



Rapport d'Étude intermédiaire Action Hépatite B *CNRMS*

Évaluation de l'impact de la formation des professionnels de santé exerçant dans les réseaux de microstructures médicales sur la couverture vaccinale contre le VHB chez les usagers d'opiacés.

9 novembre 2010

Promoteur du projet : *CNRMS*
12, rue Kuhn
67000 Strasbourg

Chargé d'étude : Fiorant Di Nino
Docteur en sciences
Chargé de recherche
CNRMS

Comité scientifique : Professeur Michel Doffoël
Professeur Jean-Louis Imbs
Docteur Marc Bourlière
Docteur François Brun
Docteur George-Henri Melenotte
Fiorant Di Nino

Table des matières

Chapitre 1	p.4
Le projet <i>Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures</i>	p.4
1.1 Historique et définition de la microstructure	p.4
1.2 La <i>CNRMS</i> : Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures médicales	p.5
1.3 Protocole de l'étude hépatite B 2010-2012 de la <i>CNRMS</i>	p.7
1.3.1 Contexte	p.7
1.3.2 Enfin une campagne pour la vaccination contre l'hépatite B !	p.8
1.3.3 Projet de la <i>CNRMS</i>	p.10
1.3.3.1 Synopsis	p.11
1.3.3.2 Protocole	p.12
Chapitre 2	p.16
Les résultats intermédiaires de l'étude VHB 2010-2012 de la <i>Coordination Nationale des réseaux de microstructures</i>	p.16
2.1 Les résultats du premier temps de l'étude : le T0	p.16
2.1.1 Critère de jugement principal	p.16
2.1.2 Recherche de facteurs discriminants entre la population vaccinée et la population non vaccinée	p.17
2.1.3 Analyse des autres données médico-biologique	p.18
2.2 Les formations : 2^{ème} temps de l'étude	p.31
2.2.1 Déroulement des formations	p.31
2.2.2 Agenda	p.31

Chapitre 1

Le projet *Coordination Nationale des réseaux de microstructures*

1.1 Historique et définition de la *microstructure*

Face à l'évolution des pratiques addictives au début des années 90, les médecins ont eu des difficultés croissantes pour prendre en charge les patients usagers de drogues. Après plusieurs années de recul des traitements de substitution en médecine de ville, sont apparus de nouveaux problèmes tels que :

- la confidentialité de la prescription de méthadone,
- les mésusages trop fréquents du Subutex®,
- une approche des soins trop pharmacologiques,
- et une répartition inégale de l'offre de soins sur le territoire.

Sous l'impulsion d'*Espace Indépendance*, un projet expérimental a vu le jour en 1999, afin d'apporter une solution pratique et conceptuelle à ces nouveaux problèmes.

Il s'agissait de :

- constituer une approche polyvalente dans un même lieu : le Cabinet médical,
- centrer l'approche sur l'homme et non sur le produit,
- redonner aux médicaments une place parmi d'autres dans le dispositif de soins,
- permettre aux médecins de se recentrer sur les traitements et d'en améliorer les accès.

Une réponse possible, en adéquation avec les points listés ci-dessus, fut la constitution de microstructures médicales.

Les microstructures visent la constitution d'une structure de soin de proximité pour les patients présentant des troubles liés à une ou plusieurs addictions au sein du cabinet du médecin généraliste. Les patients ont ainsi accès, au cabinet de leur médecin traitant, lieu connu et apprivoisé, à une permanence sociale et psychologique gratuite. Un psychologue et un travailleur social s'associent au médecin généraliste à des plages horaires fixes pour assurer avec lui le suivi des patients. Les différents intervenants – médecin, psychologue et travail social – peuvent être présents à des moments différents. Le pharmacien d'officine peut, au cas par cas, être sollicité en raison de son travail de délivrance des médicaments

prescrits. Régulièrement, l'équipe de la microstructure se réunit pour faire le point sur la situation des patients suivis et orienter la conduite à tenir avec chacun d'eux : c'est la réunion de synthèse, ciment de la microstructure.

