

## ÉTUDE

### LES NOUVEAUX CYCLES DE TRAITEMENT POUR HÉPATITE C CHRONIQUE DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

M. Etchegaray\*, B. Hauray\*, L. Tortay\*, B. Thelot\*\*, A. Delhommeau\*\*, O. Paris\*\*

Depuis le mois d'avril 1998, la Direction des Hôpitaux 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.

Cette enquête a pour objectif d'analyser l'évolution des traitements initiés pour hépatite C chronique du 1<sup>er</sup> avril 1998 au 30 juin 1999, 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<sup>1</sup> du patient, son âge, son sexe, le stade<sup>2</sup> de gravité de l'hépatite et le mode de contamination suspecté.

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 [1] 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 direction des hôpitaux.

La première partie de l'analyse porte sur le premier semestre 1999 : tous les services ayant répondu à l'enquête ont été inclus dans l'analyse des résultats concernant cette période.

La deuxième partie porte sur l'ensemble de la période depuis le début de l'enquête (du 1<sup>er</sup> avril 1998 au 30 juin 1999) : pour suivre l'évolution des modalités et du nombre de traitements initiés pour hépatite C depuis le début de l'enquête, seuls les 73 services ayant répondu régulièrement sur l'ensemble de la période étudiée ont été retenus. Ces services représentaient 47 % ( $\pm 1,4$  ; 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'avril 1998 [2] sur le recours aux soins hospitaliers. Vingt huit des trente pôles de référence hépatite C sont inclus dans cette base. Afin de comparer les deux groupes (participants réguliers et irréguliers), certaines

variables ont été étudiées : la répartition des patients selon leur statut, leur âge, leur sexe, le mode de contamination suspecté et le type de traitement dont ils bénéficient.

L'analyse des données est faite avec le logiciel Epi-Info et les tests statistiques utilisés sont le Chi<sup>2</sup>.

#### RÉSULTATS

##### Résultats du premier semestre 1999 (période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 1999)

Le recueil des données concerne 94 services hospitaliers au premier trimestre 1999 et 96 services au deuxième trimestre.

**2780 patients ont été mis sous traitement entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 1999.** 1435 l'ont été au premier trimestre et 1345 au deuxième. Sur l'ensemble, 13 % sont sous essai thérapeutique.

**La tranche d'âge prédominante est celle des 30-44 ans (45 %).** Viennent ensuite les 45-59 ans qui représentent 30 % des patients mis sous traitement. Le sexe ratio H/F est de 1,75.

Les principaux modes de contamination des patients traités sont la toxicomanie par voie intra-veineuse (37 %) et la transfusion sanguine (31 %). Le mode de contamination reste inconnu dans une proportion importante de cas (21 %).

73 % des patients traités ont une hépatite C modérée ou sévère sans complication, 17 % ont une hépatite C compliquée et 10 % ont une hépatite C minime.

Parmi les 442 hépatites C compliquées recensées, 419 sont des cirrhoses, 10 sont des adénocarcinomes et 13 sont des transplantations.

L'étude de la répartition des patients selon leur statut avant traitement (figure 1) montre que 53 % sont des patients naïfs, alors que la part des non répondeurs (ou échappeurs) et celle des rechuteurs est respectivement de 22 % et 25 %.

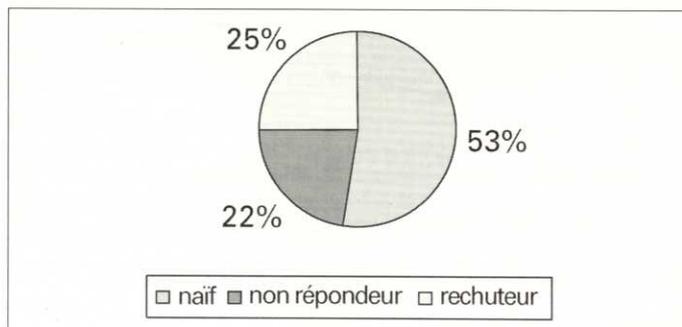
Les patients naïfs sont un peu plus souvent traités pour hépatite minime ( $p < 0,0001$ ) que les non répondeurs ou que les rechuteurs (respectivement 13, 5 et 9 %). Les patients non répondeurs sont traités dans 26 % des cas pour une hépatite compliquée (contre 13 et 14 % pour les naïfs et les rechuteurs).

