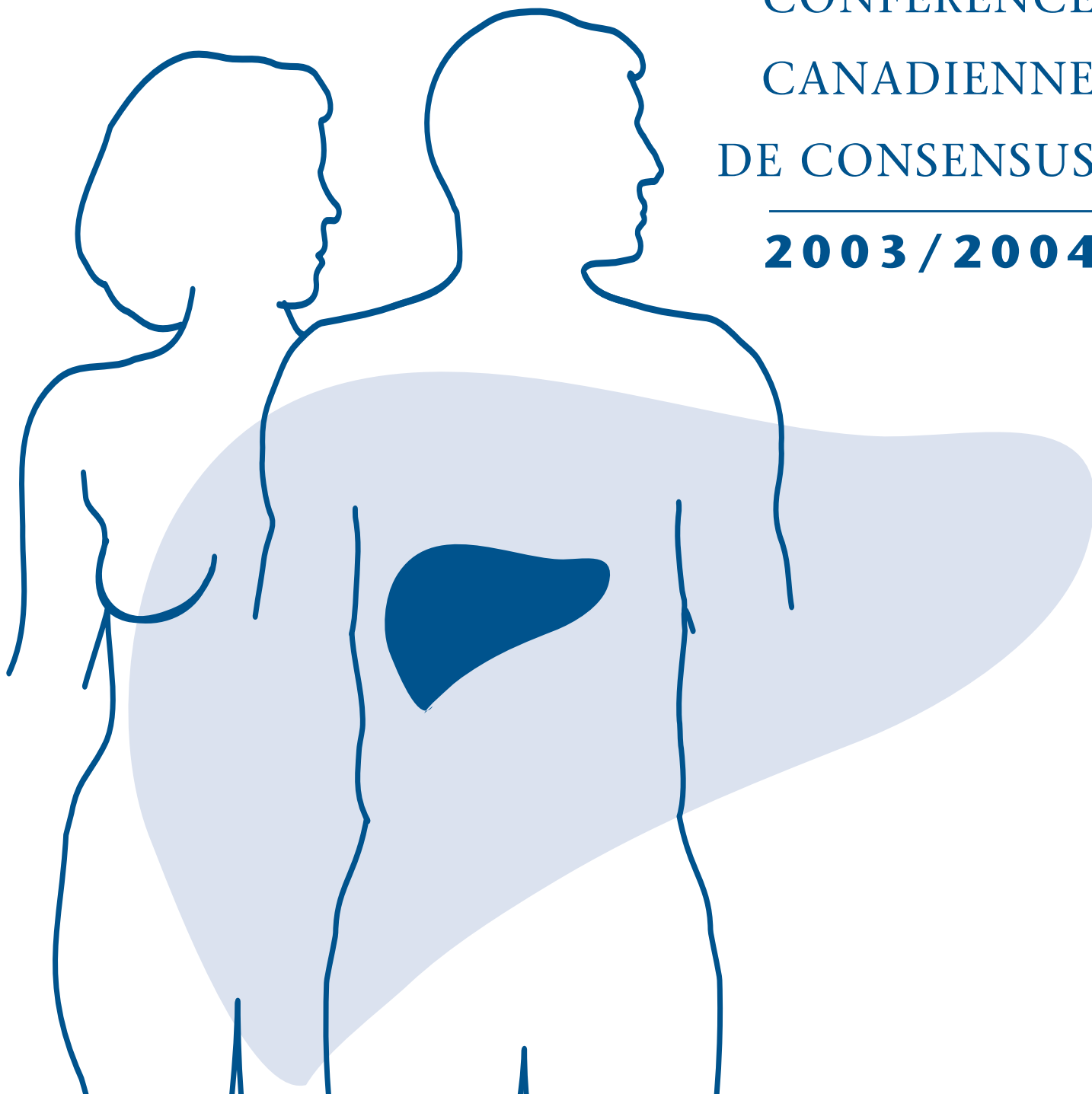


# PRISE EN CHARGE DES HÉPATITES VIRALES :

CONFÉRENCE  
CANADIENNE  
DE CONSENSUS  

---

2003 / 2004



Le financement de cette publication/projet multimédia a été assuré par Santé Canada et Service correctionnel Canada.

Les opinions exprimées dans ces pages n'engagent que les auteurs/chercheurs et ne reflètent pas nécessairement l'avis officiel de Santé Canada ou de Service correctionnel Canada.

