

ÉTUDE

- 6 SEPT 1999

ENQUÊTE SUR LES PATIENTS MIS SOUS TRAITEMENT POUR HÉPATITE C CHRONIQUE DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ.

Résultats sur un semestre (1^{er} avril 1998 au 30 septembre 1998)B. Haury¹, I. Tortay¹, B. Thelot², D. Varoquaux¹, A. Delhommeau², O. Paris², S. Rusu-Dragos¹

Afin de mieux suivre l'évolution des traitements pour hépatite C chronique, la Direction des hôpitaux a mis en place, depuis le 1^{er} avril 1998, un recueil de données dans une centaine de services hospitaliers. Ce recueil avait été précédé d'une étude de faisabilité dans les pôles de référence, réalisée entre le 1^{er} novembre 1997 et le 30 janvier 1998 [1]. Les résultats présentés ici concernent les deuxième et troisième trimestres de 1998.

OBJECTIFS

Les objectifs de l'enquête sont de connaître le nombre de nouveaux cycles de traitements prescrits en milieu hospitalier et d'apprécier l'évolution de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique, selon le stade de l'hépatite et le statut thérapeutique des patients (naïfs, non-répondeurs-échappeurs et rechuteurs).

MÉTHODE

Dans l'enquête de faisabilité, seuls les « pôles de référence » hépatites C avaient été sollicités pour participer au recueil de données. Vingt-sept sur trente avaient répondu. Pour les hôpitaux hors AP-HP, le recueil de données a été étendu aux services cliniques ayant eu au moins 10 recours aux soins pour hépatite C chronique dans l'enquête sur la fréquentation hospitalière pour hépatite C chronique de juin 1997 [2]. 105 services répondaient à ces critères et ont été inclus dans l'enquête. L'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) a géré directement son enquête avec le même questionnaire. Des services, participant déjà à l'enquête sur la fréquentation hospitalière pour hépatite C, ont été invités à y participer sur la base du volontariat.

Le questionnaire a été élaboré avec des hépatologues des pôles de référence, des médecins de départements d'information médicale, le Réseau national de santé publique et des représentants du Ministère de l'emploi et de la solidarité. Il concerne tout patient dont le traitement par antiviraux pour hépatite C chronique est initié au cours de la période. Le recueil de données porte sur le type de traitement, le statut⁴ du patient, son âge, son sexe, le stade de gravité⁵ de l'hépatite et le mode de contamination suspecté.

¹ Direction des hôpitaux – EO2.

² AP-HP, direction de la politique médicale.

³ Entre 1995 et 1996 ont été créés 30 pôles de référence « hépatite C » qui sont des services d'hépatologie universitaires. Outre la mise en place de réseaux de professionnels et d'établissements de santé, ces pôles ont pour missions d'être les référents scientifiques en matière de diagnostic et de traitement, de participer à la formation et à l'information des professionnels de santé.

⁴ Statut du patient avant traitement :

Patient naïf : n'ayant jamais été traité pour hépatite C chronique.

Patient non-répondeur ou échappeur : patient dont les transaminases ne se sont pas normalisées lors du précédent traitement.

Patient rechuteur : patient dont la normalisation des transaminases lors d'un traitement antérieur a été suivie d'une réascension de celles-ci après arrêt du traitement.

⁵ Stade de gravité de l'hépatite C chronique :

• Hépatite minime : si PBH réalisée : score d'activité histologique Knodell < = 5 ou Metavir = A1F0 ou A1F1 et en l'absence de PBH, avec dosage d'Alat normal.

• Hépatite modérée ou sévère sans complication : sans cirrhose, ni carcinome hépato-cellulaire, ni transplantation avec Knodell > 5, ou Metavir ≥ 2 ou F2, F3 quel que soit A.

• Hépatite compliquée : avec cirrhose, carcinome hépato-cellulaire ou transplantation.

Les services et le coordinateur de l'enquête à l'AP-HP envoient tous les trimestres les données agrégées à la direction des hôpitaux. Une relance a été faite auprès de quelques services. L'analyse est faite avec le logiciel Epi-info et le test statistique utilisé est le Chi².

