

Prise en charge des patients traités par antiviraux pour hépatite C en région Limousin

Care to patients with hepatitis C who were treated with viral agents in the Limousin region

Hourcade S¹, Burbaud F², Loustaud-Ratti V³

Résumé

Objectifs : Décrire la prise en charge des patients traités par antiviraux pour hépatite C en Limousin en 2000 en se référant aux critères des conférences de consensus de février 1999 et février 2002. Mettre en place un plan d'actions de formation et d'information des professionnels et des patients.

Méthode : Enquête transversale rétrospective portant sur l'ensemble des patients ayant eu un traitement antiviral pour hépatite C en 2000. Nous avons repéré les patients par requêtes informatiques sur les bases de l'Assurance maladie, puis nous avons recueilli des informations directement dans les dossiers médicaux hospitaliers ou par l'intermédiaire des prescripteurs : caractéristiques socio-démographiques, facteurs de risque de contamination, facteurs de pronostic évolutif et thérapeutique et devenir des patients après traitement.

Résultats : En 2000, 129 patients ont été traités par antiviraux. Le recueil des données a été effectué pour 122 patients. Les facteurs de risque les plus fréquemment rencontrés étaient la toxicomanie (55 patients) et la transfusion sanguine (43 patients). Le bilan pré thérapeutique recherchant une co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B, une consommation d'alcool excessive n'était pas systématiquement réalisé. Une bithérapie (interféron, ribavirine) concernait 90,2 % des patients. Le pourcentage de ces patients avec une charge virale indétectable, six mois au moins après l'arrêt du traitement, était de 47,6 %.

Conclusion : Les résultats en terme de réponse virologique prolongée aux traitements étaient comparables voire supérieurs aux données de la littérature. Cependant, dans le dossier médical, un certain nombre d'informations essentielles au traitement, préconisées par la conférence de consensus, étaient absentes ou incomplètes.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(3):217-26

Mots clés : hépatite C ; interféron ; ribavirine ; étude rétrospective ; suivi soins patient ; facteur risque ; épidémiologie.

Summary

Aims: To compare the care given to patients with hepatitis C who were treated with antiviral agents in the Limousin region in 2000 with respect to the February 1999 and February 2002 consensus conference guidelines. Put into place a training and information action plan for both healthcare professionals and patients.

Method: We performed a cross-sectional, retrospective survey on all patients who were treated with antiviral agents for hepatitis C in 2000. The patients were located by using the healthfund's computer database. Clinical information (social and demographic characteristics, risk factors for contamination, therapeutic and prognostic factors and outcome following treatment) was gathered directly from their hospital medical records or from the physicians who prescribed their antiviral agents.

Results: In 2000, 129 patients received antiviral treatment. We were able to study a total of 122 patients. The most frequently encountered risk factors were drug addiction (55 patients) and a blood transfusion (43 patients). Attending physicians did not systematically perform a pre-therapeutic workup for HIV, hepatitis B or alcohol abuse. 90.2 % of the patients received bi-therapy (interferon, ribavirine); 47.6 % of them had undetectable viral loads at least six months following the end of treatment.

Conclusion: The long-term therapeutic responses with respect to viral load were comparable to or even superior to published reports. Nevertheless, a certain number of patients' medical records did not contain part of all of the pertinent treatment information recommended by the consensus conference.

Rev Med Ass Maladie 2005;36(3):217-26

Key words: hepatitis C; interferon; ribavirine; retrospective study; follow-up of patient care; risk factor; epidemiology.

¹ Médecin-conseil, Direction régionale du service médical de l'Assurance maladie du Limousin et du Poitou-Charentes (CNAMTS).

² Médecin-directeur, Observatoire régional de la santé du Limousin.

³ Praticien-hospitalier, Fédération hépatite C du Centre hospitalier régional universitaire de Limoges.

INTRODUCTION

La prévalence des adultes porteurs d'anticorps antiviraux de l'hépatite C (VHC) a été évaluée en France entre 1,1 et 1,2 %. Quatre vingt pour cent d'entre eux ayant une virémie, 400 000 à 500 000 personnes seraient atteintes d'une infection chronique par le VHC en France [1-3].

L'hépatite C est une maladie dont l'évolution est variable. En général, celle-ci est lentement progressive sur plusieurs dizaines d'années. Les chances d'une guérison spontanée sont faibles puisque l'infection évolue fréquemment (environ 70 % des cas) vers une infection chronique dont le risque principal est le développement, dans 30 % des cas, d'une cirrhose. Entre 10 à 20 % des patients au stade de cirrhose évoluent vers l'hépatocarcinome en dix ans [3].

