations en situation de Précarité (UMIPPP) pour la prise en charge de troubles psychiatriques ou en accueil d'urgence en cas de crise aigüe ;
- Oriente le participant avec charge virale VHC détectable et non affilié à un régime de sécurité sociale vers un travailleur social d'une structure partenaire afin d'ouvrir ses droits ;
- Oriente le participant vers la consultation du service de maladies infectieuses du CHU de Montpellier pour confirmation du diagnostic et prise en charge thérapeutique rapide si TROD VIH positif. Le participant reviendra dans un délai de 1 mois après l'initiation du traitement antirétroviral pour le traitement VHC si charge virale VHC détectable ;
- Oriente le participant vers la consultation d'hépatologie du CHU de Montpellier pour la confirmation du diagnostic, le bilan et la mise en place d'un traitement si nécessaire, si TROD VHB positif. Le participant sera suivi dans cette structure, sauf demande contraire du patient, pour l'initiation du traitement anti-VHC si charge virale VHC détectable ;
- Indemnise le participant pour sa participation à la RDS (quels que soient les résultats TROD et PCR), et lui remet les coupons de recrutement pour de nouveaux participants (le nombre de coupons en début de RDS sera de 3, en fonction du recrutement celui-ci pourra évoluer jusqu'à 5) ;
- Planifie le RDV suivant pour la visite de début de traitement si la charge virale VHC est détectable.
- Informe le participant que le résultat de la sérologie COVID-19 lui sera communiqué lors de la visite suivante si échéante ou par téléphone dans un délai d'une dizaine de jours. Les participants sans téléphone seront invités à revenir sur le site pour chercher le résultat.

A l'issue de la visite, l'investigateur informe le Centre de Méthodologie et de Gestion de l'inclusion de la personne.

8.5 Visite de début de traitement

Cette visite aura lieu dans un délai de 3 jours minimum à 4 mois (si délai social pour obtention AME).

Au cours de cette visite, l'investigateur :

- Interroge la personne pour recueillir :
 - Les antécédents thérapeutiques, médicaux et chirurgicaux
 - Les pathologies intercurrentes et les traitements en cours, ainsi que le mode d'obtention
- Réalise un examen clinique incluant :
 - Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels
 - Poids, taille, IMC, TA, fréquence cardiaque
 - Examen général des téguments : vérification de l'absence de complications aux points éventuels d'injection
 - Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire
 - Examen abdominal et recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou hypertension portale
- Vérifie les critères de non-éligibilité au traitement VHC :
 - Grossesse et allaitement
 - Prise d'un traitement contre-indiqué avec les AVD
 - Hypersensibilité connue à l'une des molécules antivirales
 - Non-bénéficiaire d'une AME ou d'un autre régime de couverture sociale
- Prescrit les examens biologiques suivants si le patient a été affilié à un régime de sécurité sociale après la visite de d'inclusion :
 - Génotype
 - NFS plaquettes, TP
 - Urée, créatinine, albumine
 - Bilan hépatique complet
 - Bilan ionique
- β HCG plasmatiques pour les femmes en âge de procréer Réalise une séance d'éducation thérapeutique ;
- Evalue les capacités du participant à gérer le traitement seul (compréhension et environnement) et met en place un plan de soutien à l'observance ;
- Prescrit le traitement antiviral pour une durée de deux semaines avec une délivrance adaptée aux conclusions de la séance d'éducation thérapeutique ;
- Prescrit/recommande une contraception pour les femmes en âge de procréer ;
- Remet l'ordonnance de prescription du traitement à la personne ;
- Réalise une séance de réduction des risques et des dommages avec possibilité de délivrance de matériel de RDRD (matériel à usage unique) ;
- Engage la discussion autour d'une orientation vers une structure de soins pour la poursuite du traitement après les 4 premières semaines ;
- Planifie la visite S2 ;
- Délivre un document sur lequel est inscrit que l'utilisateur participe à cette étude et sur lequel est noté un numéro de téléphone qui permet de joindre le site de recherche au cas où l'utilisateur quitterait précipitamment la région ou serait incarcéré.

Le centre pénitentiaire de Montpellier sera informé de cette étude et de son déroulement pour éviter des perdus de vue sur une éventuelle incarcération.

Les dates de chaque visite devront respecter le calendrier prévisionnel pour chaque personne. Chaque visite doit être effectuée dans un intervalle de temps défini (cf. calendrier de la personne).

8.6 Visites de suivi

8.6.1 Visite(s) de suivi de traitement S2, S4, +/-S8 (+/- 2 jours)

Des visites de suivi S2, S4, +/- S8 selon le schéma thérapeutique choisi seront effectuées après 2 et 4, et 8 semaines de traitement sur la structure ou dans la structure référente partenaire après transfert de la personne.

Au cours de ces visites, l'investigateur :

- Interroge la personne pour recueillir les pathologies intercurrentes et les traitements en cours;
- Réalise un examen clinique incluant :
 - Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels
 - Examen abdominal et recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou hypertension portale
 - Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire
- Prescrit les examens biologiques suivants :
 - β HCG urinaires pour les femmes en âge de procréer à S4 et S8
- Evalue la tolérance au traitement. Les principaux effets indésirables tels que la fatigue et les maux de tête seront recherchés et notés dans le cahier d'observation;
- Réalise une séance d'éducation thérapeutique et évalue l'observance au traitement. Celle-ci sera évaluée en déclaratif ;
- Adapte la délivrance du traitement et le plan de soutien à l'observance si nécessaire ;
- Remet l'ordonnance de prescription du traitement à la personne jusqu'à la prochaine visite ;
- Réalise une séance de réduction des risques et des dommages avec possibilité de délivrance de matériel de RDRD (matériel à usage unique) ;
- Discute l'intérêt d'aller vers une structure de soin pérenne pour la prise en soin globale addictologique et médicale ;
- Planifie la visite suivante.

8.6.2 Visite(s) de fin de traitement S8 ou S12 (+/- 2 jours)

Au cours de cette visite, qui a lieu 8 ou 12 semaines après l'initiation du traitement en fonction du schéma thérapeutique choisi, l'investigateur :

- Interroge la personne pour recueillir les pathologies intercurrentes et les traitements en cours ;
- Réalise un examen clinique incluant :
 - Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels
 - Examen abdominal et recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou hypertension portale
 - Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire
- Evalue la tolérance au traitement ;
- Réalise une séance de conseil sur les risques de réinfection ;
- Propose un accompagnement pour le transfert et le suivi dans une structure de soin pérenne ;
- Planifie la visite suivante.

8.7 Visite de RVS12 (+/- 2 jours)

Cette visite aura lieu 12 semaines après la fin du traitement, sur le site temporaire de la recherche, dans une structure de soin pérenne choisie par le participant (structure référente partenaire) ou sur son lieu de vie si la personne refuse toute référence vers une structure classique. Dans ce dernier cas la visite comportera simplement un prélèvement veineux pour effectuer la charge virale.

Au cours de cette visite, l'investigateur :

- Réalise un examen clinique incluant :
 - Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels
 - Examen abdominal et recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou hypertension portale
 - Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire
- Réalise/Prescrit les examens biologiques suivants :
 - ARN du VHC par PCR GeneXpert
 - Génotype VHC si ARN positif
- Présente le patient en RCP pour retraitement si ARN du VHC est positif ;
- Interroge la personne pour recueillir (sur la période depuis la RDS)
 - Les habitudes de consommation de produits psychoactifs
 - Les comportements sexuels
- Réalise une séance de conseil sur les risques de réinfection ;
- Propose un accompagnement pour le transfert et le suivi dans une structure de soin pérenne ;
- Planifie la visite suivante.

8.8 Dernière visite de suivi S44 ou S48

Au cours de cette visite, qui a lieu 44 ou 48 semaines après l'initiation du traitement (en fonction du schéma thérapeutique choisi). Elle aura lieu dans une structure de soin pérenne choisie par le participant (structure référente partenaire) ou sur son lieu de vie si la personne refuse toute référence vers une structure classique. Dans ce dernier cas la visite comportera simplement un prélèvement veineux pour effectuer la charge virale.

Au cours de cette visite, l'investigateur :

- Réalise un examen clinique incluant :
 - Entretien avec recherche de signes généraux et fonctionnels
 - Examen abdominal et recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou hypertension portale
 - Auscultation cardiaque, auscultation pulmonaire
- Réalise/Prescrit les examens biologiques suivants :
 - ARN du VHC par PCR GeneXpert
 - Génotype VHC si ARN positif
- Interroge la personne pour recueillir (sur la période depuis la RVS12) :
 - Les habitudes de consommation de produits psychoactifs,
 - Les comportements sexuels,
- Réalise une séance de conseil sur les risques de réinfection ;
- Explique au participant les conditions de sortie de l'étude et les conditions dans lesquelles il sera informé des résultats de l'étude une fois celle-ci terminée.