RÉSULTATS

103 services ont répondu à l'enquête au deuxième trimestre dont 11 de l'AP-HP, mais ces derniers n'ont fourni leurs résultats que pour le mois de juin. 95 services, dont 10 de l'AP-HP, ont participé au recueil du troisième trimestre. Les 30 pôles de référence figurent pour les deux trimestres parmi les services ayant répondu.

La majorité des traitements sont initiés par des services d'hépato-gastro-entérologie (87,5 %), le reste se répartissant entre des services de médecine interne (8,5 %), maladies infectieuses (2,2 %) et médecine générale (1,7 %).

1965 patients ont été mis sous traitement entre le 1^{er} avril et le 30 septembre 1998

1077 l'ont été au deuxième trimestre (1^{er} avril au 30 juin) et 888 au troisième (1^{er} juillet au 30 septembre).

23 % de l'ensemble des patients sont sous essai thérapeutique.

La tranche d'âge prédominante est celle des 30-44 ans (46 %) suivie de celle des 45-59 ans (28 %). Le sexe ratio H/F est de 1,6.

Les modes de contamination des patients traités sont essentiellement la toxicomanie intraveineuse (37 %) et la transfusion sanguine (32 %). Le mode de contamination est inconnu dans 21 % des cas.

74 % des patients ont une hépatite modérée ou sévère sans complication, 15 % une hépatite compliquée, et 11 % une hépatite minime.

Parmi les 288 hépatites compliquées recensées, 268 sont des cirrhoses, 6 sont des adénocarcinomes et 14 sont des transplantations. Tous les patients porteurs d'adénocarcinome ou ayant eu une transplantation sont suivis dans les pôles de référence.

59 % sont des patients naïfs, tandis que la part des non répondeurs ou échappeurs est de 21 %, celle des rechuteurs de 19 %.

La moitié des patients est traitée par interféron seul

L'association interféron - ribavirine concerne 44 % des patients. Six pour cent des patients sont traités par un autre traitement qui est rarement précisé (interféron-amantadine, ribavirine seule, interleukine sont cités).

Les patients naïfs sont le plus souvent traités par interféron seul (Fig. 1). Les patients rechuteurs bénéficient dans la majorité des cas d'une bithérapie de même que les non répondeurs ou échappeurs.

Plus l'hépatite est à un stade évolué, plus le patient est traité par l'association interféron-ribavirine (Fig. 2) : 59 % des stades compliqués, 44 % des stades modérés ou sévères et 25 % des stades minimes.

Cependant, la prescription de bithérapie est plus fréquente dans les hépatites modérées ou sévères, avec ou sans complication, lorsque les patients sont non répondeurs (81 % sont alors traités par bithérapie) ou rechuteurs (92 %), tandis que les patients naïfs présentant ce type d'hépatite sont 32 % à bénéficier d'une bithérapie.

Les prescriptions de bithérapie ont progressé entre le deuxième et le troisième trimestre 1998

En effet, l'interféron seul est moins prescrit : 54 % au deuxième trimestre contre 45 % au troisième au profit de la bithérapie qui passe de 38 à 50 % sur l'ensemble des traitements.

Figure 1. Répartition des traitements selon le statut

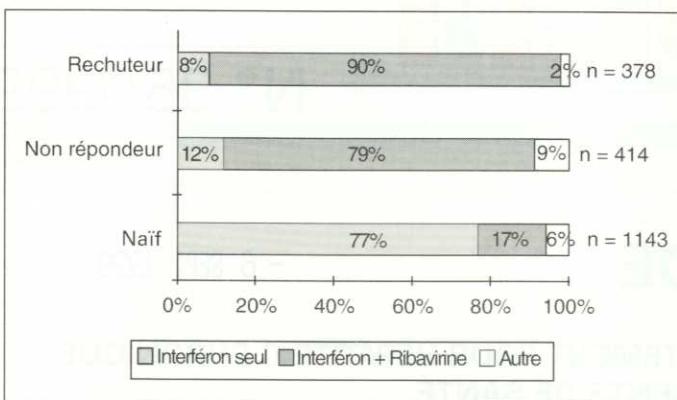
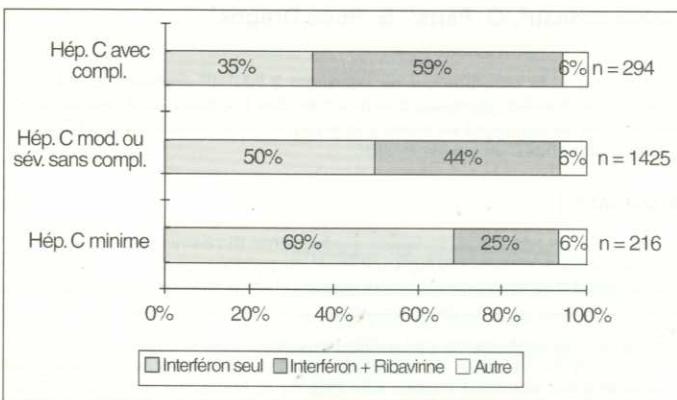