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C en 1989, l'efficacité du traitement de l'hépatite chronique a considérablement progressé. En 1989, la monothérapie avec l'interféron alpha (IFN α) permettait d'obtenir 10 % de réponse virologique prolongée (RVP). Par la suite, la bithérapie associant l'IFN et la ribavirine, a permis d'obtenir 40 % de RVP. Plus récemment, la bithérapie associant les IFN pégylés et la ribavirine donnait environ 50 % de RVP associée à un bénéfice histologique et à une diminution du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [2, 4, 5].

Depuis 1999, le Ministère de la santé et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ont lancé plusieurs campagnes d'incitation au dépistage de l'hépatite C. Il reste actuellement encore insuffisant et la proportion de personnes malades bénéficiant d'un suivi et de nouvelles thérapeutiques antivirales est faible [6, 7].

Plusieurs études, menées entre 1997 et 2000, auprès des médecins généralistes de la région Poitou-Charentes et du département des Alpes Maritimes, ont montré l'insuffisance de prise en charge des patients nouvellement dépistés [8-11]. En 2000, en Poitou-Charentes, la prise en charge était encore inadéquate chez un tiers de ces patients [9].

Les Conférences de consensus de février 1999 et février 2002 [2, 3] ont émis des recommandations quant à la prise en charge des patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C (VHC). Ces recommandations concernent à la fois le bilan clinique, biologique (transaminases, génotype viral, charge virale, recherche de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite B) et anatomo-pathologique qu'il convient de réaliser avant de définir une stratégie thérapeutique.

La ponction biopsie hépatique (PBH) permet d'établir le bilan lésionnel. L'activité nécrotico-inflammatoire, cotée de A0 à A3, et le degré de fibrose, coté de F0 à F4,

constituent les deux paramètres du score Metavir [12], jugé plus pertinent dans l'hépatite C que le score de Knodell [13].

Les indications du traitement reposent sur cette évaluation des lésions histologiques hépatiques. La présence d'une hépatite chronique avec un score Metavir F2 ou F3, une cirrhose non décompensée (score Metavir F4) sont des indications reconnues du traitement. Pour les patients atteints d'hépatite chronique minime (score Metavir F0 ou F1) ou d'hépatite chronique associée à des transaminases normales, une simple surveillance, sans traitement est recommandée [2].

Depuis 2004, des marqueurs non invasifs de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique permettent d'avoir une bonne estimation de la fibrose (Fibrotest) et de l'activité nécrotico-inflammatoire (Actitest). Ces deux scores ont été mis au point à partir du dosage sanguin de quatre protéines (l'apolipoprotéine A1, l'alpha 2 macroglobuline, l'haptoglobine et la bilirubine) et de deux enzymes (alanine aminotransférase et glutamyl transpeptidases) [14].

Les indications du traitement doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, co-morbidités, manifestations extra hépatiques) et virologiques [2].

C'est dans ce contexte et en l'absence de données sur la prise en charge des patients dans la région Limousin qu'a été conduite cette étude. Elle a été réalisée en partenariat avec l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM), la Fédération hépatite C du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges, l'Observatoire régional de la santé (ORS), l'Union régionale des médecins libéraux (URML) et la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS). Elle s'est déroulée sur une période de trois ans. L'année 2000 constituait la première période étudiée. Elle s'est poursuivie sur deux années supplémentaires de juillet 2001 à juin 2002, puis de juillet 2002 à juin 2003. Le premier semestre 2001 n'a pas été inclus dans l'enquête car il s'agissait d'une période de transition dans la mise en place des nouveaux protocoles thérapeutiques intégrant, en médecine ambulatoire, l'interféron pégylé.

En février 2001, la nomenclature des actes de biologie médicale introduisait également de nouveaux examens biologiques concernant le diagnostic et le suivi biologique de l'hépatite C et permettant ainsi leur prise en charge par l'Assurance maladie : la détermination de la charge virale, du génotype et du sérotype viral [15].

Cet article concerne la première période de l'enquête, c'est-à-dire les patients traités par antiviraux, au cours de l'année 2000.

L'objectif de l'étude était de décrire la prise en charge des patients traités pour hépatite C dans la région

Limousin en se référant aux critères définis par les conférences de consensus de février 1999 et février 2002.

A partir des constats réalisés, les partenaires de cette étude envisageaient un plan d'actions d'information et de formation afin de sensibiliser les professionnels de santé et les malades à la nécessité d'un suivi et d'une prise en charge adaptés.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une enquête transversale rétrospective. La population de l'étude était constituée par les personnes ayant reçu un traitement antiviral pour hépatite C au cours de l'année 2000, parmi l'ensemble des assurés sociaux des principaux régimes d'assurance maladie de la région Limousin (régime général, régimes des professions indépendantes et agricoles) et ceux des mutuelles de la fonction publique.