8.9 Visites non planifiées

Le participant pourra en cas de difficultés ressenties comme pouvant être en lien avec le traitement venir dans la structure de RDS ou dans la structure de soins référente en dehors des visites planifiées.

8.10 Fin de recherche

8.10.1 Fin de recherche

La fin de la recherche correspond à la dernière visite du dernier participant inclus.

8.10.2 Prise en charge thérapeutique prévue pour les participants pendant, à la fin de la recherche ou lors d'un arrêt anticipé.

Pendant et à la fin du suivi du patient, toute pathologie détectée lors de l'examen clinique autre que liée au VHC sera traitée dans la mesure du possible dans la structure. Le patient sera référé vers une offre de soin approprié (médecin généraliste, spécialiste, hôpital) si besoin d'explorations complémentaires ou si une prise en charge de maladie chronique est nécessaire (ex : HTA, comorbidité psychiatrique).

A la fin de l'étude une prise en charge hépatologique spécifique (échographie tous les 6 mois) sera proposée aux patients présentant une fibrose sévère au Fibroscan. Cette prise en charge sera effectuée dans le CSAPA où le patient aura été référé à la fin de son traitement VHC.

Les patients présentant un ARN VHC positif à S44/S48 seront informés de la nécessité d'entreprendre un nouveau traitement anti-VHC, dans le lieu de leur choix et aidés à la prise de rendez-vous.

Globalement, la prise en charge de l'infection VHC suivra les recommandations nationales et sera supervisée par le référent hépatologue de l'étude (Pr Pageaux). Ainsi, en cas d'arrêt du traitement anti-VHC supérieur à 3-5 jours selon l'AVD, le traitement n'est pas repris et un ARN du VHC est prescrit afin de décider de la prise en charge ultérieure.

8.10.3 Communications des résultats de la recherche aux participants

Les résultats de la recherche seront communiqués aux participants par voie d'affichage (avec traduction en plusieurs langues) dans les structures de soins partenaires de la recherche.

8.11 Arrêt prématuré et définitif du traitement

Les raisons d'arrêt prématuré du traitement peuvent être :

- Une décision du participant ;
- Tout événement médical nécessitant l'interruption du traitement (une intolérance ou la survenue d'un EIG ; l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie intercurrente ; la progression de la maladie) ;
- La nécessité pour le participant d'être traité avec un traitement non autorisé dans le cadre du protocole ;
- Une grossesse (Cf. paragraphe 12.2.4) ;
- Le décès du participant ;
- La non-observance du traitement mettant en péril la santé du participant.

Les arrêts prématurés de traitement doivent être notifiés, **dès que l'investigateur en a connaissance**, au CMG par E-mail documenté et le cahier d'observation. Les raisons ainsi que la date de cet arrêt doivent être documentées dans le dossier médical du participant.

Les personnes qui arrêtent le traitement doivent faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de leur état de santé et de l'état des connaissances du moment. **Elles continueront à être suivies selon le calendrier du protocole.**

8.12 Participant perdu de vue

Lorsqu'un participant, qui n'a pas explicitement souhaité se retirer de l'étude ou retiré son consentement, ne s'est pas présenté à une visite de suivi, le personnel soignant du centre investigateur

doit mettre tout en œuvre pour le contacter (téléphone, mail, visite à domicile). Les tentatives de contact seront documentées dans le dossier médical du participant.

Un participant ne sera considéré comme perdu de vue que s'il ne se présente pas à la visite de fin d'étude (S44 ou S48), à moins qu'il ne soit connu pour être décédé. La date de la perte de suivi sera la date de son dernier contact avec l'équipe d'étude (soit au centre investigateur, par téléphone ou à domicile). Ainsi, n'est plus considéré comme perdu de vue une personne qui se présente à nouveau/donne de ses nouvelles au centre investigateur. Lors de ce contact, les informations requises par le protocole doivent être obtenues dans la mesure du possible.

Afin de réduire le risque de perte de suivi, les centres investigateurs téléphoneront ou informeront par messagerie les participants avant la date planifiée de visite.

8.13 Retrait de consentement

Le participant qui souhaite retirer son consentement de participation à la recherche comme il est en droit de le faire à tout moment, n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le CMG qui lui transmettra la procédure à suivre. A partir de la date de retrait du consentement, plus aucune donnée ne doit être recueillie et aucun échantillon biologique prélevé. Toute donnée concernant le participant recueillie au-delà de la date de retrait de consentement doit être alors supprimée définitivement de la base conformément à la loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, article 38). Les échantillons biologiques prélevés au-delà de la date de retrait de consentement doivent également être détruits.

Les retraits de consentement doivent être notifiés rapidement/dans les 48 heures au CMG par e-mail puis par courrier via la fiche « Retrait de consentement » du cahier d'observation. La date de retrait de consentement doit être documentée dans le CRF et le dossier source et si possible les raisons de retrait.

8.14 Déviations au protocole

Le non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur, un membre du personnel du promoteur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit conduire rapidement à la mise en œuvre des mesures appropriées par le promoteur.

Aucune dérogation au protocole ne sera autorisée par le promoteur.

L'investigateur s'engage à respecter les dispositions du protocole, notamment en ce qui concerne les conditions de réalisation de la recherche et les modalités d'expression et de publication des résultats.

Les écarts et déviations aux référentiels applicables sont classifiés en trois catégories :

Mineure : conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données.

Majeure : conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les éléments suivants sont automatiquement considérés comme des déviations majeures du protocole :

- Le consentement éclairé n'a pas été donné correctement ;
- Au moins un critère d'inclusion manquant et/ou au moins un critère de non-inclusion rempli.

Critique : conditions, pratiques ou processus qui portent gravement atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme totalement inacceptables.

En cas de survenue d'une déviation majeure ou critique au protocole, l'investigateur, ou toute personne qu'il aura désignée, se doit de la justifier, de la documenter et de transmettre les informations au promoteur dans les plus brefs délais (48h), via le CMG.

Selon la gravité de la déviation, le promoteur, via le centre de méthodologie et de gestion, prendra les mesures adéquates.

Selon la déviation, la fin de participation du participant concerné pourra être envisagée.

L'ensemble des déviations au protocole sera présenté au Conseil Scientifique de la recherche.

Si une déviation grave ou délibérément répétée, de la part d'un investigateur ou d'une autre personne impliquée dans la recherche, est décelée à l'occasion du suivi de la recherche, du contrôle de qualité ou d'un audit, le promoteur pourra mettre un terme à la participation de cette personne à la recherche.

8.15 Questionnaires

- Questionnaire déclaratif de consommation de produits psycho-actifs nécessaire pour évaluer les critères d'éligibilités). Recueil sur papier via un interviewer. Les données seront entrées ultérieurement dans un e-CRF.
- Questionnaire sur les pratiques à risques (injection, sexuelles, autres) à l'inclusion pour tous les participants de la RDS, et la visite de fin d'étude pour les participants ayant initié le traitement antiviral. Recueil sur tablette via un interviewer. Les données sont entrées dans un e-CRF.

9 CIRCUIT DES PRELEVEMENTS

9.1 Prélèvements pour les examens biologiques prévus au protocole

Des échantillons de sang sont collectés à différentes visites (*cf. calendrier de la recherche, paragraphe 8.2*) pour permettre la réalisation sur site des examens biologiques. Le transfert des tubes ou des buvards de prélèvement se fait selon les procédures internes au CHU de Montpellier, contrôlées par l'équipe du CMG en charge de la gestion de l'étude au plus tard à la mise en place de l'étude dans lesdits sites.

10 VIGILANCE DE L'ESSAI

10.1 Définitions

Un effet indésirable est défini comme toute manifestation nocive et non souhaitée susceptible d'être liée à la manipulation ou à la consommation d'un produit, d'une substance ou survenue lors d'un acte de soins.

Un effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il:

- Entraîne la mort;
- Met en danger la vie du participant (effet au cours duquel le sujet risquait de décéder; il ne désigne pas un événement/effet qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave);
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation;
- Provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables;
- Se traduit par une anomalie ou malformation congénitale;
- Est un "événement médical important" (événement considéré par l'investigateur comme médicalement important et pouvant mettre en danger le sujet ou nécessiter une intervention, médicale ou chirurgicale, pour prévenir l'une des caractéristiques/conséquences mentionnées ci-dessus. Exemples: traitement intensif aux urgences hospitalières ou au domicile du participant à la recherche pour un bronchospasme allergique, une crise convulsive ou des troubles de la coagulation).

10.2 Responsabilités de l'investigateur

L'investigateur déclare sans délai au promoteur tout effet indésirable grave **susceptible d'être lié aux procédures de la recherche et tout fait nouveau**, c'est-à-dire toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche.