**Dans 80 % des cas, le traitement prescrit est l'association interféron-ribavirine.** L'interféron seul est prescrit à 16 % des patients, tandis que l'utilisation d'un autre traitement (interféron-amantadine, ribavirine seule, interleukine...) s'observe dans 4 % des cas.

**La prescription de bithérapie est la plus fréquente, quel que soit le statut du patient avant traitement ;** toutefois les patients naïfs sont nettement moins traités par bithérapie (69 %) que les patients non répondeurs (92 %) ou rechuteurs (93 %) ( $p < 0,0001$ ).

L'analyse des données des deux premiers trimestres 1999 par catégorie de services (pôles de référence et hors pôles de référence) a montré les résultats suivants :

Figure 1. Répartition des patients selon leur statut



\* Direction des Hôpitaux - EO2.

\*\* AP-HP, Direction de la politique médicale.

#### 1. Statut du patient

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.

#### 2. Stade de gravité de l'hépatite C chronique

- *Hépatite minime* : si PBH réalisée : score d'activité histologique Knodell  $\leq 5$  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 A  $\geq 2$  ou F2, F3 quel que soit A.

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

1775 patients ont été mis sous traitement dans des services pôles de référence (soit environ 64 %) tandis que 1005 l'ont été dans des services hors pôle de référence (36 %).

Aucune différence n'a été mise en évidence concernant la répartition par âge ou par sexe des patients suivis dans les pôles ou hors pôles. La répartition des patients selon leur statut est identique dans les deux catégories de service.

Les essais thérapeutiques sont un peu plus fréquents dans les pôles de référence où ils représentent 15 % de l'ensemble des traitements contre 11 % dans les autres établissements ( $p = 0,003$ ).

Concernant les modes de contamination de l'hépatite C, la proportion de patients traités ayant été contaminés par toxicomanie intra-veineuse est moins importante dans les pôles de référence que dans les établissements non rattachés à un pôle de référence (35 % contre 41 % ;  $p=0,01$ ). En revanche, la part de patients dont le mode de contamination reste inconnu est plus importante dans les pôles (22 % contre 19 % ;  $p = 0,01$ ). On ne met pas en évidence de différence au niveau des autres modes de contamination.

La répartition des patients traités selon le stade est identique. Parmi les patients souffrant d'une hépatite chronique compliquée, les patients ayant subi une transplantation hépatique sont plus souvent pris en charge par les pôles de référence (12 patients sur 271 dans les pôles de référence contre 1 patient sur 167 dans des services non rattachés à un pôle). Les patients atteints de cirrhose hépatique sont indifféremment traités dans les deux types de services. Aucune différence n'a été observée dans le nombre de patients atteints d'hépatocarcinome selon la catégorie de service.

L'analyse de la répartition par type de traitements montre, que tous statuts confondus, les proportions de patients mis sous association interféron-ribavirine dans les deux types de service ne diffèrent pas. Cependant, la prescription d'interféron seul est un peu plus importante hors pôles de référence (18 % des traitements contre 15 % dans les pôles de référence ;  $p = 0,003$ ), alors que les patients sont plus souvent traités par d'autres traitements dans les pôles de référence (5 % contre 3 %) (figure 2).

L'étude de la répartition des traitements selon le statut des patients permet de préciser, en outre, que seuls les patients naïfs sont plus souvent traités par monothérapie hors pôles de référence (30 % contre 24 % ;  $p = 0,003$ ). L'association interféron-ribavirine est, quant à elle, un peu plus souvent prescrite chez les patients rechuteurs dans les services non rattachés à un pôle (96 % contre 92 %), ces patients étant plus souvent traités par monothérapie dans les pôles de référence (7 % contre 3 %) ( $p = 0,02$ ).

Enfin, aucune différence statistique n'a été mise en évidence concernant la répartition par type de traitement des patients non répondeurs.