La région Limousin comprend trois départements (la Creuse, la Corrèze et la Haute-Vienne). La population affiliée aux trois principaux régimes d'assurance maladie et aux mutuelles, représentait 95,8 % de la population limousine [16].

Les malades traités pour hépatite C en 2000 ont été recherchés par requêtes informatiques à partir des codes des médicaments (codes Club inter-pharmaceutique - CIP) destinés à traiter l'hépatite C (interféron, interféron pégylé, ribavirine seuls ou en association) sur les bases de données des caisses d'assurance maladie de la région.

Certains médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C peuvent également être utilisés pour traiter d'autres pathologies. A l'aide des éléments médicaux figurant aux dossiers du Service médical de l'Assurance maladie ou lors de la consultation des dossiers médicaux des patients au cabinet ou dans les établissements de soins, les médecins-conseils ont isolé les malades traités pour hépatite C.

Les malades suivis dans un établissement public et n'ayant bénéficié d'aucun remboursement de médicaments antiviraux destinés à traiter l'hépatite C, en ambulatoire, n'ont pu être retrouvés.

Le recueil des données a été réalisé, au cours du premier trimestre 2002, par les médecins-conseils de la région, à partir de l'étude des dossiers d'hospitalisation ou, à défaut, par contact téléphonique ou par courrier adressé aux médecins prescripteurs.

Les données recueillies ont permis de recenser les caractéristiques socio-démographiques des patients (âge, sexe, lieu de résidence), les lieux de prise en charge (en établissements de soins ou en ambulatoire, département), les facteurs de risque de transmission virale (utilisation actuelle ou passée de drogues, transfusions de

sang ou de produits sanguins, intervention de chirurgie lourde, actes d'endoscopie, acupuncture, mésothérapie, piercing, etc.), la date présumée de contamination, la consommation d'alcool, les co-morbidités (co-infection par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH) et par le virus l'hépatite B), les facteurs de pronostic évolutif (valeur de l'alanine aminotransférase - ALAT), la gravité de l'atteinte hépatique à l'aide des scores Metavir et de Knodell, les facteurs de pronostic thérapeutique (intensité de la réplication virale, génotype ou sérotype), le type de traitement utilisé et le devenir des patients au cours du premier semestre 2002, à l'aide des informations contenues dans le dossier et des résultats de la PCR au minimum six mois après l'arrêt du traitement.

Les données concernant patients et praticiens ont été rendues anonymes.

La saisie des données a été effectuée avec le logiciel Epi-Info 6.04 et le traitement de l'information avec le logiciel Statistical package for social science (SPSS).

Les intervalles de confiance ont été calculés avec un risque alpha de première espèce de 5 %. Pour les petits effectifs, nous avons utilisé la loi binomiale.

RÉSULTATS

Au cours de l'année 2000, en Limousin, 129 patients ont reçu un traitement antiviral pour hépatite C. Le recueil des données a été effectué pour 122 patients, soit 94,6 % des patients traités. Sept dossiers n'ont pu être consultés ou concernaient des patients traités en dehors de la région. Pour 116 dossiers (95,1 %), le recueil a été fait par analyse du dossier médical des patients par les médecins-conseils ; pour six dossiers, la fiche de recueil a été renseignée après contact téléphonique ou courrier adressé au médecin prescripteur.

On dénombrait 80 hommes (65,6 %) et 42 femmes (34,4 %) (figure 1).

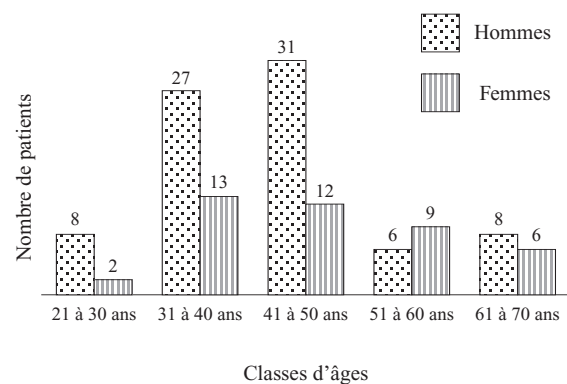


Figure 1. Répartition selon les classes d'âge et le sexe, des patients traités par antiviraux pour hépatite C en Limousin, en 2000 (effectif = 122).

La moyenne d'âge était de $43,9 \pm 11,1$ ans (médiane : 42,0 ans ; étendue de 22 à 70 ans).

La plupart des patients (117/122) soit 95,9 % étaient pris en charge par un professionnel de santé exerçant dans un établissement de soins public ou privé ; cinq patients résidant en Corrèze étaient pris en charge en ambulatoire dans un cabinet médical.

Parmi les patients pris en charge en établissement de soins, 96 sur 117, soit 82,1 % [73,9 ; 88,5] l'étaient dans le département de la Haute-Vienne où se situe le pôle de référence pour la prise en charge de l'hépatite C de la région Limousin. Quatre patients creusois et deux corréziens étaient pris en charge en dehors de la région.