Adresse de correspondance :

**Morris Sherman**

Toronto General Hospital  
200 Elizabeth Street  
Toronto (Ontario) M5G 2C4

Tél. : (416) 340-4756

Fax : (416) 591-2107

Courriel : [morris.sherman@uhn.on.ca](mailto:morris.sherman@uhn.on.ca)

© Morris Sherman, M.B., BCH, Ph.D., FRCP(C), Université de Toronto; Vincent Bain, M.D., FRCP(C), Université de l'Alberta; Jean-Pierre Villeneuve, M.D., (CSPQ), Université de Montréal; Robert P. Myers, M.D., FRCP(C), Université de Calgary; Curtis Cooper, M.D., FRCP(C), Université d'Ottawa; Steven Martin, M.D., FRCP(C), Université de Montréal; Catherine Lowe, M.D., FRCP(C), Université Queen's.

Numéro de Cat. : H39-4/39-2004

ISBN : 0-662-68145-2

Numéro de publication : 4409



En collaboration avec :



Association canadienne  
pour l'étude du foie



Association pour la microbiologie  
médicale et l'infectiologie Canada



Canadian Association  
of Hepatology Nurses



Réseau canadien  
de l'hépatite virale



Service correctionnel  
Canada

Correctional Service  
Canada



Santé  
Canada

Health  
Canada



**PRISE EN CHARGE  
DES HÉPATITES VIRALES :**

CONFÉRENCE  
CANADIENNE  
DE CONSENSUS  
2003/2004

Préparé par :

Morris Sherman, M.B., BCH, Ph.D., FRCPC,  
Université de Toronto,

Vincent Bain, M.D., FRCPC, Université de l'Alberta,

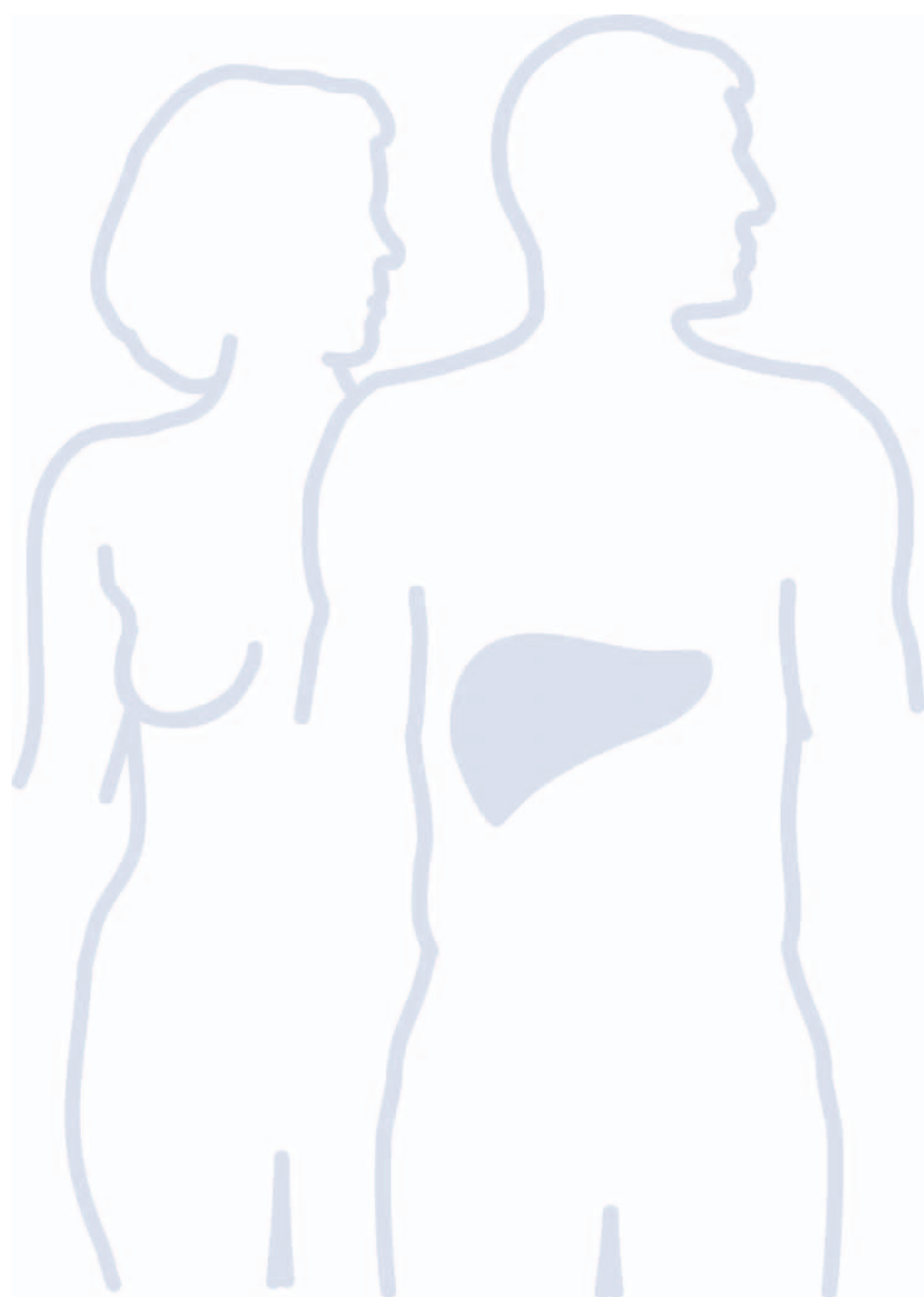
Jean-Pierre Villeneuve, M.D., CSPQ,  
Université de Montréal,

