

Les nouveaux cycles de traitement pour hépatite C chronique dans les établissements de santé, France, 1999-2001

Brigitte Haury¹, Isabelle Tortay¹, Aurélie Pouillard¹, Josiane Holstein², Odile Paris², Eric Lepage²

¹Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, Paris

²Direction de la politique médicale, Assistance publique des hôpitaux de Paris

INTRODUCTION

Depuis le mois d'avril 1998, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Dhos) a mis en place une enquête trimestrielle sur les traitements pour hépatite C chronique initiés dans une centaine de services hospitaliers qui ont une forte activité dans ce domaine. Parmi eux, 30 sont des pôles de référence de l'hépatite C. Outre la mise en place de réseaux de professionnels et d'établissements de santé, ces pôles ont pour mission 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.

En janvier 1999, le Secrétaire d'Etat à la santé a annoncé un plan national de lutte contre l'hépatite C s'appuyant sur cette organisation des soins en réseau autour des pôles de référence hépatite C. En février 2002, un nouveau programme national a été lancé, faisant suite à la conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite [1]. Cette enquête a pour objectif d'analyser les traitements pour hépatite C chronique initiés dans les établissements de santé entre début 1999 et fin 2001, chez des patients jamais traités ou nécessitant un nouveau traitement afin d'apprécier l'évolution de la prise en charge de cette pathologie au regard des recommandations émises par les experts.

MÉTHODE

Le recueil des données porte sur le type de traitement, le statut du patient, son âge, son sexe, le stade de gravité de l'hépatite et le mode de contamination suspecté. Le statut du patient a été défini ainsi :

- **patient naïf** : jamais traité pour hépatite C chronique auparavant ;
- **patient non-répondeur ou échappeur** : patient dont les transaminases ne se sont pas normalisées lors du précédent traitement (le premier ne répond pas et le deuxième cesse de répondre en cours de traitement) ;
- **patient rechuteur** : la normalisation des transaminases lors d'un traitement antérieur a été suivie d'une réascension de celles-ci après arrêt du traitement.

Le stade de gravité de l'hépatite C chronique a été défini de la manière suivante :

- **hépatite minime** : si la ponction biopsie hépatique (PBH) est réalisée, le score d'activité histologique Knodell est ≤ 5 ou Metavir = A1F0 ou A1F1. En l'absence de PBH, le dosage d'ALAT est normal ;
- **hépatite modérée ou sévère sans complication** : sans cirrhose, ni carcinome hépato-cellulaire, ni transplantation avec Knodell > 5 , ou Metavir A ≥ 2 ou F2, F3 quel que soit A ;
- **hépatite compliquée** : avec cirrhose, carcinome hépato-cellulaire ou transplantation.

Tous les 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] sont invités à participer à l'enquête. Ils représentaient 105 services au début de l'enquête (avril 1998) sans les services de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) qui gère directement son enquête, en utilisant le même questionnaire, avec les services qui le souhaitent.

Les services et le coordinateur de l'enquête à l'AP-HP envoient tous les trimestres les données agrégées à la Dhos.

L'analyse présentée ici porte sur les années 1999, 2000 et 2001. Durant ces trois ans, entre 85 et 95 services ont envoyé leurs données chaque trimestre. Pour suivre l'évolution des modalités et du nombre de traitements initiés pour hépatite C, seuls les 66 services ayant répondu tous les trimestres sur l'ensemble de la période étudiée ont été retenus. Ces services représentaient 40 % ($\pm 1,37$; IC à 95 %) de l'activité de l'ensemble des établissements de santé prenant en charge des patients atteints d'hépatite C dans l'enquête « une semaine donnée » d'octobre 2000 [3] sur le recours aux soins hospitaliers. Sur les 30 pôles de référence hépatite C, 27 sont inclus dans cette base. L'analyse des données est faite avec le logiciel Epi-Info et le test statistique utilisé est le Chi².