Les facteurs de risque de transmission virale rencontrés sont présentés dans le tableau I.

Tableau I
Répartition des facteurs de risque de transmission virale rencontrés chez les patients traités par antiviraux pour hépatite C, en Limousin, en 2000 (effectif = 122).

Facteurs de risque de transmission virale ^a	Nombre de cas
Toxicomanie	55
Transfusion	43
Aucun facteur de risque identifié	20
Acupuncture	7
Tatouage	5
Antécédents de chirurgie lourde	5
Piercing	4
Exposition professionnelle	3
Conjoint VHC positif	2
Mésothérapie	2
Antécédent de chirurgie en pays d'endémie	1

^a Un patient pouvait être concerné par plusieurs facteurs de risque.

La date présumée de contamination était inconnue pour 64 patients sur 122 (52,5 %). Elle était connue pour 58 patients et remontait à plus de dix ans pour 51 d'entre eux. Entre la date présumée de contamination et la date de la première sérologie connue, il s'était écoulé en moyenne $15,3 \pm 10,2$ années (médiane : 13 ans ; étendue de 1 à 45 ans).

Pour les patients n'ayant eu aucun traitement, le délai moyen entre la date de la première sérologie positive et la date de la mise en route du traitement était de 2,3 années (médiane : 1,19 an ; étendue de 0 à 13 ans).

Chez 12 patients, la vaccination contre l'hépatite B aurait été réalisée et 49 n'étaient pas vaccinés. Cette donnée était inconnue pour 61 patients (soit 50,0 % des dossiers [40,8 ; 59,2]). Parmi les 100 patients non vac-

nés, la recherche d'anticorps anti HBc était positive chez 35 patients, négative chez 58. Cette donnée était absente des dossiers pour 29 patients (29,0 % [20,4 ; 38,9]).

De même, la recherche d'antigène HBs était positive chez deux patients, négative chez 95. Cette donnée était manquante dans 25 dossiers (25,0 % [16,9 ; 34,7]).

Une sérologie pour le VIH était présente pour 113 patients, elle était positive dans neuf cas. Dans neuf dossiers, les résultats de la sérologie n'étaient pas retrouvés (7,4 % [3,4 ; 13,5]).

1. Facteurs de pronostic évolutif

A la mise en route du traitement, 100 patients avaient des transaminases (ALAT) augmentées, 17 patients avaient des valeurs normales, et cinq dossiers ne comportaient pas le renseignement (4,1 % [1,3 ; 9,3]).

Pour 111 patients, un compte-rendu de ponction biopsie hépatique (PBH) était présent dans le dossier. Sur les 11 patients pour lesquels le compte-rendu de PBH n'était pas retrouvé, une contre-indication à cet acte était mentionnée pour six d'entre eux (hémophilie, trouble de l'hémostase, etc.). On constatait donc que 4,1 % [1,3 ; 9,3] des dossiers ne comportaient ni résultat de PBH ni mention de contre-indication à cet acte.

Le dossier comportait un score Métavir pour 109 patients (tableau II). Pour les autres (2), seul le score de Knodell était présent. L'un était quantifié à quatre et l'autre à huit, suggérant dans un cas une hépatite minime et dans l'autre une hépatite sévère.

Tableau II
Répartition selon le score Métavir, des patients traités par antiviraux pour hépatite C, en Limousin, en 2000.

Score Métavir	Nombre de patients	%	IC _{95%}
Métavir F0 ou F1 ou Knodell < 6 Hépatite minime	50	41,0	32,2 ; 50,2
Métavir F2 ou Knodell de 6 à 10 Hépatite modérée	32	26,2	18,7 ; 35,0
Métavir F3 ou Knodell > 10 Hépatite sévère	21	17,2	11,0 ; 25,1
Métavir F4 Cirrhose	8	6,6	2,9 ; 12,5
Inconnu	11	9,0	4,6 ; 15,6
<i>Total</i>	<i>122</i>	<i>100,0</i>	

Une consommation excessive d'alcool, dans le passé, était notée chez 41 malades ; 40 n'en consommaient pas et cette donnée n'était pas renseignée pour 41 patients (33,6 % [25,3 ; 42,7]).

2. Facteurs de pronostic thérapeutique

La quantification initiale de l'acide ribonucléique (ARN) viral ou charge virale (PCR ou *polymerase chain reaction*) était retrouvée dans le dossier de 102 patients sur 122 (figure 2). Celle-ci était donc absente dans 20 cas soit 16,4% [10,3 ; 24,2] des dossiers.