Pour cela, il adresse sans délai une copie de la section du cahier d'observation détaillant les circonstances de l'effet indésirable grave ou du fait nouveau à l'adresse pharmacovigilance@anrs.fr.

Tout autre effet indésirable susceptible d'être lié à un produit pris par le participant (par exemple au traitement antiviral) doit être déclaré par l'investigateur aux structures compétentes selon la réglementation applicable (<http://social-sante.gouv.fr/grands-dossiers/signalement-sante-gouv-fr> en France).

10.3 Risques potentiels de la recherche et conduite à tenir en cas de survenue d'effet indésirable

Les examens/prélèvements réalisés découlent du soin courant pour le dépistage, l'initiation et le suivi de traitement antiviral pour l'infection à VHC.

Les interventions spécifiques à la recherche sont le recrutement des participants par méthode RDS et l'entretien sur les habitudes de consommation de produits psychoactifs et les comportements sexuels.

L'afflux de participants sur le site de la recherche avec les risques de mécontentement et de rixes sera régulé par la présence de pairs et la reprogrammation de la visite de dépistage. La population de l'étude est très souvent accompagnée par des chiens. Les querelles de chiens entraînant un risque de morsures des participants seront anticipées par la mise en place d'un lieu d'attente spécifique pour les chiens. En cas de morsure, le participant sera accompagné aux urgences du CHU par un personnel de l'étude.

Certaines personnes se sentent mal à l'aise lorsque des questions personnelles sont posées. Les participants sont informés lors de l'obtention du consentement de la possibilité de refuser de répondre à toute question à laquelle il/elle ne souhaite pas répondre.

11 SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

11.1 Conseil scientifique (CS)

La composition, le fonctionnement et les missions du CS se réfèrent à la procédure spécifique de l'ANRS.

11.1.1 Composition

Il est composé des personnes suivantes :

Membres votants :

- L'Investigateur Coordonnateur (président),
- Le méthodologiste et/ou le statisticien de la recherche,
- Le chef de projet du CMG,
- Des experts scientifiques externes (hépatite C, addiction, sciences sociales).
- Un représentant d'une association de patients,
- Un membre du service Recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société de l'ANRS,
- Un/deux investigateurs participant à l'essai,
- Un/deux représentants des structures associatives partenaires,
- Les référents infectiologie, virologie et hépatologie de la recherche.

Membres non votants :

- Le coordinateur de projets du CMG,
- Le chargé de vigilance ANRS pour les recherches de catégorie 2.

La liste nominative des membres du conseil scientifique validée par le promoteur est en annexe A4.

11.1.2 Rythme des réunions

Le Conseil Scientifique se réunit avant l'ouverture du site de recherche et au moins une (1) fois par an jusqu'à la clôture de la recherche.

Une réunion extraordinaire peut, à tout moment, être convoquée sur décision du président du Conseil Scientifique à la demande du promoteur ou d'un ou de plusieurs membres.

11.1.3 Rôle

Le Conseil Scientifique de la recherche a pour mission de veiller au bon déroulement de la recherche autant sur le plan scientifique, méthodologique, qu'éthique. Il assure la protection des participants et maintient un lien permanent avec l'Inserm-ANRS et les investigateurs.

- Il s'assure du respect du protocole et notamment de la méthodologie décrite,
- Il s'assure du maintien de la pertinence des questions de recherche et de la validité des méthodes mises en œuvre pour y répondre, de la pertinence des sous-études potentielles,
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de la recherche, notamment :
 - Les mesures permettant de faciliter le recrutement dans la recherche,
 - Les amendements au protocole avant leur présentation au CPP,
 - Les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'essai,
 - Les décisions suite à la sollicitation du promoteur ou de l'investigateur coordonnateur (interruption de la recherche, prolongation de la recherche).
- Il vérifie le respect de l'éthique conformément à la réglementation ou documentation en vigueur,
- Il s'assure de l'information de la recherche à l'ensemble des investigateurs et autres partenaires de la recherche,
- Il s'assure de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et veille au maintien du rapport bénéfice/risque,
- Il maintient un lien permanent avec le promoteur et les investigateurs,
- Il veille à l'application des règles d'accès aux données de la recherche et de communication et publication de ses résultats, conformément aux règles de publication en vigueur décrites dans le chapitre 14.

Après chaque réunion un compte-rendu de séance avec le relevé exhaustif des points abordés, des actions à entreprendre et des décisions prises, est rédigé par le chef de projet en collaboration avec le président du Conseil Scientifique. Le compte-rendu est transmis aux membres pour relecture et commentaires. Avant validation finale par le président du CS le compte-rendu sera relu par l'ANRS. Le compte rendu est diffusé aux membres du Conseil Scientifique, aux personnes invitées lors de la réunion, au responsable ANRS du service recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société, et au président de l'action coordonnée n°46.

11.2 Centre de méthodologie et de gestion

Le promoteur mandate le Centre de Méthodologie et de Gestion PCCI-UMR1058, Montpellier pour la gestion de l'essai / la recherche.

11.2.1 Composition

L'équipe projet est composée d'un méthodologiste, d'un chef de projet, d'un statisticien et d'un data manager.

11.2.2 Rythme des réunions

Des réunions régulières de l'équipe projet permettent de suivre l'avancement de la recherche.

11.2.3 Rôle

Le Centre de Méthodologie et de Gestion est situé à Montpellier.

Le CMG supervisera toutes les activités et les progrès de la recherche et servira de point focal pour les relations avec les investigateurs, le promoteur, le Conseil scientifique, le Comité de surveillance indépendant et les partenaires associatifs. Il s'agira notamment de :

- Coordonner avec le sponsor : (i) l'autorisation par le CPP et autres instances nationales ; et (ii) l'assurance des participants à l'essai ; et (iii) la déclaration des événements indésirables graves (EIG) susceptibles d'être liés aux procédures de la recherche par le promoteur aux autorités nationales de pharmacovigilance.
- Centraliser et gérer les versions mises à jour de tous les documents techniques (protocole, cahier d'observation [CRF], procédures opérationnelles normalisées [SOP], rapports de réunion, etc.) et réglementaires (assurance, approbations éthiques, description de délégation de tâches, biosketschs, etc.) du dossier principal de l'essai ;
- Organiser les réunions du comité de pilotage, du conseil scientifique et les assemblées générales des investigateurs;
- Préparer les résumés présentant l'état d'avancement de la recherche et les fichiers permettant l'analyse groupée des données pour le Conseil Scientifique ;
- Rapporter périodiquement les progrès de l'étude ;
- Gérer les aspects administratifs et financiers de l'étude ;
- Développer puis gérer la base de données de l'étude ;
- Faire les analyses statistiques ;

Le CMG organise une assemblée générale d'ouverture réunissant au moins un représentant de chaque partenaire avant le début de la recherche. Il coordonne la logistique de la recherche, la gestion des données et l'analyse statistique. Il est également responsable de la qualité des données et des bases informatiques.

11.3 Comité de pilotage

11.3.1 Composition

Le Comité de pilotage est l'équipe opérationnelle qui assure la gestion quotidienne de l'étude.

Le comité de pilotage sera composé de l'investigateur coordonnateur, du responsable méthodologie, du chef de projet, du coordonnateur laboratoire, des coordinateurs cliniques, des partenaires associatifs et de tout participant pertinent invité à discuter de questions particulières.

11.3.2 Rythme des réunions

Le comité de pilotage se réunira tous les mois, plus fréquemment dans la phase initiale du projet. La fréquence sera déterminée par l'investigateur coordonnateur et les gestionnaires de la recherche.

11.3.3 Rôle

Le comité de pilotage fera officiellement rapport au Comité Scientifique de l'avancement de l'étude. Cela aura lieu lors des réunions régulières du CS.

12 CONTROLE ET GESTION DES DONNEES

Les données sont recueillies et validées sous la responsabilité de l'investigateur principal de chaque centre.

12.1 Recueil et transfert des données au CMG

12.1.1 Données issues des sites d'investigation

Les données sont recueillies dans un cahier eCRF sous la responsabilité de l'investigateur principal de chaque centre. Il incombe à l'investigateur de s'assurer de l'exactitude, de l'exhaustivité, de la lisibilité et de véracité des données déclarées. Les données enregistrées dans le eCRF doivent être cohérentes avec les données enregistrées sur les documents sources.

Toutes les fiches sont complétées par les personnes autorisées par l'investigateur principal. Toutes les fiches doivent être complétées à partir du dossier médical sauf les données du questionnaire des comportements à risques. Les données des visites doivent être complétées par le centre investigateur dans les 2 jours suivant la visite du participant.

Le cas échéant, les résultats anonymisés des examens biologiques sont également adressés au CMG dans les 7 jours suivant la visite.

- CRF électronique (eCRF)

Le CMG fournira au centre investigateur un manuel pour l'utilisation de l'eCRF. Le CMG suit en temps réel la saisie des informations dans l'eCRF.