Robert P. Myers, M.D., FRCPC, Université de Calgary,

Curtis Cooper, M.D., FRCPC, Université d'Ottawa,

Steven Martin, M.D., FRCPC, Université de Montréal,

Catherine Lowe, M.D., FRCPC, Université Queen's.



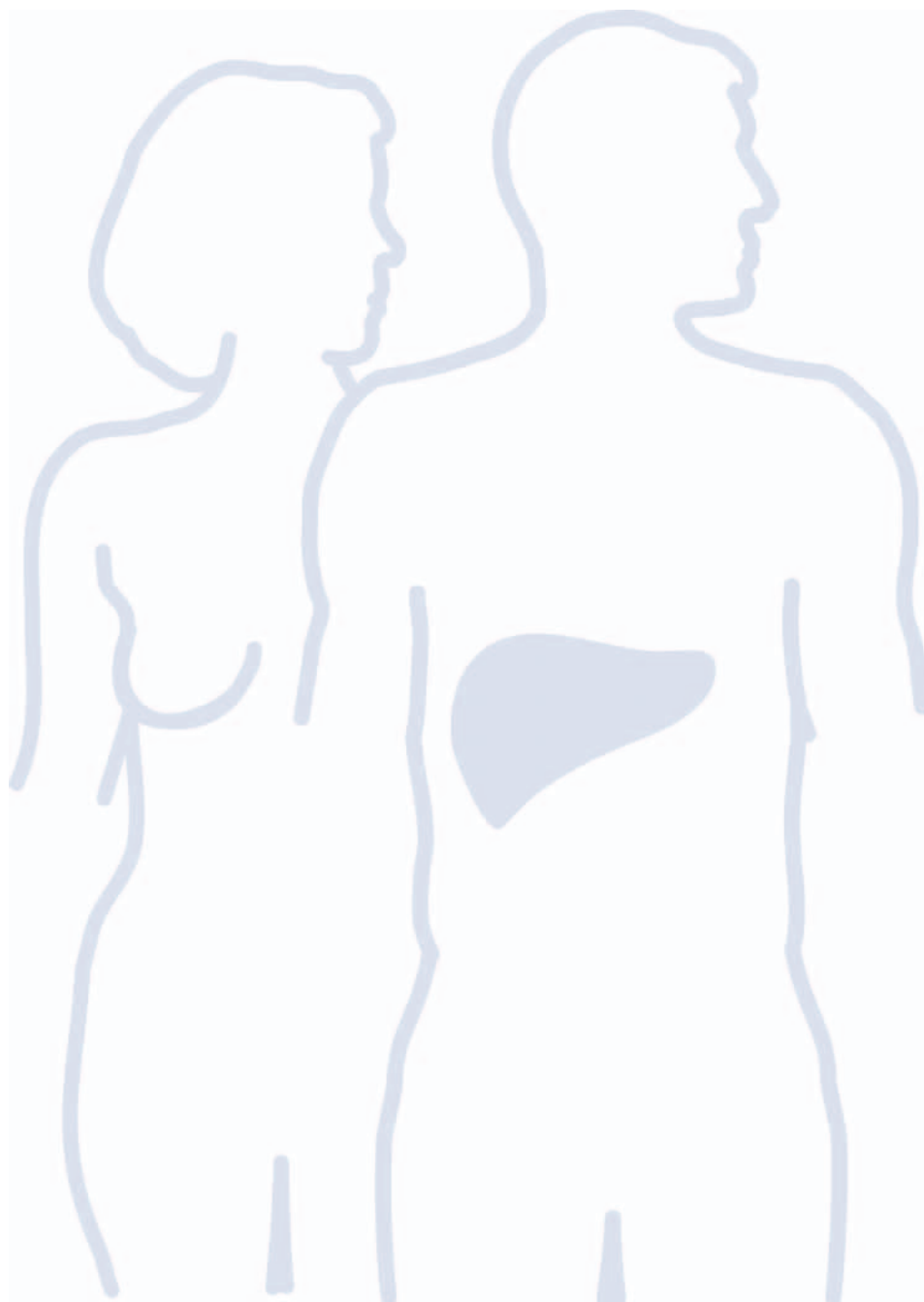
## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>5</b>
<b>Membres du comité organisateur de la conférence</b> .....	<b>6</b>
<b>Programme de la conférence</b> .....	<b>7</b>
<b>Préambule</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>HÉPATITE B</b> .....	<b>13</b>
<b>Prévention de l'infection du virus de l'hépatite B</b> .....	<b>13</b>
<b>Traitement de l'hépatite B chronique</b> .....	<b>13</b>
<i>Examens initiaux</i> .....	<b>13</b>
<i>Hépatite B et carcinome hépatocellulaire</i> .....	<b>13</b>
<b>Quels patients faudrait-il traiter?</b> .....	<b>13</b>
<b>Comment évaluer la réponse au traitement?</b> .....	<b>14</b>
<b>Quel traitement administrer?</b> .....	<b>14</b>
<i>Interféron chez les patients positifs pour l'AgHBe</i> .....	<b>14</b>
<i>Interféron chez les patients négatifs pour l'AgHBe</i> .....	<b>14</b>
<i>Lamivudine chez les patients positifs pour l'AgHBe</i> .....	<b>14</b>
<i>Lamivudine chez les patients négatifs pour l'AgHBe</i> .....	<b>15</b>
<i>Adéfovir dipivoxil</i> .....	<b>15</b>
<i>PEG-interféron</i> .....	<b>15</b>
<b>Situations particulières</b> .....	<b>15</b>
<i>Hépatite B chez l'enfant</i> .....	<b>15</b>
<i>Femmes enceintes</i> .....	<b>16</b>
<i>Cirrhose décompensée</i> .....	<b>16</b>
<i>Co-infection VHB-VHC</i> .....	<b>16</b>
<i>Candidats à une transplantation rénale</i> .....	<b>16</b>
<i>Chimiothérapie et greffe de moelle osseuse</i> .....	<b>16</b>