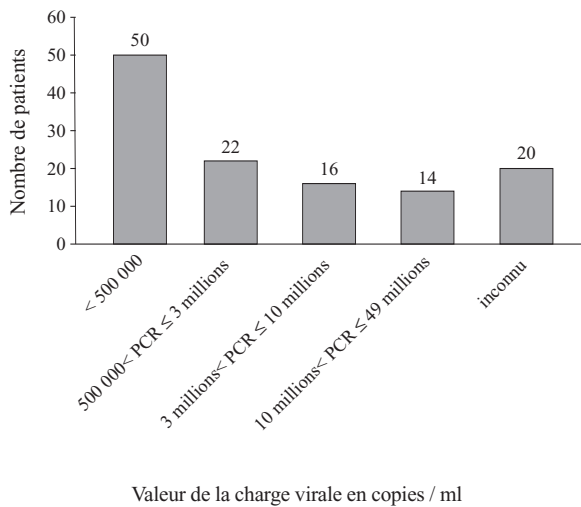


Figure 2. Répartition selon la valeur de la polymérase chain reaction (PCR) en début de traitement, des patients traités par antiviraux pour hépatite C en Limousin, en 2000 (effectif = 122).

La détermination du génotype ou du sérotype était présente pour 109 patients sur 122 (tableau III). Cette donnée était absente pour 13 d'entre eux, soit 10,6 % [5,8 ; 17,5] des dossiers.

Afin de mettre en parallèle la pratique et les recommandations des conférences de consensus, nous avons complété l'analyse des 49 patients présentant une hépatite minime (Metavir : F0 ou F1). Nous avons recherché leur génotype ou sérotype : dix patients présentaient un génotype 2 ou 3, 24 un génotype 1, trois un génotype 4 et pour 12 patients le génotype ne figurait pas au dossier. Parmi les 39 patients qui n'étaient ni génotype 2 ni génotype 3, la valeur de l'ALAT était élevée chez 26 d'entre eux, l'un d'entre eux présentait une co-infection avec le VIH, et trois femmes étaient en âge de procréer.

Tableau III
Répartition, selon leur génotype ou leur sérotype, des patients traités par antiviraux pour hépatite C, en Limousin, en 2000.

Génotype ou sérotype	Nombre de patients	%	IC ₉₅ %
1	24		
1a	10	46,7	37,6 ; 56,0
1a 1b	1		
1b	22		
2a 2c	3	3,3	0,9 ; 8,2
2b	1		
3	11	22,9	15,8 ; 31,4
3a	17		
4	7		
4a	1	10,7	5,8 ; 17,5
4c 4d	5		
5	1	4,9	1,8 ; 10,4
5a	5		
6	1	0,8	NC ^a
Inconnu	13	10,7	5,8 ; 17,5
Total	122	100,0	

^a NC : non calculé car l'effectif est trop petit.

3. Traitements

A la mise en route du traitement, parmi les 122 patients, 70 n'avaient eu aucun traitement antiviral de l'hépatite C soit 57,4 % [48,1 ; 66,3], 24 étaient en rechute soit 19,7 % [13,2 ; 27,8], 25 étaient "non répondeurs" aux traitements antérieurs soit 20,5 % [13,7 ; 28,7], trois étaient en échappement thérapeutique soit 2,5 % [0,5 ; 7,0]. Les différents traitements et leurs durées effectives sont colligés dans le tableau IV.

Parmi les 122 patients traités, 32 (26,2 % [18,7 ; 35,0]) avaient arrêté prématurément leur traitement : 22 pour des motifs médicaux et dix pour des motifs liés au patient lui-même.

Les troubles psychiatriques (10/22) constituaient le premier motif médical d'arrêt prématuré du traitement, les perturbations hématologiques étaient moins fréquentes (4/22).

Dix patients avaient arrêté prématurément leur traitement pour des motifs personnels (reprise d'une activité professionnelle, rupture familiale, changement de domicile, etc.). Pour trois d'entre eux, le traitement avait été interrompu avant trois mois.

Le devenir des patients, six mois au moins après l'arrêt du traitement, a été évalué au cours du premier semestre 2002. Il est présenté dans le tableau V. Pour 19 malades, il était impossible de connaître leur devenir après l'étude des dossiers médicaux.

Tableau IV
Répartition selon le type et la durée du traitement, des patients traités par antiviraux pour hépatite C, en Limousin, en 2000 (effectif = 122).

Type de traitement	d < 6	6 ≤ d < 12	d ≥ 12	Inconnu	Total	%	IC _{95%}
Interféron α	1	1	2	0	4	3,3	0,9 ; 8,2
Interféron α + ribavirine	16	35	57	2	110	90,2	83,4 ; 94,8
Ribavirine	0	0	1	0	1	0,8	NC ^a
Interféron pégylé + ribavirine	0	1	2	0	3	2,4	0,5 ; 7,0
Interféron α + ribavirine + amantadine	1	2	1	0	4	3,3	0,9 ; 8,2
<i>Total</i>	<i>18</i>	<i>39</i>	<i>63</i>	<i>2</i>	<i>122</i>	<i>100,0</i>	

^a NC: non calculé car l'effectif est insuffisant.