L'objectif du réseau de microstructure est de tendre à l'amélioration de la **qualité** de la **prévention** et du **soin** pour toute personne présentant une ou des pharmacodépendances (addictions).

1.2 La CNRMS : Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures médicales

Après plus de cinq années de recul sur le travail en réseau de microstructures médicales, les différents réseaux régionaux, Alsace et PACA, ont décidé de s'unir en *Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures médicales*. Cette coordination a vu le jour le 13 juin 2006.

La *Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures médicales* s'est donné comme principes généraux :

- de développer la qualité des soins de la médecine de ville et de la médecine rurale,
- de développer la prévention et d'améliorer les soins apportés aux personnes présentant une ou des addictions, par une approche sanitaire plurifocale adjoignant auprès du patient, en plus de celle du médecin généraliste, celle d'un psychologue, d'un travailleur social, et celle du pharmacien d'officine,
- de solliciter l'expertise de l'hôpital en vue de la formation des médecins généralistes, de développer leur participation à des enquêtes épidémiologiques ciblées sur le suivi des pathologies rencontrées, de l'initialisation des traitements requis dans le cadre de consultations « experts ». La compétence expert est requise tant dans le domaine des addictions que celui des comorbidités liées à ces pratiques (VHB, VHC, VIH, troubles psychiatriques) ainsi que dans le suivi des grossesses et la préparation à la maternité,
- d'harmoniser la recherche clinique et pharmacologique en permettant à chaque réseau de se doter d'instruments communs d'évaluation des données recueillies sur le plan médical, psychologique et social,
- d'entreprendre la publication de ses résultats.

La *Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures médicales* s'est donné comme objectifs généraux :

- La baisse de la mortalité et de la morbidité des usagers de drogues infectés par le VHB, VHC et le VIH en améliorant leur accès à la prévention et aux soins. Elle le fera par :
 - o l'extension des réseaux de microstructures,
 - o la formation des acteurs de soins des microstructures,
 - o la communication des données cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques.

- L'amélioration de la qualité de la prise en charge sanitaire de ces patients :
 - o en utilisant l'approche sanitaire plurifocale de la microstructure qui joint, auprès du patient, le médecin généraliste, le psychologue, le travailleur social et le pharmacien d'officine,
 - o en sollicitant, dans ce cadre, l'expertise hépatologique et psychiatrique de l'hôpital auprès des médecins de microstructures. Elle favorisera l'initialisation des traitements requis dans le cadre de consultations expert menées avec l'hépatologue dans le domaine des comorbidités liées à ces pratiques (HVB, HBC),
 - o en développant la formation des équipes de microstructures par le recours à l'expert dans le cadre de consultations régulières,
 - o en évaluant l'action sanitaire menée contre les hépatites C et B dans les différents réseaux de microstructures existant sur le plan national, en permettant à chaque réseau de se doter d'instruments communs d'évaluation des données recueillies sur le plan médical, psychologique et social.

Enfin, la *Coordination Nationale des Réseaux de MicroStructures médicales* a pour objet :

- de promouvoir le concept de microstructure,
- d'aider à la création de réseaux de microstructures,
- d'assurer la circulation des informations nécessaires à leur développement,
- de coordonner des actions communes à toutes les associations adhérentes,
- de faciliter et de mettre en œuvre la recherche clinique, épidémiologique et thérapeutique en matière d'addictions et de pathologies associées, notamment les hépatites et le VIH,
- de promouvoir et d'étudier les conditions d'application du concept à d'autres pathologies.