Figure 2. Répartition des traitements selon le stade



Vingt-trois pour cent des patients naïfs sont sous bithérapie au troisième trimestre, contre 12 % au deuxième trimestre. Les patients rechuteurs sous bithérapie passent de 75 à 94 %. Les non répondeurs la reçoivent plus fréquemment aussi (75 % au deuxième trimestre contre 83 % au troisième).

1237 patients, soit 63 % des sujets de l'enquête, ont été mis sous traitement dans des services pôles de référence tandis que 728 ont été pris en charge dans des services non rattachés à un pôle.

Aucune différence entre patients suivis dans les pôles ou hors pôles n'est mise en évidence en ce qui concerne le sexe et la proportion de patients sous essai thérapeutique, qui apparaît cependant un peu plus faible dans les pôles (22 % contre 26 %).

La répartition des patients traités selon le stade est identique (Tab. 1).

Tableau 1. Répartition des stades selon le type de service

Stade	Pôles	Hors pôles
Hép. C. minime	12 %	10 %
Hép. C modérée ou sévère sans complication	73 %	75 %
Hép. C sévère avec complication	15 %	15 %

Les patients suivis par les pôles sont un peu plus âgés que dans les autres services : 45 % de plus de 44 ans contre 39 %.

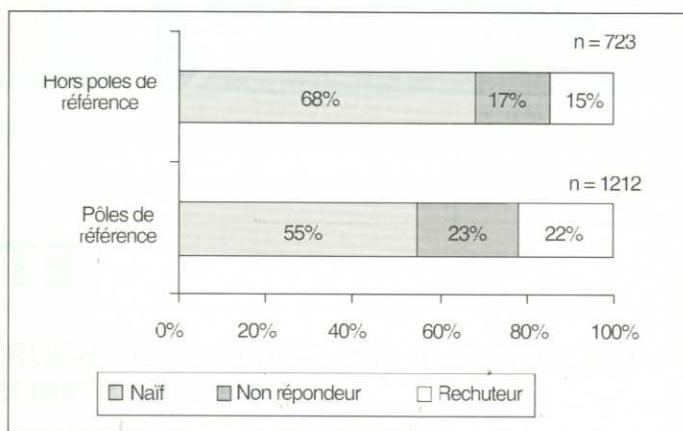
Les pôles traitent plus fréquemment des patients contaminés par transfusion sanguine que les autres services (35 % contre 26 %), mais moins fréquemment des patients contaminés par toxicomanie IV (35 % des patients contre 42 % dans les services non pôles de référence). Les autres modes de contamination ne diffèrent pas.

Les patients traités dans les services hors pôles de référence sont plus fréquemment naïfs (68 %) que dans les pôles (55 %) (Fig. 3).

Pour un statut identique, les patients bénéficient aussi souvent d'une bithérapie qu'ils soient suivis dans un pôle ou hors pôle.

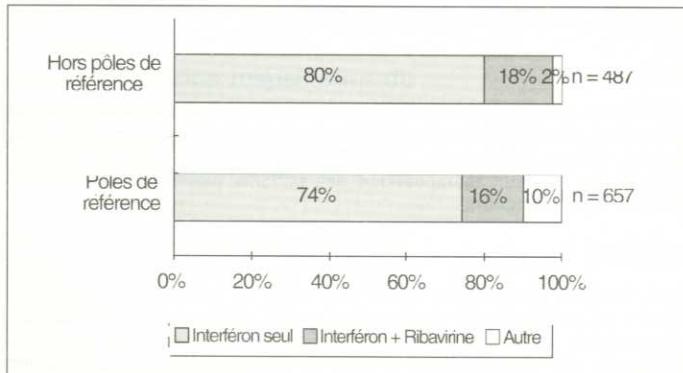
L'association interféron-ribavirine est cependant plus prescrite dans les pôles (47 % contre 38 %) qui traitent plus de patients rechuteurs et non-répondeurs que les autres services.