<i>Co-infection VIH-VHB</i> .....	<b>17</b>

<b>HÉPATITE C .....</b>	<b>19</b>
<b>Examens initiaux .....</b>	<b>19</b>
<b>Choix des patients pour le traitement antiviral.....</b>	<b>19</b>
<b>Traitement médicamenteux .....</b>	<b>20</b>
<i>Réponse virologique précoce (RVP).....</i>	<i>20</i>
<b>Évaluation et surveillance pendant le traitement .....</b>	<b>21</b>
<b>Situations particulières .....</b>	<b>21</b>
<i>Taux d'ALAT normal .....</i>	<i>21</i>
<i>Cytopénie.....</i>	<i>21</i>
<i>Hépatite C aiguë .....</i>	<i>21</i>
<i>Cirrhose .....</i>	<i>22</i>
<i>Manifestations extrahépatiques de l'hépatite C.....</i>	<i>22</i>
<i>Re-traitement des patients .....</i>	<i>22</i>
<i>Insuffisance rénale et transplantation rénale .....</i>	<i>23</i>
<i>Enfants porteurs d'une hépatite C chronique.....</i>	<i>23</i>
<i>Co-infection VIH-VHC.....</i>	<i>23</i>
<i>Dépistage et investigations .....</i>	<i>23</i>
<i>Milieu thérapeutique .....</i>	<i>24</i>
<i>Traitement médicamenteux de l'hépatite C .....</i>	<i>24</i>
<i>Utilisation d'antirétroviraux .....</i>	<i>24</i>
<i>Quel traitement administrer en première intention? .....</i>	<i>24</i>
<i>Traitement adjuvant.....</i>	<i>25</i>
<i>Transplantation .....</i>	<i>25</i>
<i>Vaccination .....</i>	<i>25</i>
<b>Conclusions .....</b>	<b>25</b>
<b>Addenda .....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>26</b>
<b>Tableaux .....</b>	<b>34</b>
<i>Tableau 1. Système de classification des recommandations et des lignes directrices de pratique clinique .....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 2. Contre-indications au traitement antiviral .....</i>	<i>35</i>