1.3 Protocole de l'étude Hépatite B 2010-2012 de la CNRMS

1.3.1 Contexte

Origine

Fort de ces résultats concernant le dépistage et le traitement de l'hépatite C¹, la CNRMS a décidé - dans le cadre du Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009- 2012) visant à améliorer la couverture vaccinale des enfants et des adolescents, ainsi que celle des personnes à risque, dont les usagers de drogue – d'entreprendre la formation des professionnels de santé exerçant dans les réseaux de microstructures médicales pour améliorer la couverture vaccinale contre le VHB chez les usagers d'opiacés des réseaux de microstructures. En effet, des études récentes menées conjointement entre l'INPES et l'INVS² montrent que la population française, et notamment les jeunes, ne voient pas d'inconvénient à se faire vacciner contre le VHB. Le frein majeur vient de la part des praticiens qui ne savent plus comment parler de cette vaccination à leurs patients, ceci malgré le calendrier vaccinal obligatoire en vigueur en France.

L'hépatite B

Le terme hépatite désigne une inflammation du foie, dont l'origine est, le plus souvent, une infection par l'un des cinq virus de l'hépatite : A, B, C, D et E. Au niveau mondial, les hépatites sont la cause d'un million de morts par an, et aujourd'hui, 1 personne sur 12 est porteuse du VHB et/ou du VHC.

La contagion par le virus de l'hépatite B (VHB) est très forte, supérieure à celle du VIH. On compte 380 millions de porteurs chroniques du VHB (6 % de la population mondiale). L'hépatite B est une maladie potentiellement grave en raison du passage à la chronicité, dans 5 à 10% des cas, avec des risques d'évolution vers une cirrhose et un cancer du foie. Sa transmission se fait par voie sexuelle, sanguine ou materno-fœtale. L'infection initiale par le VHB est le plus souvent asymptomatique mais peut évoluer, dans environ 0.1 % à 1 %

¹ Di Nino F., Jean-Louis Imbs, George-Henri Melenotte, le réseau RMS Alsace, Michel Doffoël, Impact des microstructures médicales sur le dépistage et le traitement des hépatites C chez les usagers de drogues. *BEH* : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), BEH n° 37, 6 octobre 2009.

² Gautier A. *et al.* Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux. Enquête NICOLLE 2006, INVS/INPES.

des formes aiguës, vers une hépatite fulminante (forme grave et mortelle de la maladie en l'absence de greffe du foie).

En France, bien que l'OMS ait pronostiqué une éradication du VHB pour le début du 21^{ème} siècle, il reste la 2^{ème} cause de cancer après le tabac, et ce, alors que l'hépatite B peut être prévenue par la vaccination.

Denis F. (Hépatologie, 7-015-B32) a estimé que 280 000 personnes sont porteurs chroniques de l'antigène HBs, et qu'il y a au moins 20 000 nouvelles infections par an. A ce jour, Pequinot F. *et al.* (BEH n°27, juillet 2008) estime que 1500 décès annuels sont associés au VHB, dont 1300 directement imputables au VHB (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

La France, comme la plupart des pays occidentaux, a une faible prévalence de l'antigène HBs, puisqu'elle est estimée à 0.65 %. Pourtant, on observe entre 2001 et 2004, une baisse de 30 % de la couverture vaccinale (Antona D *et al.*, BEH n°51-52, décembre 2007).

En effet, c'est après le scandale du sang contaminé et au début de l'affaire « de la vache folle » qu'en octobre 1998, le Ministre de la Santé français a décidé d'arrêter la campagne de vaccination obligatoire contre le VHB dans les collèges français. La population française suspectait alors le développement d'effets indésirables de la vaccination, et notamment le risque de développer une sclérose en plaque (SEP).

Depuis, plus de 10 études ont été menées (p.e. : Sadivbucj AD *et al.* The Lancet 2000 ; 355: 549-50. Mikaeloff Y. *et al.* Brain 2007 ; 130 (Pt4) : 1105-10. Mikaeloff Y *et al.* Arch Pediatr Adolesc Med Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82), et aucune n'a fait émerger de relation de cause à effet entre la vaccination et la SEP, d'autant que, dans d'autres pays européens tels que l'Italie, où près de 100 % des nourrissons sont vaccinés contre le VHB, aucun problème n'est apparu.