La saisie des données sera effectuée sur logiciel Ennov® Clinical qui est un système validé pour répondre aux exigences en matière de sécurité des données, de qualité des données et de surveillance des données, conformément aux lignes directrices des BPC de l'ICH.

Tous les utilisateurs du système seront formés et évalués régulièrement. Le système eCRF, les méthodes pour assurer un accès restreint à la base de données et les procédures de gestion des données, y compris les procédures pour vérifier l'exhaustivité, l'exactitude, la qualité et la validité des données, seront décrits dans les SOP spécifiques de l'étude.

L'eCRF sera accessible 24h/24h avec un accès sécurisé. La base de données sera hébergée chez OVH, data center certifié pour les données médicales. Si l'accès en ligne permanent ne peut être maintenu sur le site d'étude ou si l'organisation du travail ne permet pas la saisie des données directement sur place, le CRF peut être imprimé et utilisé comme copie papier entre les données sources et le e-CRF.

12.1.2 Données centralisées et transmises au CMG

Les données source doivent être disponibles pour documenter l'existence des patients de l'étude et doivent corroborer l'intégrité des données recueillies. Les données sources doivent comprendre les documents originaux relatifs à l'étude, le traitement médical et les antécédents médicaux du patient. Les renseignements suivants doivent être inclus dans les dossiers médicaux source: données démographiques, nom de l'étude et numéro du protocole auquel le patient participe, détails relatifs aux critères d'inclusion, date de signature du formulaire de consentement éclairé, antécédents médicaux et détails de l'examen physique, événements indésirables et traitement concomitant, résultats des examens pertinents, épreuves de laboratoire, dates des visites.

Tous les documents sources de l'étude seront conservés en lieu sûr aux fins d'examen ou de vérification jusqu'à deux ans après le rapport final de la recherche et archivés ensuite (pendant 15 ans après la fin de la recherche).

12.2 Contrôle des données

12.2.1 Contrôle informatique des données saisies

Les données saisies dans la base de données seront soumises à des contrôles de cohérence. Les modalités de saisie, de codage, de contrôle, de validation et de gel des données sont décrites dans un guide « *data management* ».

12.2.2 Contrôle des données sur site

Avant le démarrage de la recherche et au plus tard en début de recherche, le CMG établit un plan de monitoring qui sera validé par l'ANRS. Le plan de monitoring pourra être modifié en cours de recherche en fonction du rythme des inclusions.

12.2.2.1 *Intervenants*

Le monitoring est assuré par un coordinateur de projets du Centre de Méthodologie et de Gestion (autre que le chef de projet) mandaté par le promoteur dans le respect de la réglementation en vigueur et des règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

A tout moment, l'investigateur coordonnateur et l'équipe du Centre de Méthodologie et de Gestion en charge de la recherche peuvent être contactés pour toute question relative au protocole, à son application pratique, ou aux conduites à tenir devant certains événements.

Le chef de projet, sous la responsabilité du promoteur, assiste l'investigateur dans la conduite de la recherche.

12.2.2.2 *Visites de monitoring*

- Une visite d'ouverture sur site réunissant les membres de l'équipe de recherche (coordinateur de projets, chef de projet, infirmières, pairs, investigateurs, responsable laboratoire), est organisée avant toute pré-inclusion dans le site temporaire de l'étude.
- Une première visite de monitoring devra être réalisée dans un délai raisonnable après la première inclusion.
- Les visites en cours de recherche seront effectuées à un rythme régulier (mi-temps de la RDS, fin de RDS puis tous les 3 mois pour les participants inclus pour le traitement).

Les visites en cours de recherche ont pour objet de vérifier que :

- La recherche se déroule conformément au protocole et aux Bonnes Pratiques Cliniques et en particulier :
 - Que les consentements éclairés ont bien été datés et signés par l'investigateur et par le participant, avant la réalisation de tout examen requis par le protocole ;
 - Que tous les événements indésirables graves susceptibles d'être liés aux procédures de la recherche ont bien été déclarés.
- Les données recueillies dans les fiches du eCRF sont conformes aux données sources.
- Les données des personnes se prêtant à la recherche sont consultées dans le respect de la confidentialité et du secret professionnel.
- La vérification porte sur :
 - 100% des données réglementaires : consentement éclairé et événements indésirables graves susceptibles d'être liés aux procédures de la recherche ;
 - 100% des données clés (définies dans le plan de monitoring).

Une visite de clôture devra avoir lieu dans le site de recherche temporaire à sa fermeture puis dans chacun des centres partenaires dans lesquels au moins un participant inclus pour le traitement ait été référé.

12.3 **Audit - Inspection**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a notamment pour objectif d'évaluer la gestion de la recherche, et les mesures mises en place pour :

- Garantir la protection des patients
- Respecter la réglementation applicable et les Bonnes Pratiques Cliniques
- Collecter des données fiables et de qualité.

Chaque audit est conduit selon une procédure validée par le promoteur qui définit les modalités, le champ et les référentiels de l'audit.

Le plan et les procédures de l'audit sont établis en fonction de l'importance et de la complexité de la recherche, du nombre des personnes incluses et des risques prévisibles encourus par les participants.

Les observations et les constats de l'auditeur sont documentés.

Pour tout audit le promoteur et l'audité disposent d'un certificat d'audit.

Dans le même but, une inspection peut être réalisée, à tout moment, par des représentants des autorités de santé compétentes.

13 ASPECTS STATISTIQUES

13.1 Calcul de la taille de la recherche

Aucune RDS n'ayant été réalisée en France, il n'est pas possible d'estimer le nombre de personnes attendues. Cependant, après discussions avec les associations et centres partenaires, nous estimons que **400 personnes** seront recrutées au total. Sur une estimation de la prévalence du VHC de 40% dans notre échantillon, ce nombre de participants permettra d'obtenir une précision de +/- 5% autour de la prévalence du VHC en population. Sur la base de 50% des participants VHC-positifs qui auront une charge virale détectable, nous pourrions mesurer une prévalence de la virémie VHC estimée à 20% avec une précision de +/- 4%, et l'objectif attendu de 80% des patients identifiés avec une infection VHC chronique guéris avec une précision de +/-10%

L'estimation de la taille de la population des usagers de drogues à Montpellier sera effectuée en utilisant la méthode recommandée par l'OMS (UNAIDS & WHO 2010 – Guidelines on estimating the size of populations most at risk of HIV). La formule (estimateur de Lincoln-Petersen) d'estimation de la taille de la population est $N = MC/R$

- M = Nombre total de personnes à qui l'objet unique a été donné (captures)
- C= Nombre total de participants à la RDS
- R= Nombre participants à la RDS ayant présenté ou ayant reconnu l'objet unique
- L'intervalle de confiance à 95% est $N \pm 1,96 \text{ Var}(N)$ où $\text{Var}(N) = [MC*(M-R)*(C-R)]/R^3$

En se basant sur les données de la littérature, le nombre suivant de participants attendus à chaque étape de la cascade avec 400 participants à la RDS est :

- Estimation du nombre de participants avec des anticorps anti VHC (40%) : **160**;
- Estimation du nombre de participants avec une charge virale VHC détectable (50%) : **80**;
- Estimation du nombre de participants débutant un traitement pour l'hépatite C (90%) : **72**,
- Cible de patients guéris (90%) : **65**

13.2 Population d'analyse

Tous les patients inclus dans l'étude seront aussi inclus dans les analyses. Les analyses porteront sur tous les sujets inclus pour certains critères de jugement, et sur les participants avec VHC chronique seulement pour d'autres, notamment le critère de jugement principal. Dans certains cas tels qu'un retrait de consentement ou déviation majeure/critique, certains sujets inclus dans la recherche peuvent être exclus de l'analyse. Cette exclusion porte alors sur toutes les analyses statistiques prévues dans le plan d'analyse statistique. La décision d'exclure un sujet de l'analyse est prise par le conseil scientifique après documentation de l'observation par le Centre de Méthodologie et de Gestion, en insu de l'évolution du sujet après l'inclusion. Les sujets :

- Décédés,
- Perdus de vue,
- Ayant abandonné ou ayant arrêté de façon prématuré le traitement/la stratégie/la procédure de la recherche
- N'ayant jamais pris le traitement, suivi la stratégie ou suivi la procédure de l'essai / la recherche,

- Ayant retiré leur consentement en cours d'essai,
- Inclus à tort pour critère(s) majeur(s) d'éligibilité non respecté(s)

Seront inclus dans l'analyse s'ils n'ont pas été exclus de l'analyse par le Conseil Scientifique, et dans la mesure où leurs données disponibles sont contributives.

13.3 Méthodes statistiques

Pour les données continues, les moyennes, les écarts-types, les médianes, les intervalles interquartiles et les intervalles seront indiquées. Pour les données binaires ou catégorielles, des nombres absolus et des pourcentages seront donnés à avec leurs intervalles de confiance (IC) 95 % (loi binomiale); la méthode exacte sera utilisée le cas échéant.