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les Drs David Wong, Steve Shafran et Marina Klein, qui leur ont fourni les renseignements les plus récents possible sur l'efficacité des traitements anti-VHC pour les patients co-infectés par le VIH, après la conférence et dès que ces informations ont été portées à leur connaissance.



## Membres du comité organisateur de la conférence

### **Association canadienne pour l'étude du foie**

D<sup>re</sup> Winnie Wong  
D<sup>r</sup> Vince Bain  
D<sup>r</sup> Marc Deschênes  
D<sup>r</sup> Sam Lee

### **Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada**

D<sup>r</sup> Stephen Shafran

### **Réseau canadien de l'hépatite virale**

D<sup>r</sup> Morris Sherman  
Warren Hill, Ph.D.

### **British Columbia Centre for Disease Control**

D<sup>r</sup> Mel Krajden

### **Canadian Association of Hepatology Nurses**

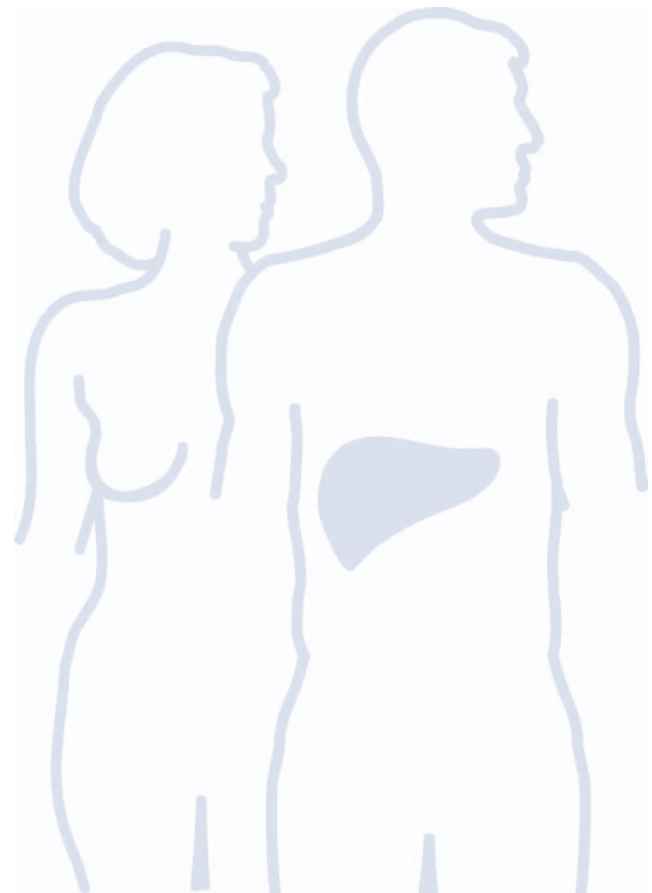
Vera Simon

### **Service correctionnel Canada**

D<sup>re</sup> Françoise Bouchard  
Josephine Muxlow

### **Santé Canada**

D<sup>r</sup> Tom Wong  
Gregory Zaneiwski  
Tracey Donaldson  
Cathy Sevigny  
Annie J. Lacoursière