RÉSULTATS

Evolution du nombre de patients

Le nombre de patients mis sous traitements dans ces 66 services varie sensiblement au cours de ces trois années : 4 262 patients en 1999, 3 327 en 2000 (moins 22 %) et 4 543 patients en 2001 (plus 36 %), soit une augmentation de 6 % entre 1999 et 2001. La part des patients en essai thérapeutique augmente en 2001, passant de 12 et 13 % les années précédentes à 16 %.

La répartition par tranche d'âge est sensiblement identique pour les trois années : la tranche d'âge prédominante est celle des 30-44 ans (environ 45 %). Viennent ensuite les 45-59 ans qui représentent autour de 30 % des patients mis sous traitement. Le sexe ratio H/F est de 1,66.

Les principaux modes de contamination des patients traités dans ces services sont l'usage de drogues par voie intraveineuse (entre 37 et 41 % suivant les années) et la transfusion sanguine (entre 28 et 31 %). Le mode de contamination reste inconnu dans plus de 20 % des cas (figure 1).

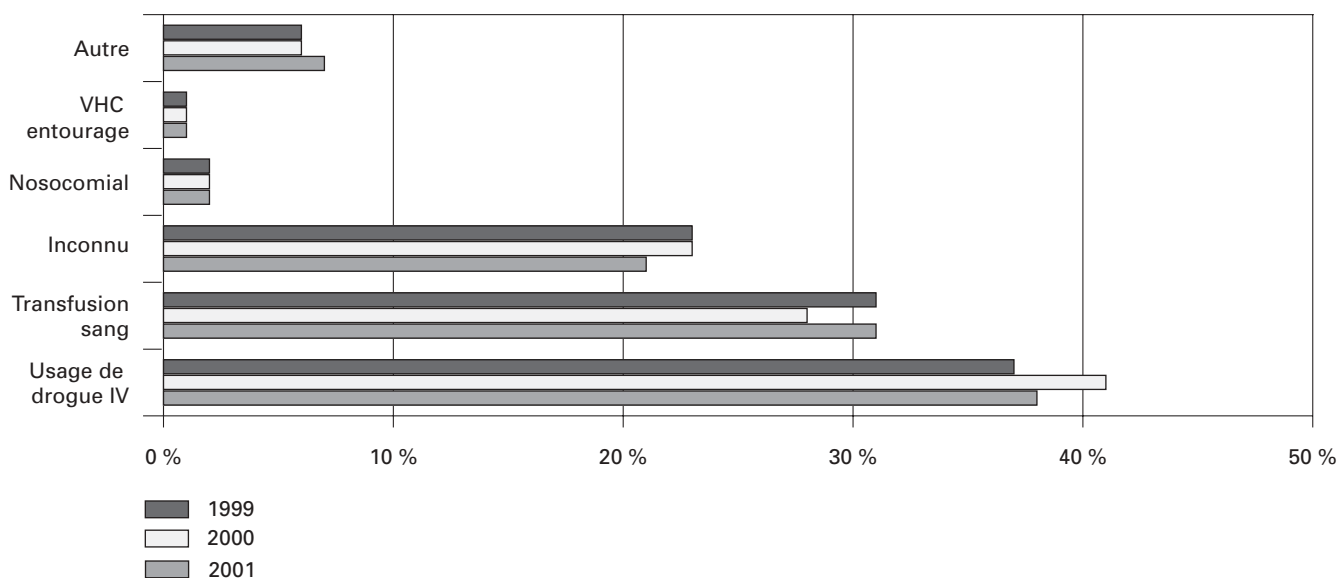
En 1999, 75 % des patients sont traités pour une hépatite C modérée ou sévère sans complication, 15 % pour une hépatite C compliquée et 10 % pour une hépatite C minime. La répartition est un peu différente ($p = 0,0003$) en 2000 et 2001 avec respectivement 70 % et 69 % d'hépatites modérées ou sévères sans complication et 18 % d'hépatites avec complication.