- **Les variables qualitatives**

Elles seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage \pm d'intervalle de confiance (IC).

- **Les variables quantitatives**

Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, médiane, étendue et étendue interquartile ou moyenne, écart-type, écart-type de la moyenne et intervalle de confiance. Les comparaisons se feront par des tests non paramétriques de préférence (test de Mann-Whitney ou de Wilcoxon) ou éventuellement des tests paramétriques comme le test du t de Student selon la distribution de la variable d'intérêt.

- **Les variables de type délai de survenue d'un événement**

Pour les variables dépendantes du temps, l'incidence de réinfection sera estimée et rapportée par 100 années-patients et la probabilité d'occurrence du premier événement dans le temps sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

- **Prise en compte des valeurs manquantes**

Les modalités de prise en compte des données manquantes seront décrites précisément dans le plan d'analyses statistiques, après consultations avec les investigateurs. Concernant l'évaluation du critère de jugement principal (taux de guérison parmi les patients identifiés avec infection VHC chronique à l'inclusion), nous adopterons l'approche la plus pénalisante, en considérant que toute donnée manquante de RVS12 sera considérée comme un échec, sauf si une charge virale VHC ultérieure confirme la guérison.

La même approche sera prise pour l'analyse des autres critères de jugement. Une approche d'imputation multiple sera envisagée pour les variables dites 'explicatives'.

13.4 Logiciels utilisés pour l'analyse statistique

Les analyses seront effectuées avec le logiciel SAS Entreprise® version 9.4 ou suivante, et le logiciel RDS Analysis tool (RDSAT) (Volz et al, 2012).

13.5 Plan d'analyse

Un plan d'analyses statistiques détaillé sera élaboré et validé par le Comité Scientifique avant la fin de la collecte des données.

13.5.1 Description des inclusions et du suivi

La population de référence de l'étude, c.-à-d. toutes les personnes usagers de drogues actifs sera décrite en détail, y compris les caractéristiques sociodémographiques, la consommation actuelle et passée de drogues, les traitements de substitution, la co-infection au VIH/VHB, les comorbidités, les comportements en matière de toxicomanie et les comportements sexuels.

Concernant la RDS le taux de recrutement et les réseaux (par graine, selon la sérologie VHC) seront décrits. Les règles standards de 'validation' de la RDS (i.e. comme échantillon représentatif de la population cible) seront calculées : homophilie de recrutement par caractéristiques principales (statut VHC, type d'UD, sexe), nombres de vagues nécessaires pour atteindre l'équilibre pour les principales.

Ensuite, parmi ceux qui auront une sérologie VHC positive et une charge virale chronique, on décrira les étapes de la prise en charge de l'infection par le VHC.

13.5.2 Critère de jugement principal

Nous calculerons la proportion de participants inclus qui ont atteint le critère de jugement principal tel que défini à la section 7.1 (c.-à-d. guéris à la visite de RVS12), parmi ceux présentant une charge virale VHC positive à l'inclusion, avec son intervalle de confiance à 95 %.

13.5.3 Critère(s) de jugement secondaire(s)

Le résultat principal sera ensuite calculé en sous-groupes, comme le sexe ou le type de consommation de drogues

Tous les résultats secondaires (correspondant aux objectifs secondaires) seront également décrits avec leur intervalle de confiance à 95 %.

Nous examinerons ensuite l'hétérogénéité de la réponse au traitement, selon laquelle certaines personnes peuvent adhérer au traitement ou y répondre différemment en raison de caractéristiques mesurables. À cette fin, nous utiliserons un modèle de régression logistique pour identifier les facteurs associés à l'échec de la guérison, ainsi que des analyses de sous-groupes (y compris le sexe, l'infection à VIH) pour évaluer les variations du taux de guérison selon les caractéristiques de la population.

14 COMMUNICATION SCIENTIFIQUE

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et du Conseil Scientifique de la recherche.

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par le Centre de Méthodologie et de Gestion. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au Conseil Scientifique pour accord. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s) dont la version finale doit recevoir l'approbation du Conseil Scientifique.

La présentation des résultats, notamment pour les essais comparatifs, devra se conformer aux recommandations CONSORT dans leur version actualisée (Moher D *et al.* The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001;285:1987-91, <http://www.consort-statement.org/>).

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des personnes dans la recherche, la composition du Conseil Scientifique, le comité de surveillance indépendant et autres comités étant intervenus dans la gestion de l'essai, le code et l'acronyme de la recherche (ANRS 95050).

Le Conseil Scientifique est seul compétent pour décider de mentionner dans les publications relatives à la recherche le nom de toute autre personne s'il le juge souhaitable. Il sera néanmoins tenu par les règles ou procédures de publication en vigueur dans les recherches de l'ANRS.

Dans toute publication ou communication orale il doit être précisé que l'Inserm-ANRS est promoteur.

En cas d'études ancillaires, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord de l'investigateur coordonnateur et du Conseil Scientifique, et uniquement après publication des résultats émanant de la recherche principale qui devra être citée (ANRS 95050 *ICONE*).

Les abstracts ou publication des résultats des études ancillaires réalisées à partir des données ou des prélèvements biologiques de ANRS 95050 *ICONE* devront IMPERATIVEMENT être soumis à l'Inserm-ANRS, promoteur de l'essai, **AVANT** soumission.

15 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

15.1 Aspects éthiques

Cette étude est réalisée en respect des principes éthiques énoncés dans la version révisée actuelle de la Déclaration d'Helsinki (64^{ème} Assemblée Générale de l'Association Médicale Mondiale, Fortaleza, Brésil, octobre 2013).

Cette étude est également réalisée en conformité avec le Code de la Santé Publique tel que modifié notamment par la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 et ses textes subséquents, et la loi n° 2012-300 du 05 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé) et ses textes ultérieurs.

Le protocole est conforme à la décision du 24 novembre 2006 du Code de santé publique établissant les lignes directrices des bonnes pratiques cliniques pour la recherche biomédicale sur les médicaments à usage humain et / ou ICH Bonnes pratiques cliniques E6 (R2) 09 novembre 2016 ainsi que la directive européenne no. 2005/28 / CE établissant les principes et les lignes directrices détaillées concernant l'application des bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences relatives à l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

Cette étude est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° NCT04008927.

Le protocole, la note d'information et le formulaire de consentement (annexe B1) de cette recherche ont reçu l'avis favorable du CPP le xx/xx/xxxx.

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, les investigateurs ou leurs représentants désignés s'engagent à respecter le protocole en tous points, en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement (cf. 8.3.2 – recueil du consentement) et la notification et le suivi des événements indésirables graves susceptibles d'être liés aux procédures de la recherche (cf. 10.2. Responsabilités de l'investigateur).

15.2 Information et consentement (cf. note type d'information et consentement de l'ANRS)

Le consentement de la personne qui se prête à la recherche doit être signé avant la réalisation DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE SPECIFIQUE A LA RECHERCHE (cf. paragraphe 8.3.2) et après explication par l'investigateur de l'objectif, de la nature, des contraintes et des risques prévisibles de la recherche. La notice d'information et le formulaire de recueil du consentement sont alors remis au participant (cf. annexe B1). Ce dernier dispose d'un délai de réflexion avant de prendre sa décision. Chaque personne doit être informée que sa participation est volontaire et qu'elle sera libre, sans se justifier, de se désister à tout moment sans que cela n'ait aucune conséquence sur la qualité des soins que continuera à lui donner son médecin.

Ces dispositions sont prises en conformité avec l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique.

La notice d'information sera traduite dans les langues suivantes : anglais, russe, polonais et tchèque.

Si la personne donne son accord de participation, la personne et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement. En cas d'analphabétisme le consentement oral en présence d'un témoin indépendant ; la signature du témoin sera recueillie. Une copie du formulaire de consentement éclairé signé est remise au patient.

Pour les personnes ne parlant pas français, la signature du formulaire de consentement se fera en présence d'un traducteur. La signature du traducteur sera également recueillie.

Si la personne accepte de participer, la personne et l'enquêteur inscrivent leur nom au complet de façon claire, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires du formulaire de recueil du consentement sont alors répartis comme suit :

- Le 1er feuillet est conservé par le médecin investigateur même en cas de déménagement de la personne se prêtant à la recherche, pendant la durée de la recherche, dans un lieu sûr, pour une durée de quinze (15) ans après la fin de la recherche. Une copie du premier feuillet est faite pour le promoteur.
- Le feuillet attaché à la note d'information est destiné au participant. Si la personne ne veut pas prendre son exemplaire, cette information sera notée dans le CRF et dans le dossier source et l'exemplaire participant du consentement est conservé dans le dossier Investigateur dans une enveloppe scellée individuelle.