#### Evolution depuis le début de l'enquête (du 1<sup>er</sup> avril 1998 au 30 juin 1999)

Le nombre de traitements initiés est passé de 1021 à 1207 entre le 2<sup>e</sup> trimestre 1998 et le 2<sup>e</sup> trimestre de 1999, soit une augmentation de 18 %.

Parmi ces traitements, la part des essais thérapeutiques a significativement diminué sur l'ensemble de la période passant de 24 % au deuxième trimestre 1998 à 10 % au deuxième trimestre 1999 ( $p < 0,0001$ ).

Aucune variation n'a été mise en évidence concernant la répartition par sexe et par âge des patients nouvellement traités depuis le début de l'enquête.

La répartition des modes de contamination des patients traités reste la même sur l'ensemble de la période. La répartition des patients traités par stade de la maladie (hépatite minime, modérée ou sévère) est identique sur l'ensemble des 5 trimestres.

Parmi les nouveaux traitements initiés, la part des monothérapies (interféron seul) a significativement diminué sur l'ensemble de la période passant de 53 %

Figure 2. Répartition des types de traitements selon la catégorie de service

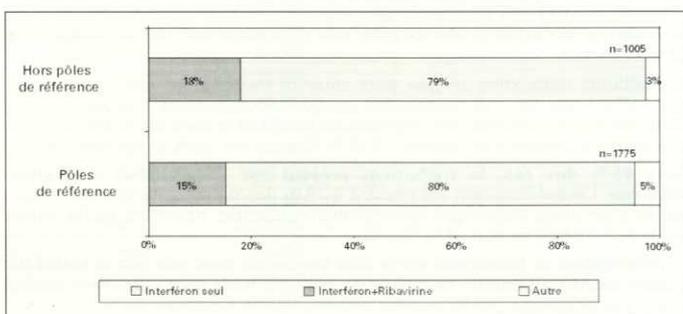
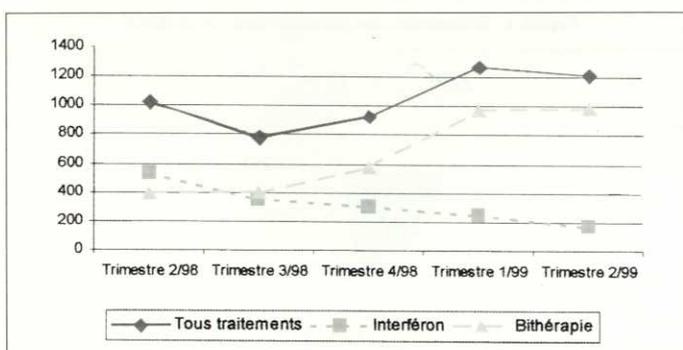


Figure 3. Evolution des types de traitements entre avril 98 et juin 99



au 2<sup>e</sup> trimestre 1998 à 14 % au 2<sup>e</sup> trimestre 1999. En revanche, la prescription de bithérapie par interféron-ribavirine est passée de 39 % à 82 % (figure 3).

L'analyse par catégorie de services montre de légères différences dans la prescription de la bithérapie :

- Dans les pôles de référence, après une stabilité dans les prescriptions au cours de l'année 1998, on note une forte augmentation au 1<sup>er</sup> trimestre de 1999 (figure 4). Au 3<sup>e</sup> trimestre 1998, près de 60 % des patients étaient sous bithérapie. La progression a été régulière ensuite, atteignant 83 % au 2<sup>e</sup> trimestre 1999.

- Dans les services hors pôles de référence, la mise sous bithérapie a été un peu plus lente : au 3<sup>e</sup> trimestre 1998, 37 % des prescriptions sont des bithérapies, 52 % au 3<sup>e</sup> trimestre pour atteindre 78 % au 2<sup>e</sup> trimestre 1999 (figure 5).

L'analyse par stade de la maladie donne des précisions supplémentaires sur l'évolution des différents types de traitements prescrits entre avril 1998 et juin 1999 :

- Chez les patients naïfs, la prescription d'interféron seul a fortement diminué (de 79 % à 20 %), alors que la prescription de bithérapie est passée de 13 % à 75 % sur l'ensemble de la période. Après une forte augmentation au premier trimestre 1999, la progression de l'utilisation de la bithérapie est moins marquée par la suite.