Figure 3. Répartition des patients selon leur statut



Les patients naïfs sont plus souvent traités par monothérapie dans les services hors pôles de référence (80 % contre 74 % dans les pôles). Par contre les pôles leur prescrivent plus souvent d'autres traitements (10 % contre 2 %) (Fig. 4).

Figure 4. Répartition par type de traitement



De même, si les patients non répondeurs ou échappeurs sont aussi souvent traités par bithérapie dans les deux types de service, ils sont également plus souvent traités par d'autres traitements (12 % contre 2 %) dans les services pôles de référence et sont donc moins traités par monothérapie.

Enfin, aucune différence statistique n'a été mise en évidence pour les patients rechuteurs, même s'ils sont 91 % dans les pôles de référence à bénéficier d'une bithérapie contre 86 % dans les autres services.

DISCUSSION

Tous les services inclus dans le champ de l'enquête n'ont pas répondu, même après relance. Les services ayant participé aux deux enquêtes sont au nombre de 87. Les services n'ayant pas répondu aux deux enquêtes sont parmi ceux qui prescrivent le moins (entre 0 et 7 traitements par trimestre). Au deuxième trimestre, les services de l'AP-HP n'ont répondu que pour le mois de juin. Certains services ont signalé avoir peu ou pas prescrit durant le troisième trimestre pour attendre l'autorisation de prescrire des bithérapies à des patients naïfs.

Les services participant à l'enquête ne constituent pas un échantillon représentatif puisque seuls ceux qui ont une certaine activité ont été sollicités. Ils représentent 55 % des recours aux soins hospitaliers dans l'enquête SESI/DH/AP-HP d'avril 1998 [3].

Les principaux renseignements fournis par cette enquête sont les suivants : 1. La grande majorité des patients non-répondeurs et rechuteurs sont traités par bithérapie selon les recommandations des experts. La gravité de l'hépatite paraît influer sur la prescription de bithérapie puisque les patients naïfs présentant une hépatite avec complication sont plus souvent traités par bithérapie que ceux ayant une hépatite moins évoluée.

2. Elle met en évidence une augmentation des prescriptions de bithérapie interféron-ribavirine entre le deuxième et troisième trimestres, quel que soit le statut du patient, de manière plus marquée chez les rechuteurs. Cette évolution coïncide avec la publication de plusieurs enquêtes montrant également

une amélioration des résultats chez les naïfs avec l'association des deux molécules [4-6]. Cependant, jusqu'en juin 1999, la prescription de ribavirine devait être autorisée préalablement par l'Agence du médicament pour tout patient puisque la molécule n'a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'à cette date.

3. Les patients ont le même accès à la bithérapie qu'ils soient suivis dans les pôles de référence ou dans les autres services. Les patients naïfs bénéficient plus souvent d'une monothérapie par interféron dans ces services, alors que les patients naïfs des pôles sont un peu plus souvent sous un « autre traitement », dont les modalités ne sont d'ailleurs pas souvent précisées.

4. Dans l'étude, les pôles ont initié 63 % des traitements, ce qui semble confirmer l'activité importante déjà mise en évidence dans l'enquête SESI/DH/AP-HP. Ils traitent des patients plus âgés, plus souvent contaminés par des produits sanguins que les autres services, qui, au contraire, traitent plus souvent des patients contaminés par l'usage de drogues intraveineuses.

Estimation du nombre de traitements initiés au niveau national

Cette enquête permet d'estimer le nombre de traitements initiés au niveau national.

L'enquête SESI/DH/AP-HP sur le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique est réalisée de manière exhaustive sur tous les services qui prennent en charge cette pathologie. On peut donc calculer la part que représentent les services ayant répondu à l'enquête sur les nouveaux cycles de traitement. Les résultats sont présentés en annexe dans le tableau 2.