Lorsque cela est jugé nécessaire par le promoteur ou le comité d'éthique, en cas de modification substantielle ayant un impact sur la protection des personnes, notamment sur leur sécurité, un nouveau consentement doit être recueilli auprès de chaque participant. La procédure d'information de la personne et de recueil de son consentement est la même que celle décrite ci-avant.

Les dates d'information et de signature du formulaire de consentement de la personne devront être indiquées dans le dossier médical de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que le nom de l'investigateur qui a informé la personne et complété le consentement.

ATTENTION : Tout amendement au protocole qui modifie la prise en charge des personnes fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

La notice d'information sera préalablement examinée par des représentants des usagers de drogues et par des représentants de personnes infectées par le VHC.

15.3 Confidentialité des données

Toutes les informations recueillies sur les personnes se prêtant à la recherche resteront strictement confidentielles et anonymisées.

L'investigateur doit mettre à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité (monitoring notamment) et à l'audit de l'essai aux personnes ayant un accès à ces documents et données (personnes mandatées par le promoteur pour le contrôle de qualité et l'audit ; représentants de l'autorité judiciaire). Toute personne ayant accès aux données, y compris l'investigateur, sont soumises au secret professionnel.

Pendant l'étude, et à son issue, les données individuelles recueillies sur les participants ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes, ni leur adresse, ni aucune autre information permettant leur identification directe. Pour cela, chaque personne se verra attribuer un identifiant dans l'essai : un code anonyme à 5 caractères (C, n° d'entrée de la personne en fonction de l'ordre d'entrée dans l'étude, et code aléatoire à 1 lettre) :

C	/_/_/_/_/_	/_
	n° rang de la personne la recherche	code lettre

Afin de respecter l'anonymat des personnes se prêtant à la recherche, seul l'identifiant du participant sera reporté dans le cahier d'observation.

Une table de correspondance papier entre le numéro d'identifiant dans la recherche et le nom-prénom du participant sera remplie lors de la visite d'inclusion. Les informations nécessaires au contact du participant (adresse, mail, téléphone) seront recueillies dans une fiche contact. Ces deux documents seront remplis par l'infirmière de la recherche à la visite d'inclusion, et seront conservés séparément sous clé. Seuls les professionnels de santé et personnels de la recherche auront accès aux données identifiantes.

15.4 Nature des données recueillies dans la recherche

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CMG de Montpellier et à l'unité de pharmacovigilance de l'ANRS dans le respect de la loi n°78-17 relative à l'Informatique, aux fichiers et aux Libertés du 6 janvier 1978 modifiée notamment par la loi 2004-801 du 6 août 2004 et le décret d'application n°2005-1309 du 20 octobre 2005, complété par la décision du 5 janvier 2006 et la délibération n°2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification d'une méthodologie de référence, MR-001, pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales. Le promoteur a effectué une déclaration de conformité à la méthodologie de référence 001 auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés. Cette déclaration a été enregistrée le 20 juillet 2017 sous le numéro 2085413 V0.

15.5 Amendement au protocole

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au Conseil Scientifique de la recherche, au promoteur, puis selon sa portée, pour avis ou information au CPP. Conformément à l'article R.1123-35 du CSP, les modifications substantielles s'entendent comme celles ayant un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur les critères suivants :

- La protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité,
- Les conditions de validité de l'essai / la recherche,
- Le cas échéant, la qualité et la sécurité des produits expérimentés (médicaments expérimentaux et éventuels autres produits utilisés dans le cadre de la recherche),
- L'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ou le formulaire de demande d'autorisation d'essai),
- Les modalités de conduite de la recherche.

En particulier, un nouveau consentement doit avoir reçu au préalable l'avis favorable du CPP.

Après avis favorable du CPP, l'amendement est signé par l'investigateur coordonnateur et par le promoteur, de la même façon que la version du protocole approuvée par le CPP.

Les modifications « non substantielles » c'est-à-dire n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, ne modifiant pas le sens du protocole, sont communiquées au CPP à titre d'information et tenue à disposition de l'ANSM auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs participant à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

15.6 Assurance

L'Inserm-ANRS, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès du bureau européen d'assurance hospitalière conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique. Une copie de l'attestation d'assurance est jointe en annexe A3.

15.7 Publication des informations sur les résultats de la recherche et Rédaction du rapport final

Le CMG établit en collaboration avec l'investigateur coordonnateur le rapport final de l'étude ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

Le rapport final est établi conformément aux recommandations issues de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (International Conference for Harmonisation – ICH Topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports CPMP/ICH/137/95).

Le rapport final est établi dans un délai d'une année suivant la fin de l'étude (fin prévue ou anticipée). Il est remis à l'ANRS qui le tient à la disposition des autorité(s) compétente(s)].

15.8 Archivage

Les documents et données relatifs à la recherche constituent les documents essentiels qui composent le dossier permanent de la recherche. Ces documents servent à démontrer que tous les intervenants dans la recherche respectent les règles des bonnes pratiques cliniques ainsi que les textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Ainsi, tous les documents relatifs à la recherche seront archivés pendant 15 ans après la fin de la recherche par les centres investigateurs et le promoteur. Dans le cas d'un eCRF, les pages de l'eCRF et de l'historique des modifications (audit trail) seront imprimées et signées par l'investigateur du centre pour être archivées.

Les exemplaires des consentements destinés au promoteur seront conservés dans une enveloppe scellée et inviolable par centre clinique participant sur laquelle sera reportée l'identifiant des participants correspondants dans l'essai, et le nom et signature de l'investigateur principal.

Les investigateurs s'assureront que les dossiers sources, et notamment les dossiers médicaux, soient disponibles pendant cette période d'archivage de l'essai.

Aucun document de la recherche ne devra être détruit par un centre investigateur après ce délai sans un accord préalable écrit du promoteur ou de son représentant.

16 ACCES AUX DONNEES

L'ensemble du matériel collecté en application du protocole, c'est-à-dire les données de l'étude, est placé dès le début de l'étude sous la responsabilité du CMG qui assure la méthodologie et la gestion de l'étude. Il reste sous sa sauvegarde pendant toute l'étude et au-delà pour les données de l'étude, après dissolution du conseil scientifique, sauf disposition contraire prise par l'ANRS.

17 OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS

Conformément aux bonnes pratiques cliniques visant à garantir la qualité de la recherche, chaque investigateur s'engage à :

- Respecter les droits des participants et garantir leur sécurité et leur bien-être,
- Assurer sa disponibilité et celle de son équipe,
- Prendre la responsabilité d'organiser les structures techniques pour la mise en place des circuits spécifiques à la recherche (consultations, prélèvements) et l'archivage des documents pendant la durée de la recherche et pendant quinze (15) ans après la fin de la recherche,
- Recueillir et archiver en lieu sûr le consentement écrit des participants,
- Assurer le respect du protocole et veiller à la qualité des données dans le cahier d'observation/e-CRF,
- Notifier immédiatement au promoteur en cas d'évènement indésirable grave survenant au cours de la recherche, selon les modalités décrites dans le protocole (cf chapitre vigilance),
- Permettre le monitoring régulier de la recherche par un représentant du Centre de Méthodologie et de Gestion qui doit avoir accès aux documents-source des participants pour validation des données reportées dans les cahiers d'observation. A tout moment, le chef de projet ou l'investigateur coordonnateur peuvent être contactés pour toute question relative au protocole, à son application pratique ou aux conduites à tenir devant certains évènements,
- Accepter l'audit éventuel de /la recherche directement par le promoteur ou avec son autorisation par d'autres organismes,
- Accepter l'inspection de la recherche par les Autorités de Santé qui y sont autorisées.

18 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Blackburn NA, Patel RC, Zibbell JE. Improving Screening Methods for Hepatitis C Among People Who Inject Drugs: Findings from the HepTLC Initiative, 2012-2014. *Public Health Rep.* 2016 M
- Chevaliez S, Poiteau L, Rosa I, Soulier A, Roudot-Thoraval F, Laperche S, Hézode C, Pawlotsky JM. Prospective assessment of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus, a tool for improving access to care. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):459.e1-6. .
- Curran GM, Bauer M, Mittman B, Pyne JM, Stetler C. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Med Care.* 2012 Mar;50(3):217-26. doi: 10.1097/MLR.0b013e3182408812.ay-Jun;131 Suppl 2:91-7.D'Ambrosio R, Degasperi E, Colombo M, Aghemo A. Direct-acting antivirals: the endgame for hepatitis C? *Curr Opin Virol.* 2017; 24:31-37.