1.3.2 Enfin une campagne pour la vaccination contre l'hépatite B !

Une revue récente (NEJM 2009, 360 : 1981-8) souligne l'insuffisance de l'information par les professionnels de santé et les autorités de santé pour expliquer les refus de vaccination. La vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB), en panne dans notre pays, en est l'exemple. En 2004, la couverture vaccinale des nourrissons y était inférieure à 30 % et dépassait de peu 40 % chez les adolescents. Aujourd'hui, si la couverture vaccinale contre l'hépatite B a augmenté de façon significative chez le nourrisson depuis le remboursement du vaccin hexavalent, elle reste faible dans tous les groupes à risque (<30%).

Pourtant, le risque que représente le VHB, en termes de décès, n'est pas perçu par le public, et sans doute par de nombreux médecins, car il s'exprime tardivement, après 10 ou 20 ans de chronicité, par des cirrhoses et/ou des hépatocarcinomes. Le passage à l'hépatite chronique est d'autant plus fréquent que l'infection aiguë est contractée jeune : 100 % chez les nouveau-nés, 27 % chez les moins de 16 ans, 8 % en moyenne générale.

La majorité des personnes interrogées dans une enquête (BEH, 20-21, p 212) serait favorable à la vaccination contre le VHB, mais les médecins ne la perçoivent pas comme un enjeu de santé publique, et craignent un risque de sclérose en plaque pourtant non démontré. Cette rumeur, limitée à l'Hexagone, s'est trouvée renforcée par le sentiment d'absence de prise de position officielle ainsi que par les commentaires des médias.

Le plus récent exemple en est la présentation par la presse grand public d'une étude de cas-témoins, remarquablement bien conçue et portant sur le risque de démyélinisation après une vaccination contre le VHB chez des enfants. L'analyse du critère principal confirme le résultat de 2 études antérieures : chez l'enfant, il n'y a pas d'association entre la survenue d'une démyélinisation centrale et une vaccination faite dans les 3 ans précédents (OR = 0.74, IC 95 % :0.54-1.02). Dans les médias, ce n'est pas ce résultat qui a été repris, mais celui d'une analyse en sous-groupe méthodologiquement invalide, suggérant que l'un des vaccins contre le VHB augmenterait l'incidence d'une SEP. Ainsi, Le Monde du 25 septembre 2008 titrait à propos de cette étude « l'un des vaccins contre l'hépatite B pourrait augmenter le risque de sclérose en plaque ».

Il faut que la campagne actuelle et le Plan national de lutte contre les hépatites B et C (2009-2012) parviennent à améliorer la couverture des enfants et des adolescents, ainsi que celle des personnes à risque, dont les usagers de drogue. Ceux qui n'ont pas été vaccinés depuis 1998 vont arriver à la tranche d'âge des 20-30 ans, à risque majeur de contamination par voie sexuelle. Sinon, c'est à une nouvelle recrudescence des cirrhoses virales et des hépatocarcinomes qu'il faudra faire face.

Ainsi, il paraît important de saisir l'opportunité du Plan triennal hépatite publié début 2009 pour :

- relancer le processus de vaccination, d'autant que les premiers enfants non vaccinés suite à l'arrêt de la vaccination en 1998, ont aujourd'hui 20 ans et sont en pleine période de risque de contamination par le VHB.

- généraliser le dépistage du VHB au sein des populations à risque : usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI). Actuellement moins de 30 % des porteurs du VHB sont dépistés.
- améliorer l'accès aux traitements de cette maladie qui deviennent de plus en plus efficaces. Actuellement, moins de 16 % des malades sont traités en France, alors que les patients atteints du virus de l'hépatite B peuvent contrôler la multiplication virale par les antiviraux. sous condition de bien observer leur traitement.

Par exemple, le Tenofovir est efficace et bien toléré à long terme avec

- une réponse virologique complète de 82 %,
- une séroconversion importante
 - antigène Hbe 19 %,
 - et antigène Hbs 3 %
- aucune apparition de résistance.