La répartition des patients selon leur statut au moment de la mise sous traitement diffère entre les trois années ($p = 0,0004$) avec 55 % de patients naïfs en 1999 et 57 % en 2000-2001, la part des rechuteurs passant de 24 % à 23 % en 2000 puis à 17 % en 2001, celle des non répondeurs ou échappeurs de 21 % en 1999 à 20 % en 2000 et à 25 % en 2001.

L'association Interféron-ribavirine est prescrite majoritairement en 1999 (85 % des traitements), quel que soit le statut des patients (figure 2). En 2000, les autres traitements (essentiellement Interféron pégylé, seul ou surtout associé à la ribavirine) passent de 4 % à 34 % chez les patients non répondeurs et de 2 à 25 % chez les patients rechuteurs, mais ne concernent que 9 % des patients naïfs. En 2001, les autres traitements représentent la majorité des traitements prescrits, soit en moyenne 63 % des patients et ils concernent les patients quel que soit leur statut : 61 % des naïfs, 67 % des non répondeurs et 58 % des rechuteurs. En fait, le pourcentage de ces autres traitements augmente au cours de l'année 2001, représentant 46 et 45 % aux premier et deuxième trimestres, 80 % et 86 % aux troisième et quatrième trimestres. Le reste des patients est sous Interféron ribavirine, le traitement par Interféron standard seul devenant marginal (2 %).

Figure 1

Modes de contamination suspectés chez les patients traités, France, 1999-2001



Catégories de services (pôles de référence et hors pôles de référence)

L'analyse par catégorie de services (pôles de référence et hors pôles de référence) montre que plus de 72 % des patients de l'étude sont pris en charge dans les pôles de référence.

Les pôles prennent en charge une population plus âgée que les autres services ($p = 0,0003$) et ce phénomène semble s'accroître en 2000 et 2001, 51 % de patients de 45 ans et plus dans les pôles en 2001, contre 45 et 46 % les années précédentes. (tableau 1).

La part des patients traités contaminés par toxicomanie intraveineuse est plus importante dans les établissements hors pôles de référence dans lesquels elle passe de 42 % en 1999 à 49 % en 2000 et 2001. Dans les services pôles de référence, elle est de 36 % en 1999, de 39 % en 2000 et de 34 % en 2001. Les patients contaminés par transfusion sanguine sont plus souvent traités par les services pôles de référence (32 % en moyenne sur les trois ans).

Les services hors pôles de référence traitent plus souvent des patients de statut naïf, quelle que soit l'année. Ils représentent, en moyenne sur les trois ans, 64 % des patients de ces services contre 53 % pour les pôles de référence. Ces derniers prennent en charge plus de non répondeurs (23 % contre 20 %) et plus de rechuteurs (23 % contre 16 %) ($p = 0,0004$). Ils traitent des hépatites plus graves et ce phénomène s'accroît au cours des trois années étudiées (figure 3) : 15 % d'hépatites compliquées en 1999, 19 % en 2000 et 30 % en 2001 (soit en effectifs : 464 en 1999 contre 1 087 en 2001, représentant une augmentation de 134 %), alors que les services non pôles traitent plus d'hépatites minimales en 2001 (216) qu'en 1999 (123) et un peu plus d'hépatites compliquées également (200 en 2001 contre 181 en 1999).

Les pôles de référence prennent plus souvent en charge les patients ayant subi une transplantation hépatique (60 patients contre 7 patients) ainsi que les patients atteints de cirrhose qui représentent 1 381 patients sur les trois ans.

Répartition par type de traitement

L'analyse de la répartition par type de traitement montre que tous statuts confondus, les modalités de traitement diffèrent peu dans les deux catégories de service en 1999 : 85 % des patients sont traités par l'association Interféron ribavirine et les autres traitements sont un peu plus souvent prescrits dans les pôles (4 %) que dans les services hors pôles (2 %). En 2000, la situation est différente avec plus de patients traités par Interféron ribavirine dans les services hors pôles de référence (87 % contre 72 %) et 10 % de patients traités par d'autres traitements dans ces derniers contre 23 % dans les pôles de référence ($p = 0,0003$). Enfin, en 2001, 45 % des patients sont traités par Interféron ribavirine dans les services non pôles de référence ;