- Des Jarlais D, Khue PM, Feelemyer J, Arasteh K, Thi Huong D, Thi Hai Oanh K, Thi Giang H, Thi Tuyet Thanh N, Vinh VH, Heckathorn DD, Moles JP, Vallo R, Quillet C, Rapoud D, Michel L, Laureillard D, Hammett T, Nagot N. Using dual capture/recapture studies to estimate the population size of persons who inject drugs (PWID) in the city of Hai Phong, Vietnam. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Feb 2;185:106-111. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.11.033. [Epub ahead of print]
- Des Jarlais D, Duong HT, Pham Minh K, Khuat OH, Nham TT, Arasteh K, Feelemyer J, Heckathorn DD, Peries M, Moles JP, Laureillard D, Nagot N; (The Drive Study Team). Integrated respondent-driven sampling and peer support for persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam: a case study with implications for interventions. *AIDS Care.* 2016a Oct;28(10):1312-5. doi: 10.1080/09540121.2016.1178698. Epub 2016 May 13.
- Des Jarlais DC, Thi Huong D, Thi Hai Oanh K, Khuê Pham M, Thi Giang H, Thi Tuyet Thanh N, Arasteh K, Feelemyer J, Hammett T, Peries M, Michel L, Vu Hai V, Roustide MJ, Moles JP, Laureillard D, Nagot N; DRIVE Study Team. Prospects for ending the HIV epidemic among persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam. *Int J Drug Policy.* 2016b Jun;32:50-6. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.02.021. Epub 2016 Feb 27.
- Donnadiou-Rigole H, Zater S, Nagot N, Accès au dépistage et au traitement antiviral de l'hépatite C chez les usagers suivis en CSAPA. *Congrès AFEF 2017, Poster 003.*
- Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, Luetkemeyer A, Nahass R, Peng CY, Conway B, Grebely J, Howe AY, Gendrano IN, Chen E, Huang HC, Dutko FJ, Nickle DC, Nguyen BY, Wahl J, Barr E, Robertson MN, Platt HL; C-EDGE CO-STAR Study Group. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016; 165(9): 625-634.
- Durier N, Nguyen C, White LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. *PLoS One* 2012; 7(4):e34548.
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(9): 553-62.
- Hatzakis A, Sypsa V, Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Micha K, Panopoulos A, Malliori M, Psychogiou M, Pharris A, Wiessing L, van de Laar M, Donoghoe M, Heckathorn DD, Friedman SR, Des Jarlais DC. Design and baseline findings of a large-scale rapid response to an HIV outbreak in people who inject drugs in Athens, Greece: the ARISTOTLE programme. *Addiction.* 2015 Sep;110(9):1453-67. doi: 10.1111/add.12999. Epub 2015 Jul 14.
- Heckathorn D. Respondent-driven sampling: A new approach to the study of hidden populations. *Soc Problems* 1997; 44(2) : 174-99.
- Heckathorn D, Semaan S, Broadhead RS, Hughes J. Extensions of Respondent-Driven Sampling: a new approach to the study of injection drug users aged 18-25. *AIDS Behav* 2002; 6(1): 55-67.
- Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, Lavoile K, Perodin C, Apollon A, Duverger L, McNairy ML, Hennessey KA, Souroutzidis A, Cremieux PY, Severe P, Pape JW. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med.* 2017 Jul 25;14(7):e1002357. doi: 10.1371/journal.pmed.1002357. eCollection 2017 Jul.
- Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, Leon L, Le Strat Y, Brunet S, Benoit T, Chauvin C, Lebreton M, Barin F, Semaille C. Estimation of HIV and hepatitis C prevalence among drug users in France-First results from the ANRS-coquelicot 2011 survey. *BEH* 2013; 39-40.
- Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Klimkait T, Muhairwe J, Amstutz A, Glass TR. Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care

and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho: The CASCADE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6. doi: 10.1001/jama.2018.1818. [Epub ahead of print]

- Leon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Will-Barillet L, Pascal X, Chevaliez S, Pillonel J, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y. Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect*. 2017; **145**(5): 895-907.
- Mathurin P. HCV burden in Europe and the possible impact of current treatment. *Dig Liver Dis*. 2013; **45**(5): S314-7
- Truchi R, Gelsi E, Cherikh F, Tran A, Couzigou P. Hepatitis C virus cure as motivation for alcohol withdrawal? *Hepatology*. 2013; **57**(4):1678.
- Volz EW, C.; Cameron, C.; Spiller, M.; Barash, V.; Degani, I.; and Heckathorn, D.D. Respondent-Driven Sampling Analysis Tool (RDSAT) Version 7.1. Ithaca, NY: Cornell University 2012
- Combating Hepatitis B and C to reach elimination by 2030. WHO, 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf
- Serving the needs of key populations: Case examples of innovation and good practice on HIV prevention, diagnosis, treatment and care. World Health Organization, June 2017.

ANNEXES

Annexe A (annexes fixes)

Annexe A1 : Avis CPP initial et amendement

Annexe A2 : Assurance

Annexe A3: Liste des membres du Conseil Scientifique

Annexe B (annexes volantes)

Annexe B1 : Lettre d'information et formulaire de consentement

Annexe B2 : Questionnaire sur les comportements (RDS-autres visites)

Annexe A1 : Avis CPP

Initial

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V**

Grenoble le, 30/01/2020

Président :
Dr Daniel ANGLADE

Vice-Président :
A-M. BENOIT-BALLANSAT

Secrétaire Général :
Dr Arnaud SEIGNEURIN

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Dominique CHARLETY

Trésorière :
Mme S. CALVINO-GUNTHER

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
cppsudest5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06 50 85 79 26

Domiciliation :

 **CHU de Grenoble**
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Hall Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

N° SIRET : 130 016 017 00019
N° APE : 8412Z

**Institut national de la santé et de la
recherche médicale - ANRS France**
REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites
(Inserm-ANRS)
Monsieur Mohamed Ben Mechlia
Chef de projets
101 rue de Tolbiac
75013 Paris

79. Réf. CPP: 19-ANRS-01
Ref Etude : ANRS *ICONE* - ANRS 95050
N° SI : 19.09.02.40723
N° ID RCB : 2018-A02667-48

Documents fournis : voir liste en dernière page

Promoteur : Institut national de la santé et de la recherche médicale - ANRS France - Paris
Investigateur Principal : Dr H. DONNADIEU-RIGOLE - CHRU Saint Eloi - MONTPELLIER
Type Recherche Biomédicale : TYPE 2 AUTRE

Objet : **Avis favorable**

Monsieur,

Le Président du Comité, a donné un avis **FAVORABLE**, en date du **21 Janvier 2020**, pour le protocole, reçu le 12/09/2019, le 22/11/2019 et le 18/12/2019 via le SI de la CNRIPH, intitulé :

**Intervention COmmuNautaire en vue d'Eliminer le VHC parmi les usagers de
drogues actifs dans la ville de Montpellier**
*Towards ending HCV Infection among active drug users: a COmmuNity based intervention in
Montpellier*

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité à la séance du 12/11/2019, du 10/12/2019 et du 21/01/2020.

Le promoteur est l'Institut national de la santé et de la recherche médicale - ANRS France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites(Inserm-ANRS) - 101 rue de Tolbiac - 75013 Paris

L'investigateur principal est le Dr Hélène DONNADIEU-RIGOLE - Service d'Addictologie et complications somatiques - CHRU Saint Eloi - 80 av. Augustin Fliche - 34295 MONTPELLIER cedex 5
N° RPPS : 10003255170

Les investigateurs associés sont:

Dr. Sylvain GUICHARD - CSAPA AMT Arc-en ciel - 10 Boulevard Victor Hugo - 34000 Montpellier
N° RPPS: 10100049849

Dr Didier LAUREILLARD - Service de Maladies Infectieuses et tropicales - CHU Nîmes - Place du
Pr Robert Debré - 30029 Nîmes Cedex 9
N° RPPS: 10001642056

Dr René BAGLIONI - Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) -
Unité de Traitement des Toxicodépendances (UTTD) - 39, avenue Charles Flahault impasse valteline -
34295 MONTPELLIER
N° RPPS: 10003216198

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires : Dr ANGLADE Daniel

Mme PARIS Adeline

Suppléants : Dr DAVID-TCHOUDA Sandra

Mme NDONGO-THIAM Ndiémé

Mme SANDRE-BALLESTER Caroline

2 - Médecin généraliste :

Néant

3 - Pharmacien hospitalier

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

4 - Infirmier :

Titulaire : M. DUJARDIN Pierre-Philippe

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Titulaire : M. BASSET Pierre

Suppléant : Mme LOPEZ Mélanie

6 - Psychologue

Suppléant : M. BOUATI Noureddine

7 - Travailleur social

Néant

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaires : Mme BENOIT-BALLANSAT Anne-Marie

9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme DAYNES Pascale

Je vous prie de croire, Monsieur, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président
Dr Daniel ANGLADE



Documents fournis :

Protocole : version 2.0 du 30/08/2019

Lettre d'information au patient et Formulaire de consentement : version 2.0 du 01/08/2019