Tableau V
Devenir au cours du premier trimestre 2002, des patients traités par antiviraux pour hépatite C en 2000, en Limousin.

Devenir des patients	Nombre de patients	%	IC _{95 %}
PCR ^a négative en fin de traitement sans mention de rechute au cours du 1 ^{er} trimestre 2002	49	40,2	31,4 ; 49,4
PCR ^a négative en fin de traitement avec mention de rechute ultérieure	27	22,1	15,1 ; 30,5
Patients non répondeurs	24	19,7	13,0 ; 27,8
Décès	3	2,4	0,5 ; 7,0
Non précisé au dossier	19	15,6	9,6 ; 23,2
<i>Total</i>	<i>122</i>	<i>100,0</i>	

^a PCR : polymérase chain reaction.

DISCUSSION

1. Limites de l'étude

Le recours aux bases de données de l'Assurance maladie permet de répertorier de manière quasi exhaustive les boîtes de médicaments remboursés. Seul 1,5 % de l'ensemble des boîtes remboursées en ambulatoire échappent au comptage et à la classification (source : Direction régionale du service médical de l'Assurance maladie du Limousin Poitou-Charentes).

Cependant, les patients bénéficiant d'un protocole expérimental ne donnant pas lieu à des remboursements de médicaments par l'Assurance maladie n'ont pu être retrouvés.

L'enquête, réalisée au premier trimestre 2002, étant rétrospective, le recueil des données s'est fait à partir des seules informations figurant dans le dossier médical hospitalier ou au cabinet du médecin.

Les dossiers des patients traités hors de la région du Limousin n'ont pu être consultés directement, mais le recueil a pu être effectué pour certains, soit par courrier, soit par téléphone. La fiabilité des éléments recueillis

était cependant moins bonne que lorsque le recueil a été effectué en consultant le dossier.

L'enquête 2000 peut être considérée comme exhaustive : elle a concerné 95,8 % de la population limousine, et en son sein, 94,6 % des malades traités par antiviral pour hépatite C. Les malades suivis dans un établissement public et n'ayant bénéficié d'aucun remboursement de médicaments antiviraux destinés à traiter l'hépatite C, en ambulatoire, ont échappé à notre repérage mais leur effectif est certainement faible.

2. Interprétation des principaux résultats

Les constatations de modes de transmission suspectés, de même que leur répartition par sexe dans notre étude, sont semblables à celles que l'on trouve habituellement dans la littérature [17, 18]. Ainsi la tranche d'âge la plus traitée était celle des 31-50 ans (68,0 %) et dans 16,4 % des cas, les modes de contamination n'étaient pas identifiés.

Nous n'avons pas trouvé mention d'antécédent d'endoscopie, ni d'hémodialyse dans notre population étudiée.

La recherche de facteurs aggravants, comme une consommation d'alcool, reste difficile à analyser car les données étaient soit absentes (33,6 % des cas), soit imprécises (absence de quantification). La consommation excessive d'alcool, lorsqu'elle était renseignée, touchait 49,4 % des patients.

La recherche de co-morbidité par le VIH ou l'hépatite B n'était pas suffisamment réalisée. L'absence de renseignements dans 25,0 % des dossiers pour l'hépatite B et dans 7,4 % des cas pour le VIH, montre la nécessité de rappeler aux prescripteurs l'importance de cette recherche, compte tenu de l'effet délétère des co-infections. Les populations à risque de ces viroses sont identiques et la co-infection VIH/VHC est très fréquente chez les toxicomanes [19]. En cas de co-infection avec le VIH, l'évolution vers la cirrhose est plus fréquente et plus rapide.

La couverture vaccinale contre le virus de l'hépatite B était insuffisante ; parmi les patients pour lesquels cette donnée était renseignée, seuls 19,7 % étaient vaccinés.

La valeur de l'ALAT était normale chez 17 patients traités mais il convient d'en rappeler les limites tant dans le domaine du bilan initial lors d'un dépistage, que dans la surveillance biologique. En effet, certains auteurs indiquent que 25 % des sujets positifs peuvent avoir des ALAT normales et que ces valeurs peuvent varier dans le temps justifiant des dosages répétés [20, 21]. Dans l'analyse de notre questionnaire, il n'était pas précisé si les valeurs d'ALAT normales étaient des valeurs stables dans le temps.

Pradat [21] rapporte une étude montrant que chez les patients ayant des valeurs de l'ALAT normales et stables, un quart avait un score Métavir supérieur à A1 F1.