Avec les analogues nucléotidiques, Marcellin P. précise même qu'avec un Ag HBS<1000 UI, le taux de séroconversion peut atteindre 62 % vs 21 % si l'Ag HBS>1000 UI. Ceci, avec évidemment des modulations en fonction du génotype viral (A, B, C ou D).

1.3.3 Projet de la CNRMS

Pour atteindre ses objectifs, la CNRMS se propose d'effectuer une « action VHB » qui se déroulera en 3 temps, comprenant 2 recueils de données, entourant un cycle de formation, associant les deux réseaux régionaux constituant la CNRMS :

- 1^{er} temps : Analyse rétrospective des items VHB issus des fiches sanitaires médicales des réseaux RMS Alsace et Canebière, recueillis en 2008-2009 (compilation) ;
- 2^{ème} temps : Formation des professionnels des réseaux ;
- 3^{ème} temps : visant à appréhender l'impact de la formation des professionnels sur la couverture vaccinale contre le VHB des patients.

1.3.3.1 Synopsis

Objectif principal

Evaluer l'effet d'une formation des professionnels de santé exerçant dans les réseaux de microstructures sur la couverture vaccinale contre le VHB chez les usagers d'opiacés.

Critère de jugement principal

Nombre d'usagers vaccinés (3 injections) contre le VHB avant et après la formation des professionnels de santé.

Echantillons comparés

Paramètres mesurés en 2008/2009 comparés aux mêmes paramètres mesurés en 2010/2011.

Stricto sensu, il faudrait comparer 2 échantillons indépendants, ne se distinguant que par la date antérieure ou postérieure à la formation. Ceci pourrait se passer en prenant un premier échantillon (antérieur) d'usagers pris en traitement par le réseau dans les 2 ans précédents la formation, pour le comparer à un deuxième échantillon (postérieur) constitué d'usagers pris en traitement en 2010/2011. Cette démarche limite les effectifs comparés.

Une autre démarche serait de comparer la couverture vaccinale de l'ensemble des usagers suivis jusqu'en 2009, à ces mêmes usagers en 2010/2011 auxquels se seraient ajoutés de nouveaux usagers pris en traitement depuis 2009. Cette démarche ne serait possible que s'il est démontré que la couverture vaccinale mesurée après la formation est identique chez les « nouveaux » usagers (pris en charge depuis 2009) et chez les « anciens » usagers (pris en charge jusqu'en 2009).

1.3.3.2 Protocole

L'étude se déroule en 3 temps, comportant 2 recueils de données, entourant un cycle de formation.

A) 1^{er} temps

Analyse des données médico-biologiques

Analyse rétrospective des items VHB, sur les données issues des fiches sanitaires médicales des réseaux *RMS Alsace* et *Canebière*, recueillis en 2008-2009 (compilation).

1) Critère de jugement principal

Nombre de vaccinations complètes, soit 3 injections ; la première étant le T0, puis à 1 mois et enfin à 6 mois.

2) Echantillon patients des réseaux

Echantillonnage / critère d'inclusion

Les populations interrogées dans cet échantillon sont les patients inscrits aux réseaux de microstructures, d'une part d'Alsace, d'autre part de la région PACA.

La population adhérente aux réseaux des microstructures est définie de la manière suivante : « Personnes présentant des conduites addictives : pharmacodépendances aux substances illicites (opiacés, cocaïne, ...), aux benzodiazépines, au tabac, à l'alcool, au cannabis et à toute autre addiction induite ou non par une substance, légale ou non. » (Guide des procédures du réseau : « *RMS comment ça marche* »).

Sans oublier les impératifs de recrutement de l'échantillon, il apparaît sensé dans le cadre de cette évaluation de se limiter aux patients usagers ou ex usagers d'opiacés (UD), quelle que soit la voie d'administration. Ils représentent la population la plus à risque au regard de la contamination par le VHB.

Les usagers ou ex usagers mineurs au moment de l'enquête seront exclus.