- Chez les patients non répondeurs, on note une progression de la prescription de bithérapie qui atteint 91 % au 2<sup>e</sup> trimestre 1999.

- Chez les patients rechuteurs, aucune tendance significative n'a été mise en évidence entre le 2<sup>e</sup> trimestre 1998 et le 1<sup>er</sup> trimestre 1999 concernant les prescriptions d'interféron seul (qui est cependant passée de 11 % à 2 %) et celle de bithérapie (qui est passée de 86 % à 97 %). Toutefois le recours à la bithérapie a augmenté entre le deuxième et le troisième trimestre 1998 (de 86 à 93 %). Entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> trimestre 1999, on observe chez ces patients une progression significative de la prescription d'interféron seul (2 % versus 11 %) accompagnée d'une diminution parallèle de la prescription de l'association interféron-ribavirine (97 % versus 87 %).

Figure 4. Evolution des traitements pour hépatite C chronique dans les pôles de référence entre 1998 et 1999

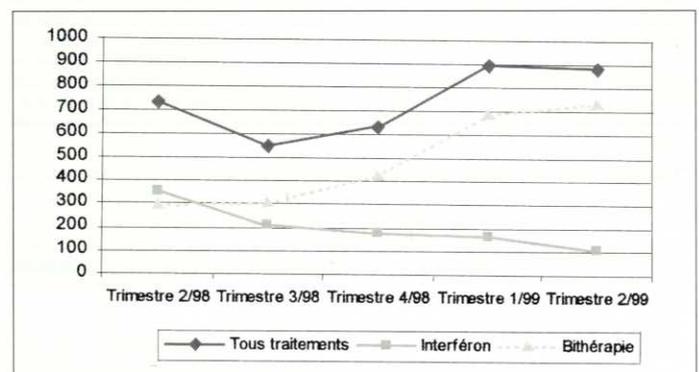


Figure 5. Evolution des traitements pour hépatite C chronique hors pôles de référence entre 1998 1999

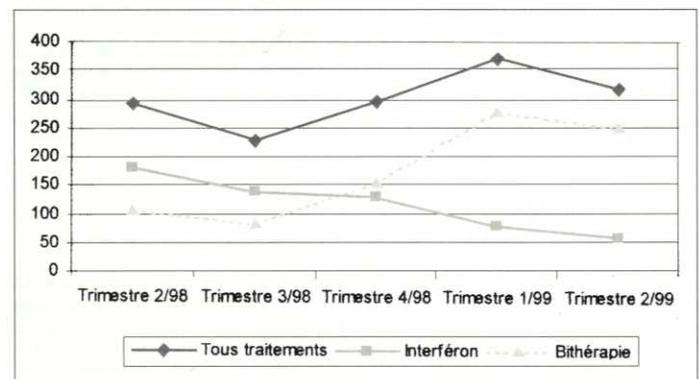
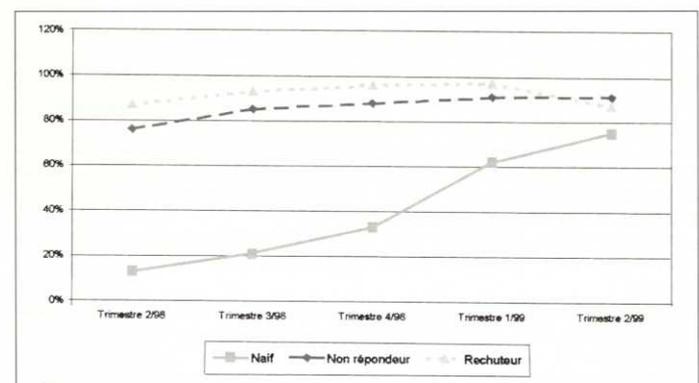


Figure 6. Evolution de la bithérapie selon le statut du patient entre avril 98 et juin 99



La figure 6 représente l'évolution de la prescription de bithérapie par interféron-ribavirine selon le statut thérapeutique du patient.