Figure 2

Evolution des traitements pour hépatite C, France, 1999-2001

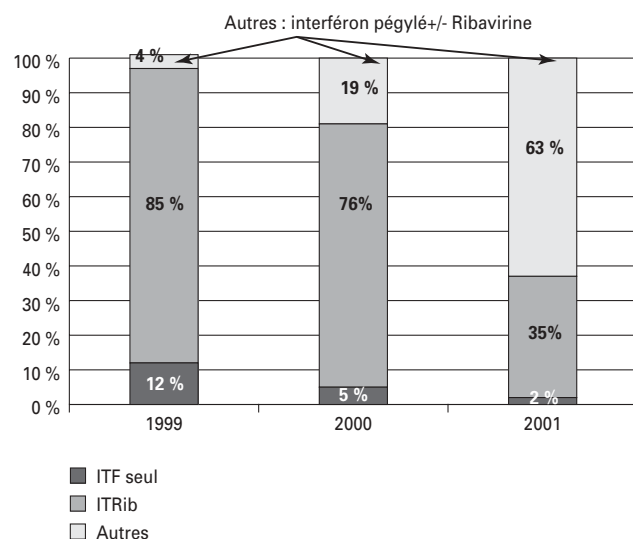


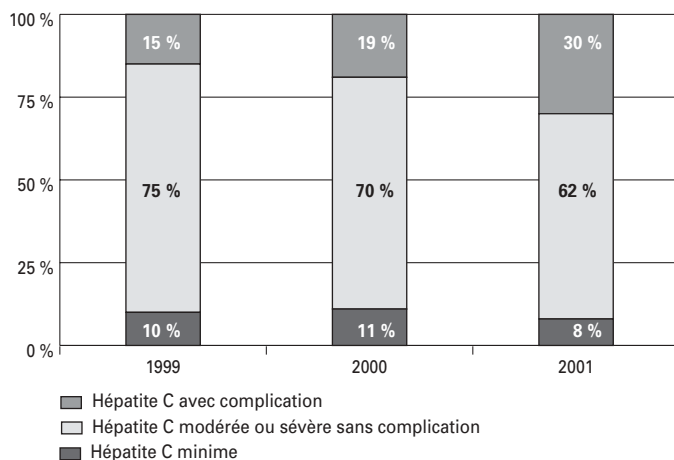
Tableau 1

Répartition par âge selon les catégories de services, France, 1999-2001

	0-14 ans	15-29 ans	30-44 ans	45-59 ans	60 ans et +	Effectifs
Hors pôles de référence	0 %	9 %	51 %	26 %	14 %	3 207
Pôles de référence	0 %	10 %	43 %	32 %	15 %	8 525

Figure 3

Répartition des stades dans 27 pôles de référence, France, 1999-2001



ils ne sont plus que 31 % dans les services pôles de référence qui prescrivent 67 % d'autres traitements contre 53 % dans les services non pôles.

Répartition des traitements selon le statut des patients

L'étude de la répartition des traitements selon le statut des patients permet de préciser, en outre, qu'en 1999 les patients naïfs sont plus souvent traités par monothérapie hors pôles de référence (20 % contre 15 % ; $p = 0,003$).

En 2000, les patients naïfs traités par Interféron standard seul ne sont plus que 5 % dans les pôles et 3 % dans les services hors pôles ; chez ces patients, la catégorie « autres traitements » passe de 6 à 12 % dans les services pôles de référence et reste identique dans les autres services (2-3 %).

La même année, alors que 34 % des patients non répondeurs et 28 % des rechuteurs reçoivent d'« autres traitements » (majoritairement l'Interféron pégylé seul ou associé à la Ribavirine) dans les services pôles de référence, la catégorie « autres traitements » représente 31 % des non répondeurs et 13 % des rechuteurs. dans les services non pôles de référence.

En 2001, la proportion de patients à qui un « autre traitement » est prescrit est toujours un peu plus importante dans les services pôles de référence que dans les autres, quel que soit le statut du patient.