Le nombre de traitements initiés sur l'ensemble des services prenant en charge des patients atteints d'hépatite C est égal à 2 192 (IC à 95 % : 2 107 – 2 286) au 2^e trimestre et à 1 653 (IC à 95 % : 1 594 – 1 717) au 3^e. Ce chiffre plus faible peut s'expliquer par la période de vacances. Si l'on prend pour hypothèse que le deuxième trimestre est représentatif des autres trimestres de l'année dont les résultats ne sont pas disponibles, le total des traitements initiés sur l'année est compris entre : 7 915 [(2 107*3) + 1 594] qui constitue l'hypothèse basse et 8 575. [(2 286*3) + 1 717] qui constitue l'hypothèse haute.

Ces résultats sont compatibles avec les estimations calculées à partir de l'enquête de faisabilité qui a eu lieu en fin d'année 1998 et qui donnaient un intervalle de confiance compris entre 7 236 et 8 120. Ils indiquent, pour l'instant, une stabilité dans le nombre de personnes traitées pour hépatite C chronique.

CONCLUSION

Ces données permettent d'avoir une vision assez précise des pratiques thérapeutiques et, en particulier, de l'évolution des prescriptions de bithérapie.

Ces chiffres sont extrêmement importants pour suivre l'application des recommandations des experts dans les différents services impliqués dans la prise en charge de l'hépatite C.

L'extrapolation au niveau national donne également une idée de l'activité de l'ensemble des services.

Elle permet en effet, d'une part de prévoir le coût financier engendré par le traitement de l'hépatite C au niveau hospitalier et, d'autre part, de suivre l'impact du programme national annoncé par le secrétaire d'Etat à la santé le 22 janvier 1999. La conférence de consensus de février 1999 aura vraisemblablement un impact sur l'augmentation des prescriptions de bithérapie que cette enquête permettra de mesurer. Bien que ce recueil représente un surcroît de travail pour les services cliniques, il est indispensable de le poursuivre compte tenu des indications précieuses qu'il apporte en matière de santé publique.

RÉFÉRENCES

- [1] Haury B., Tortay I., Tchakamian S., Nadal J.M. – Enquête sur les patients mis sous traitement pour hépatite C chronique dans les pôles de référence. *BEH* n° 36/1998
- [2] Le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique. Résultats de l'enquête « une semaine donnée » du 23 au 29 juin 1997. Documents statistiques. Ministère de l'Emploi et de la solidarité-SESI. Mars 1998.
- [3] Le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique. Résultats de l'enquête « une semaine donnée » du 30 mars au 5 avril 1998. Documents statistiques n° 319. Ministère de l'Emploi et de la solidarité-SESI. Décembre 1998.
- [4] Poynard T., Marcellin P., Lee SS. *et al.* – Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks *versus* interferon alpha 2-b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998 ; 352:1426-1432.
- [5] Davis G-L., Esteban-Mur R., Rustgi V. *et al.* – Interferon alph-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N England J Med* 1998 ; 339:1493-1499
- [6] Mchutchinson JG., Gordon SC., Schiffe R. *et al.* – Interferon alph-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N England J Med* 1998 ; 339:1485-1492.

Annexe

Tableau 2. Estimation du nombre de nouveaux cycles de traitements initiés au niveau national

Période	Services	Nb services - enquête nouveaux cycles traitement	Nb traitements enquête nouveaux cycles traitement	Part des recours des services/total recours - enquête SESI/DH-04/98 (IC à 95 %)	Nb total estimé de traitements	Nb de traitements initiés (IC à 95 %)
Deuxième trimestre	hors AP-HP	92	1 013	54,4 % \pm 16,3	1 861	1 806
	AP-HP	9	192	57,9 % \pm 5,7	331	301
	Total				2 192	2 107
Troisième trimestre	hors AP-HP	85	735	50,8 % \pm 16,4	1 448	1 402
	AP-HP	10	151	73,5 % \pm 5,1	205	192
	Total				1 653	1 594

* On a considéré que l'activité du trimestre était égale à 3 fois l'activité du mois de juin.

Du fait de mouvements de protestation des médecins inspecteurs de santé publique et d'autres catégories de personnel du Ministère chargé de la santé, les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies ne sont pas transmises par les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales.

Dans ces conditions, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles est momentanément suspendue.