## DISCUSSION

Seuls les services ayant une certaine activité sont sollicités pour cette enquête. Parmi eux, les 73 services ayant répondu régulièrement depuis le début de l'enquête représentaient 47 % 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'avril 1998 sur le recours aux soins. Enfin, rappelons que 28 des 30 pôles de référence « hépatite C » figurent dans cette base de 73 services. Les services ayant répondu irrégulièrement à cette enquête diffèrent de cette base :

- ils initient moins de traitements,
- ils traitent plus fréquemment des patients contaminés par toxicomanie intra-veineuse et plus jeunes.

Toutefois, aucune différence n'a été notée en ce qui concerne le statut des patients traités ainsi que les types de traitement.

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

- Conformément aux dernières recommandations des experts (février 1999) [3] la prescription de bithérapie est très largement prédominante.
- Chez les patients non répondeurs et les patients rechuteurs, la bithérapie par interféron-ribavirine était recommandée dès le mois de juillet 1998 ; l'augmentation de la prescription de bithérapie observée entre le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre 1998 chez ces patients témoigne de l'application de cette recommandation.
- Chez les patients naïfs, la prescription de bithérapie a largement progressé sur l'ensemble de la période. La forte augmentation de la prescription d'inter-

féron-ribavirine observée au premier trimestre 1999 coïncide avec la conférence de consensus de février 1999.

• Cependant, la progression des traitements, observée au deuxième trimestre 1999, est moins importante que prévue, compte tenu des résultats de cette conférence et de l'annonce d'un plan national de lutte par le Secrétaire d'Etat à la Santé en janvier 1999. Toutefois, l'augmentation relativement modérée des traitements initiés peut s'expliquer par un délai à la prescription dans l'attente de l'AMM pour la ribavirine (donnée en août 1999) qui simplifie les procédures.

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. Afin de pouvoir faire des comparaisons au fil du temps, il est indispensable de garder une base stable grâce aux réponses régulières des services.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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.
- [2] Le recours aux soins pour hépatite C chronique dans les établissements de santé. Enquête d'avril 1998 - S. Rusu-Drăgăș, B. Hauray, N. Guignon, C. Parayre, A. Delhommeau, B. Thelot, DREES. Etudes et résultats, n° 2, janvier 1999.
- [3] Conférence internationale de consensus sur l'hépatite C - Paris, 26-28 février 1999. European Association for the study of the liver. Organisateur : Pr. P. Marcellin - Hôpital Beaujon - 92000 Clichy.

# INVESTIGATION

## Cas d'infections à méningocoques de sérotype W135 liés au pèlerinage de la Mecque de Mars 2000

Le point au 2 août 2000

DMI-InVS<sup>1</sup>, CNRM-IPP<sup>2</sup>, SD5C-DGS<sup>3</sup>

1. Département des Maladies Infectieuses, Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice.
2. Centre National de Référence des Méningocoques, Institut Pasteur, Paris.
3. Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale, Direction Générale de la Santé

Ce point fait suite à celui du BEH n°19/2000 du 9 mai 2000 et présente les principales évolutions depuis cette date. Suite à la survenue de cas d'infection à méningocoque de sérotype W135 chez des pèlerins revenant de la Mecque et dans leur entourage familial, en plus des recommandations de la DGS du 8 avril concernant la chimioprophylaxie, une surveillance accrue, basée sur la notification immédiate par les DDASS et le CNRM, de tous les cas suspects d'infection à méningocoque de sérotype W135 a été mise en place. Une étude descriptive est en cours afin de suivre la diffusion de la souche et d'évaluer le besoin de mesures de contrôle spécifiques.

## DESCRIPTION DE L'ÉPIDÉMIE

La définition des cas a été modifiée depuis le 29 juin 2000, pour intégrer l'analyse génétique de la souche (Multi Locus DNA Fingerprint ou MLDF), qui permet d'affirmer l'unicité de la souche isolée. Cette modification de définition n'a eu aucune incidence sur les résultats présentés dans le BEH précédent.

A ce jour, 31 cas d'infection à méningocoque de sérotype W135 ont été signalés en France depuis le 22 mars 2000. Vingt-deux cas sont confirmés, deux cas sont probables et 7 sont exclus (souches différentes de la souche épidémique).