En 2000, 91,0 % des patients traités ont eu une PBH préalable. Pour 4,9 %, celle-ci était contre indiquée.

Les résultats de la PBH mettaient en évidence une hépatite minime pour 45,0 % des patients. La Conférence de consensus de février 2002 précise qu'en l'absence de facteurs aggravants (obésité, consommation excessive d'alcool, co-infection VHC/VIH, etc.), l'évolutivité est faible et le bénéfice à long terme du traitement n'est pas établi. Mais certaines situations peuvent faire envisager un traitement : une forte demande du patient en cas d'infection par un génotype 2 ou 3, une femme jeune en âge de procréer ou lors de manifestations extra hépatiques. Dans notre étude, les préconisations de la Conférence de consensus en matière d'indications thérapeutiques n'ont pas été respectées pour neuf des 122 patients traités soit 7,4 % [3,4 ; 13,5].

On connaît l'importance du génotype essentiellement dans la réponse thérapeutique [22-24]. Une étude réalisée par les pôles de référence volontaires pour la surveillance de l'hépatite C en France montrait en 2000 : 59,9 %

de génotype 1, 8,6 % de génotype 2, 21,9 % de génotype 3, 7,7 % de génotypes 4, 2,2 % de génotypes 5 [25].

La tendance générale est à la stabilité des génotypes 1 et 3, une diminution franche des génotypes 2 et une progression rapide des génotypes 4 [24, 25]. La répartition des génotypes que nous avons trouvés en Limousin était conforme à ces constats épidémiologiques.

Les patients traités en 2000 recevaient dans la majorité des cas une bithérapie interféron alpha / ribavirine, ce qui était conforme aux recommandations de l'époque.

Pour 49 patients sur les 100, pour lesquels on dispose de l'information après l'arrêt du traitement, la charge virale était indétectable en fin de traitement, sans mention de rechute six mois au moins après l'arrêt de celui-ci. Ce pourcentage de réponse maintenue est un résultat plus favorable que ceux décrits dans la littérature de l'époque. Les grands essais multicentriques randomisés publiés [26-28] sur l'association interféron alpha et ribavirine montraient :

- chez les patients non traités précédemment, une réponse virologique soutenue chez 33 % des patients traités par bithérapie pendant six mois et chez 41 % des patients traités pendant un an ;
- chez les patients en rechute après un premier traitement par interféron, un traitement combiné de six mois entraînait une réponse virologique soutenue chez 45 % d'entre eux ;
- chez les patients "non répondeurs" à un traitement antérieur par l'interféron, le traitement combiné pendant six mois permettait d'obtenir 15 % de réponse soutenue.

Notons que dans notre population, 57,4 % des patients en étaient à leur premier traitement, 19,7 % étaient en rechute après un précédent traitement et 22,9 % "non répondeurs" ou en "échappement thérapeutique".

Parmi les 49 patients à réponse virologique prolongée, 16 avaient un génotype 1, soit 32,7 %.

Plus d'un quart des patients (32/122 soit 26,2 %) avaient arrêté prématurément leur traitement, dont dix en raison de motifs psychiatriques, sans que l'on puisse en préciser la nature (troubles dépressifs ou psychotiques). Dix patients avaient arrêté de leur propre initiative. Ceci témoigne de l'importance du soutien psychologique et de l'accompagnement pour ces patients.

Ces constats réalisés permettent de donner un éclairage positif et plutôt encourageant pour la prise en charge de ces patients. Il apparaît ainsi dans notre série de patients traités en 2000, que si la prise en charge thérapeutique donne des résultats comparables, voire supérieurs aux autres séries en terme de réponse soutenue au traitement, il n'en demeure pas moins qu'un certain nombre de données essentielles au traitement et préconisées par la Conférence de consensus demeurent absentes ou incomplètes.

CONCLUSION

A partir des résultats de cette étude, des actions de formation et d'information partenariales (Fédération hospitalière hépatite C du CHU de Limoges, URCAM, ORS, DRASS, URML) ont pu être réalisées : quatre forums départementaux regroupant tous les professionnels de santé, 42 enseignements post-universitaires, deux séminaires de formation généralistes et infirmiers, deux enseignements pour les médecins du travail et un pour les pharmaciens, une formation des biologistes de ville et enfin six séances "grand public".

Certaines d'entre elles ont bénéficié d'un financement par le Fond d'aide à la qualité des soins de ville (FAQSV). Il s'agissait de séminaires de formation rémunérés organisés par l'URML, destinés aux médecins et aux infirmiers. Des actions de formation médicale continue pour les médecins chargés de la prise en charge des patients toxicomanes ont également été effectuées.

Une synthèse des premiers résultats de l'étude a été diffusée à tous les médecins généralistes et spécialistes ainsi qu'aux biologistes de la région. Elle est disponible sur les sites internet de l'URCAM, l'ORS et l'URML du Limousin.