DISCUSSION

Seuls les services ayant une certaine activité dans le domaine de l'hépatite C sont sollicités pour cette enquête.

Les principaux résultats mis en évidence par cette étude sont les suivants :

- conformément aux recommandations des experts de février 1999 [4], la prescription de bithérapie est très largement prédominante ;
- l'Interféron pégylé a remplacé petit à petit l'Interféron standard, plus rapidement dans les services pôles de référence que dans les autres, la conférence de consensus de février 2002 ayant eu pour rôle d'ériger en recommandations des pratiques conformes aux résultats des études scientifiques ;
- la notable diminution des patients mis sous traitement en 2000 est sans doute due à l'attente de l'AMM de l'Interféron pégylé¹, comme semble en témoigner la remontée en 2001 ;
- les pôles de référence, fortement représentés dans l'enquête, ont une activité importante (72 % des traitements initiés pour 27 services). Dans l'enquête Drees de 2000, ils accueillent 20 % des recours pour hépatite C chronique. Leurs patients sont plus souvent non répondeurs ou rechuteurs. De plus ils traitent des patients de plus en plus âgés et des hépatites de plus en plus évoluées, avec une augmentation très forte en 3 ans des hépatites sévères compliquées.

Estimation du nombre de patients mis sous traitement

Cette enquête permet d'estimer le nombre de traitements initiés au niveau national. En effet, l'enquête Drees/Dhos/Ap-hp sur le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique est réalisée de manière exhaustive sur tous les services prenant en charge cette pathologie. On peut donc calculer la part que représentent les patients traités des 66 services ayant répondu régulièrement dans l'enquête sur les nouveaux cycles de traitement. Elle a été calculée à partir de l'enquête d'octobre 2000. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Le nombre de traitements initiés dans l'ensemble des services prenant en charge des patients atteints d'hépatite C est estimé à 10 429 en 2001 (IC à 95 % : 9885-11037). Ce nombre est en augmentation depuis 1998 où il était estimé entre 7 915 et 8 575.

CONCLUSION

Ces différents éléments permettent de voir que, dans l'ensemble, les recommandations des experts paraissent bien suivies, avec des rythmes un peu différents selon les catégories de service, en rappelant, néanmoins, que l'échantillon n'est pas représentatif de l'ensemble des services. Les recommandations de la dernière conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C [1] ont permis de clarifier les indications et faciliteront l'harmonisation des traitements quel que soit le site où le patient est traité. Afin de pouvoir faire des comparaisons au fil du temps, il est indispensable de garder une base stable grâce aux réponses régulières des services.

1. Juin 2000 pour l'Interféron pégylé seul et avril 2001 pour l'association avec la Ribavirine

Tableau 2

Estimation du nombre de traitements initiés au niveau national, France, 1999-2001

Année	Nombre de traitements dans 66 services	Nombre estimé de traitements France entière	Nombre de traitements France entière (IC 95%)	
1999	4 262	9 982	9 461	10 564
2000	3 327	7 792	7 385	8 246
2001	4 453	10 429	9 885	11 037

Part des recours des 66 services /total des recours enquête Drees : 0,42 +/-0,02352

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'ensemble des services qui ont participé à l'enquête.

RÉFÉRENCES

- [1] Conférence de consensus des 27 et 28 février 2002- « Traitement de l'hépatite C », Paris
- [2] Ministère de l'Emploi et de la solidarité-Sesi « Le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique » Résultats de l'enquête « une semaine donnée » du 23 au 29 juin 1997. Documents statistiques, Mars 1998

- [3] Guignon N, Drees — « Le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique » - Résultats des enquêtes de 2000,1999 et 1998 - Série statistiques — Document de travail, n°31, février 2002
- [4] Conférence internationale de consensus sur l'hépatite C- Paris , 26-28 février 1999
- [5] Haury B, Tortay I et al- « Enquête sur les patients mis sous traitement pour hépatite C chronique dans les établissements de santé », BEH n°36/1998