3) Données recueillies

- Le pourcentage de patients vaccinés au sein des réseaux qui constituent la *CNRMS* (nombre de vaccinations complètes, l'âge de la vaccination) ;
- Parmi les patients vaccinés, le pourcentage de patients présentant une positivité des anticorps anti Hbs : titration < ou > à 10, c'est ce qui permet de discriminer les patients non répondeurs ou mal vaccinés des patients protégés ;
- Le pourcentage de patients présentant un antigène Hbs positif, permettant d'appréhender le nombre de porteurs chroniques.

B) 2^{ème} temps

a) Création d'une fiche d'information

Création d'une fiche synthétique d'information (1 page) pour les professionnels des réseaux avec un argumentaire scientifique présentant :

- Données statistiques et études
- Prises de position officielles, y compris des sociétés savantes, rappel calendrier vaccinal ...
- Comparaison avec d'autres pays européens (en Italie, près de 100 % des nourrissons vaccinés contre le VHB...).

b) Modification de la fiche sanitaire médicale

Ajouter les items nécessaires au second volet de l'étude médico-biologique, tels que :

- ALAT
- les données relatives à Hbe (Ag HBe, Ac anti Hbe)
- Evaluation de la fibrose hépatique
- l'origine des populations
- Autre cas d'hépatites dans la famille

c) Formation

1) Déroulement

a) Protocole

Réalisation de formations des équipes soignantes des microstructures (médecins, psychologues et travailleurs sociaux) autour du VHB dans tous les réseaux de la CNRMS, avec distribution à la fin de la plaquette précédemment réalisée.

Les formations assurées par des hépatologues et d'autres spécialistes, d'une durée total de 2 à 3 heures, pourront être répétées pour répondre au mieux au problème d'emploi du temps de ce type de professionnels, dans le but de favoriser la présence d'un maximum d'entre eux.

Afin de limiter les biais liés à chaque formateur, et pour assurer un discours homogène entre les différents réseaux, le même support de formation sera utilisé par tous les formateurs. Celui-ci sera créer par le Professeur Doffoël, en collaboration avec le Professeur Imbs. Avant la formation , les équipes soignantes recevront un questionnaire composé de 6 à 10 questions pour déterminer leur niveau de connaissance sur le VHB.

La fin de ces formations est le point de départ de la phase 3.

b) Agenda

Les formations auront lieu au second trimestre 2010, et au plus tard se termineront fin juin 2010.

C) 3^{ème} temps

a) Données médico-biologiques

Mesure de l'impact de l'action de la *CNRMS* concernant le VHB par la réalisation d'une seconde étude (recueil de données) qui débute le 1^{er} juillet 2010 pour se terminer le 31 décembre 2011.

Analyse des items VHB, sur les données issues des fiches sanitaires médicales des réseaux *RMS Alsace* et *Canebière* recueillies en 2011.

1) Le Critère de jugement principal

Le nombre de vaccinations complètes, soit 3 injections ; la première étant le T0, puis à 1 mois et enfin à 6 mois.

2) Echantillon patient des réseaux

Echantillonnage / critère d'inclusion

Le même protocole qu'au 1^{er} temps de l'étude.

3) Données recueillies

- le pourcentage de patients vaccinés au sein des réseaux qui constituent la *CNRMS* (nombre de vaccinations complètes),
- Parmi les patients vaccinés, le pourcentage de patients présentant une positivité des anticorps anti Hbs : titration < ou > à 10, permettant de discriminer les patients non répondeurs ou mal vaccinés des patients protégés ;
- le pourcentage de patients présentant un antigène Hbs positif, permettant d'appréhender le nombre de porteurs chroniques ;
- le pourcentage de patients présentant une positivité des anticorps anti Hbc ;
- le pourcentage de patients présentant un Hbe sauvage ou muté ;
- le taux des ALAT ;
- et les traitements antiviraux

12 mois après les formations, les équipes soignante recevront de nouveau un questionnaire de 6 à 10 questions, afin d'évaluer l'impact de la formation sur leur connaissance concernant le VHB.