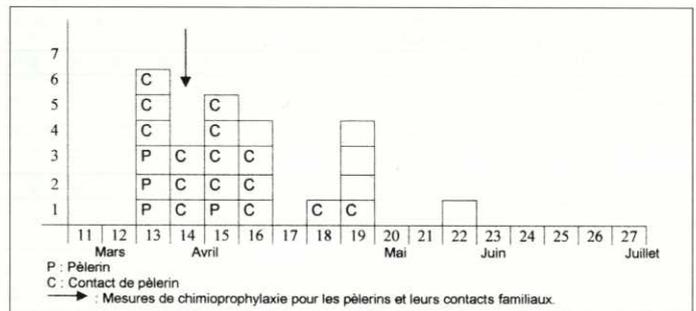
Le dernier cas a été hospitalisé le 4 juin 2000 (Figure 1). Les 24 cas sont répartis sur 18 départements différents et 11 cas (46 %) résident dans la région Ile de France. La forte létalité (22 %) observée pour les premiers cas a diminué et le taux de létalité observé à ce jour (17 %) n'est pas significativement différent du taux attendu 10 %<sup>1</sup> (p = 0,28) calculé pour l'ensemble des cas d'infection à méningocoques. Tous les autres cas sont guéris ou en voie de guérison à l'exception d'une petite fille de 7 ans, amputée bilatéralement au tiers des membres inférieurs suite à un purpura fulminans.

Le sexe ratio H/F est de 0,7. Quatorze cas (58 %) ont moins de 15 ans et parmi eux 5 ont entre 0 et 2 ans, les 10 autres cas sont âgés d'au moins 35 ans. Les âges extrêmes sont 2 mois et 87 ans. Aucun cas n'est survenu dans la tranche d'âge des 15-19 ans alors que d'après les données validées de la Déclaration Obligatoire (DO) de 1985 à 1995, 13 % des cas d'infections à méningocoques surviennent dans cette classe d'âge. Une diminution de l'âge moyen des cas a été observée au cours de l'évolution de l'épidémie. La proportion des sujets âgés de plus de 25 ans a diminué de 64 % (7/11) pour la 1<sup>re</sup> période de 3 semaines (du 22/03/2000 au 11/04/2000) à 23 % (3/13) pour la période des 8 semaines suivantes (du 12/04/2000 au 06/06/2000).

## BIOLOGIE

Le diagnostic biologique a été positif à partir du sang pour 11 patients, du LCR pour 12, du liquide articulaire pour 4 (pour 3 patients, les résultats

Figure 1. Courbe épidémique selon la date d'hospitalisation par semaine



étaient positifs dans plusieurs liquides d'isolement). Pour les 22 souches isolées chez les cas confirmés, le typage génétique indique qu'il s'agit d'une souche unique, dont les marqueurs génétiques sont associés aux souches du complexe clonal ET37. Les données du CNRM montrent que des marqueurs génétiques identiques ont été retrouvés pour les souches W135 : 2a : P1-2,5 isolées lors d'infections systémiques détectées en France depuis 1994.

## TRANSMISSION ET CHIMIOPROPHYLAXIE

Un contact avec un pèlerin a été retrouvé après investigation, pour 79 % (19/24) des cas. Parmi les 5 cas pour lesquels aucun contact n'a été identifié, 4 sont survenus aux mois de mai et juin.

Quinze cas sont apparus après la diffusion nationale des mesures de chimioprophylaxie les 8 et 9 avril, dont 1 pèlerin et 3 personnes vivant sous le même toit qu'un pèlerin qui n'ont pas reçu de chimioprophylaxie.

## CONCLUSION

Ces données suggèrent que 4 mois après la fin du pèlerinage, le nombre de cas d'infections à méningocoque de formule antigénique W135 : 2a : P1-2,5 est resté limité. Cependant les caractéristiques des cas les plus récents (apparition de cas chez de jeunes enfants et des sujets pour lesquels aucun contact avec un pèlerin n'a été identifié) indiquent que le clone épidémique circule dans la population générale. L'impact des recommandations de la DGS sera ultérieurement mesuré par comparaison avec les résultats des études similaires menées aux Royaume-Uni et Pays-Bas.

1. D'après les données validées de la Déclaration Obligatoire (DO) de 1985 à 1995.