Questionnaire RDS Version 2.0 30/08/2019

Questionnaire SVR12-S44-48 Version 2.0 30/08/2019

Cahier d'observation RDS version 1.0 10/07/2019

Cahier d'observation version 1.0 10/07/2019

Et

Annexe B1_Note_d_information_Consentement_V3.0_22_11_2019

Courrier_Investigateur_2019_11_20

Courrier_promoteurV1.0_22_11_2019

CV_investigateurs_22_11_2019

DÉclaration_conformité_MR_001_22_11_2019

Protocole_V3.0_22_11_2019

tableau_synoptique_modifications_22112019

ET

Protocole V4.0 du 11 12 2019

Courrier investigateur du 11 12 2019

Courrier promoteurV1.0 du 11 12 2019

19-ANRS-01 / Avis -2/2

Amendement

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V**

Président :
Dr Daniel ANGLADE

Grenoble, le 13/07/2020

Vice-Présidente :
Mme AM. BENOIT-BALLANSAT

**Institut national de la santé et de la
recherche médicale - ANRS France**
REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites
(Inserm-ANRS)
Monsieur Mohamed Ben Mechlia
Chef de projets
101 rue de Tolbiac
75013 Paris

Secrétaire Général :
Dr Arnaud SEIGNEURIN

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Dominique CHARLETY

Trésorier :
Mme S. CALVINO GÜNTHER

Modif. Subst. 20-110 / Réf. CPP: 19-ANRS-01

Ref Etude : ANRS *ICONE* - ANRS 95050

N° SI : 19.09.02.40723

N° ID RCB : 2018-A02667-48 / 1

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Documents fournis :

Protocole : V5.0 05/06/2020

Lettre d'information au patient: V4.0 05/06/2020

Formulaire de consentement: V4.0 05/06/2020

CRF_RDS_V2.0_05_06_2020

Questionnaire_RDS_V3.0_05_06_2020

Questionnaire_SVR12-S44-48_V3.0_05_06_2020

Courrier demande MS_05_06_2020

Tableaux comparatifs et justifications_05_06_2020

Courrier Promoteur_18_06_2020

Courrier_Investigateur_cooronateur_CPP-2020-06-05

Secrétariat :
cppsudest5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06.50.85.79.26

Domiciliation :
CHU de Grenoble
Comité de Protection des
Personnes

Promoteur : Institut national de la santé et de la recherche médicale - ANRS France - Paris

Investigateur Principal : Dr H. DONNADIEU-RIGOLE - CHRU Saint Eloi - MONTPELLIER

Type Recherche Biomédicale : TYPE 2 AUTRE

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Objet : **Avis – Modification Substantielle**

Monsieur,

Le Comité a bien reçu le 29/06/2020 via le SI de la CNRIPH les modifications du protocole intitulé :

Intervention COMmuNautaire en vue d'Eliminer le VHC parmi les usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier

Towards ending HCV Infection among active drug users: a CommuNity based intervention in Montpellier

N° SIRET : 13 016 017 00019
N° APE : 8412Z

pour lequel le Comité avait donné un avis favorable en date du 21/01/2020

Cette modification substantielle porte sur :

- L'ajout d'une sérologie COVID-19 à la visite de dépistage (RDS).
- Le dépistage symptomatique COVID-19 avant toute visite.

- La mise à jour du calendrier de l'étude comprenant la prolongation de l'étude soit une date de fin d'étude prévue en février 2022
- La suppression de la charge virale VHC par buvard (seuil non compatible avec évaluation du succès thérapeutique). Ce prélèvement est désormais par prélèvement veineux.
- L'ajout de questions supplémentaires dans les questionnaires RDS, SVR 12 et le CRF.

Compte tenu des modifications apportées au protocole, après avis des rapporteurs, et après renvoi en séance plénière du 07/07/2020, cet avis reste **FAVORABLE** en date du **7 Juillet 2020**.

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collègue :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires : Mme PARIS Adeline

Dr SEIGNEURIN Arnaud

Suppléants : Mme NDONGO-THIAM Ndiémé

Mme SANDRE-BALLESTER Caroline

2 - Médecin généraliste :

Néant

3 - Pharmacien hospitalier

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

4 - Infirmier :

Titulaire : M. DUJARDIN Pierre-Philippe

2ème collègue :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Titulaire : M. BASSET Pierre

Suppléant : Mme LOPEZ Mélanie

6 - Psychologue

Suppléant : M. BOUATI Nouredine

7 - Travailleur social

Néant

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaires : Mme BENOIT-BALLANSAT Anne-Marie

Mme DALL'AGLIO BRAMBILLA Géraldine

9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme DAYNES Pascale

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

Je vous prie de croire, **Monsieur**, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président
Dr Daniel ANGLADE

Annexe A2 : Assurance



ATTESTATION D'ASSURANCE

RESPONSABILITE CIVILE RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

Nous soussignés, BEAH, courtier mandataire de la compagnie LLOYD'S INSURANCE COMPANY SA, attestons que:

ANRS - Agence Nationale de Recherche sur le Sida
 101 rue de Tolbiac
 75654 Paris Cedex 13

a souscrit un contrat de Responsabilité Civile Recherches Impliquant la Personne Humaine sous le n° SYB16899689A4 conforme aux dispositions légales et réglementaires françaises sur les recherches biomédicales et notamment à la Loi n° 88.1138 du 20 décembre 1988, modifiée par les textes subséquents : Loi n°9-888 du 1^{er} octobre 1997 ; Décret n° 2002-722 du 3 mai 2002 ; Loi 2004-806 du 9 août 2004 ; Décret 2006-477 du 26 avril 2006 ; Décret 2016-1537 du 16 novembre 2016 ; aux arrêtés du 3 Mai 2017 et 12 Avril 2018, pour le protocole dénommé et décrit ci-après :

Intervention COmmuNautaire en vue d'Éliminer le VHC parmi les usagers de drogues actifs dans la ville de Montpellier	
NUMERO DE PROTOCOLE DE LA RECHERCHE (EUDRACT/ IdRCB)	2018-A02667-48
INVESTIGATEUR DE LA RECHERCHE	<i>Hélène Donnadieu-Rigole</i>
NOMBRE DE SUJETS	400
TERRITORIALITE	France
DEBUT PREVISIONNELLE DE LA RECHERCHE	01/10/2019
DUREE PREVISIONNELLE DE LA RECHERCHE	18 mois

Montant des garanties Article R.1121-6 du Code de la santé publique
1 000 000 € par victime
6 000 000 € par protocole de recherche
10 000 000 € pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherches

Franchises
Néant

1/2



BEAH SAS
 8 Rue Alfred de VIGNY
 23000 BESANÇON

Tél.: +33 (0)3 81 55 25 25
 Fax: +33 (0)3 81 55 92 20
 E-mail : gestion@beah.fr

Broker at **LLOYDS**

Siret : 513 348 524 00036 - TVA Intercommunautaire : FR8513348524 - RCS Paris 513 348 524 - ORIAS : N° 09050780 - SAS au capital de 10 000 euros

Annexe A3: Liste des membres du Conseil Scientifique

<i>NOM Prénom</i>	<i>Champ de compétence</i>	<i>Institution de rattachement</i>
<i>Membres votants</i>		
DONNADIEU-RIGOLE Hélène	Hépatologie - Addiction	CHU Montpellier
NAGOT Nicolas	Méthodologie	PCCI – UMR1058, Montpellier
DEBELLEFONTAINE Anne	Chef de projet	PCCI – UMR1058, Montpellier
ABEL Sylvie	Expert maladies infectieuses	CHU-Fort de France
MICHEL Laurent	Expert addiction	Centre Pierre Nicole - Paris
ROUX Perrine	Expert sciences sociales- addiction	Unité Inserm 912 - Marseille
DAMIEN Carole	Représentant de patients	SOS Hépatites, Montpellier
DORE Véronique	Représentant Promoteur ANRS	ANRS, Paris
GUICHARD Sylvain	Investigateur	CSAPA AMT-Arc en Ciel, Montpellier
LAUREILLARD Didier	Investigateur	CHU Nîmes
GAUTRE David	Précarité - Addiction	CAARUD – AXESS, Montpellier
BARTHOMEUF Hervé	Précarité - Addiction	AMT-Arc-en ciel, Montpellier
DOUGUET Monique	Précarité - Addiction	CAARUD – Réduire les risques, Montpellier
TUAILLON Edouard	Virologie	CHU Montpellier
PAGEAUX Georges Philippe	Hépatologie	CHU Montpellier
MAKINSON Alain	Infectiologie	CHU Montpellier
<i>Membres non votants</i>		
QUILLET Catherine	Coordinateur projets	PCCI – UMR1058, Montpellier
GIBOWSKI Séverine	Chargé de vigilance	ANRS, Paris
BEN MECHLIA Mohamed	Représentant Promoteur ANRS	ANRS, Paris