Remerciements

Aux médecins qui nous ont permis l'accès à leurs dossiers, à l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML) du Limousin, aux praticiens-conseils des trois départements.

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités de dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'ANAES. Paris : Anaes ; 2001. Disponible sur www.anaes.fr. (consulté le 17/02/04).
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Paris : Anaes ; 27 et 28 février 2002. Disponible sur www.anaes.fr (consulté le 17/02/04).
3. European association for the study of the liver (EASL). Conférence internationale de consensus sur l'hépatite C. Paris : EASL ; 26-28 février 1999. Disponible sur www.sfed.org (consulté le 17/02/04).
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus riba-

virin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.

5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.

6. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Programme national. Hépatites virales C et B 2002-2005. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ; 2002. Disponible sur www.sante.gouv.fr (consulté le 17/02/04).

7. Direction générale de la santé. Circulaire DGS-VS2/DH-EO2 n°99/299 du 21 mai 1999 relative à l'organisation des soins pour les personnes atteintes d'hépatite C. Paris : Ministère de l'emploi et de la solidarité ; 1999. Disponible sur www.sante.gouv.fr (consulté le 17/02/04).

8. Frere T, Verneau A, Besson I, De Bayser L, Dupuychaffray J-P, Kitmacher P, et al. Prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C dans la région Poitou-Charentes. *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23:887-91.

9. Blanchet E, Defossez G, Verneau A, Ingrand I, Silvain C, Beauchant M. Epidémiologie et prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C dans la Région Poitou-Charentes : Etude transversale comparative 1997-2000. *Gastroentérol Clin Biol*. 2003;27:1026-30.

10. Ouzan D, Cavailler P, Hofliger P, Mamino C, Joly H, Tran A. Analyse de la prise en charge en médecine générale de maladies identifiées comme positives pour le virus de l'hépatite C dans le département des Alpes-Maritimes. *Gastroentérol Clin Biol*. 2003;27:376-80.

11. Ouzan D, Hofliger P, Cavailler P, Mamino C, Joly H, Tran A. Enquête de pratique en médecine générale sur le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C dans les Alpes-Maritimes et l'est du Var. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27:90-3.

12. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.

13. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.

14. Halfon P, Ouzan D, Cattani L, Cacoub P. Les outils du pronostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Presse Med* 2004;33:542-3.

15. Forestier F, Kuhn AF. Intérêt et indications des examens biologiques concernant l'hépatite C : trois nouveaux tests remboursés. *Rev Med Ass Maladie* 2001;32:271-3.

16. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 2000. *Dossier Etudes et Statistiques* 2002;53:1-38.

17. D'Altéroche L, Durand V, Feuzen Keou E, Metman EH,

Réseau VHC de la région Centre. Evaluation de la prise en charge spécialisée des malades ayant une sérologie du virus de l'hépatite C positive dans la région Centre. *Bull Epidemiol Hebd* 1999;36:149-50.

18. Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Groupe d'étude de la prévalence et de l'épidémiologie des hépatites C. Epidémiologie et morbidité du virus de l'hépatite C en France, étude de 6 664 patients atteints d'hépatite chronique C. *Bull Epidemiol Hebd* 1996;5:20-1.

19. Thélot B, Pialoux G, Delhommeau A, Piroth L, Salmon-Céron D, Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIT). Epidémiologie hospitalière des patients co-infectés par le VIH et le VHC. *Bull Epidemiol Hebd* 2000;39:171-3.

20. Pradat P. Valeur prédictive des transaminases chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. *Réseaux Hépatites* 2001;20:8-9.

21. Pradat P, Poynard T, Alberti A, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al. Predictive value of ALT levels on histological findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-7.

22. Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:175-84.

23. Kleter B, Brouwer JT, Nevens F, van Doorn LJ, Elewaut A, Versieck J et al. Hepatitis C virus genotypes : epidemiological

and clinical associations. *Benelux Study Group on Treatment of Chronic Hepatitis C. Liver* 1998;18:32-8.

24. Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interféron therapy. *The GEMHEP. J Viral Hepat* 1999;6:435-43.

25. Delarocque-Astagneau E, Campèse C, Bronowicki JP, Couziguou P, Gorla O, Hillon P, et al. Surveillance de l'hépatite C à l'échelon national à partir des pôles de référence volontaires, 2000-2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003;16-17:90-2.

26. Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, Ferrari L, Paiano A, Del Poggio P, et al. Interferon alpha-2B and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon α therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107:112-8.

27. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy group (IHIT). Lancet* 1998;352:1426-32.

28. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, Bellobuono A, Brouwer JT, Weiland O, et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *Meta-analysis of individual patient data from European centers. J Hepatol* 1997;26:961-6.