## Programme de la conférence

### Prise en charge de l'hépatite B – Présidente : D<sup>re</sup> Winnie Wong

<b>D<sup>r</sup> Cameron Ghent</b>	Résumé des recommandations de la conférence de consensus de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL)
<b>D<sup>re</sup> Linda Scully</b>	Lamivudine ou interféron?
<b>D<sup>r</sup> Kevork Peltekian</b>	Adéfovir et autres antiviraux
<b>D<sup>r</sup> Steven Wong</b>	Apport du PEG-interféron dans le traitement de l'hépatite B chronique
<b>D<sup>re</sup> Karen Doucette</b>	Co-infection par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C et virus de l'hépatite B chez les sujets immunocompromis

### Traitement de l'hépatite C – Président : D<sup>r</sup> Stephen Shafran

<b>D<sup>r</sup> Dennis Kunimoto</b>	Résumé des recommandations des National Institutes of Health (NIH)
<b>D<sup>r</sup> Paul Marotta</b>	Traitement optimal pour les génotypes 2 et 3
<b>D<sup>r</sup> Kelly Kaita</b>	Prise en charge des patients avec ALAT normales
<b>D<sup>r</sup> Kurt Williams</b>	Réduction des doses et administration d'un traitement d'appoint
<b>D<sup>re</sup> Jenny Heathcote</b>	Comparaison entre les deux types de PEG-interféron

### Questions controversées et problèmes associés à la prise en charge – Président : D<sup>r</sup> Marc Deschênes

<b>D<sup>r</sup> David Wong</b>	Traitement de la co-infection par le virus de l'hépatite C et le VIH : temps optimale pour début du traitement, indications et contre-indications
<b>D<sup>r</sup> Marina Klein</b>	Traitement de la co-infection VIH/VHC : résultats des traitements et interactions médicamenteuses
<b>D<sup>r</sup> Sam Lee</b>	Reprise du traitement : patients qui rechutent, patients non-répondeurs et traitement d'entretien
<b>D<sup>r</sup> Mark Swain</b>	Traitement des patients ayant des « contre-indications relatives »
<b>D<sup>r</sup> Andrew Mason</b>	Prise en charge des manifestations extrahépatiques

<b>D<sup>r</sup> Pierre Lauzon</b>	Traitement chez les utilisateurs actifs de drogues par injection (UDI) et dépendances
<b>D<sup>r</sup> Steve Martin</b>	Traitement en pédiatrie
<b>D<sup>re</sup> Jenny Heathcote</b>	Traitement des patients cirrhotiques

### **Contexte thérapeutique et soutien des cliniciens – Président : D<sup>r</sup> Mel Krajden**

<b>D<sup>r</sup> Bernard Willems</b>	Protocole de suivi des patients traités (algorithme des soins cliniques et des tests diagnostiques)
<b>D<sup>r</sup> Eric Yoshida</b>	Protocoles de surveillance des groupes « observation et attente » (algorithme des soins cliniques et des tests diagnostiques)
<b>D<sup>r</sup> Mel Krajden</b>	Suivi des résultats des patients et des événements indésirables – Critères d'une base de données (Réseau canadien de l'hépatite virale)
<b>Geri Hirsch</b>	Moyens d'éducation efficaces pour les médecins, les professionnels de la santé, le public et les patients Moyens disponibles Moyens nécessaires
<b>Katherine Dinner et Cathy Sevigny</b>	Lacunes du counselling en matière de prévention, orientations et initiatives futures

## Préambule

À l'heure actuelle au Canada, on estime que 250 000 personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) et qu'un nombre probablement équivalent est infecté par le virus de l'hépatite B. La population infectée par le VHC est hétérogène et se compose de sujets infectés par la transfusion de produits sanguins, par l'utilisation d'équipement contaminé à l'usage de drogues par injection, et par du matériel médical non stérilisé dans des pays étrangers. Une proportion importante de ces cas se retrouve dans les populations vulnérables, notamment chez les personnes à faible revenu et celles qui vivent dans des conditions de logement précaires. On s'attend à ce que 60 % à 70 % des nouveaux cas résultent de la consommation de drogues et à ce que 10 % à 20 % d'entre eux soient co-infectés par le VIH et d'autres virus. Au Canada, l'hépatite B est par contre une maladie qui concerne principalement les populations d'immigrants. Soixante-dix pour cent, en effet, des personnes infectées sont nées à l'étranger.

La complexité de la prise en charge des hépatites virales dans certains sous-groupes de patients, et notamment dans les populations vulnérables comme les populations autochtones, les jeunes de la rue et la population carcérale ainsi que les immigrants, est aujourd'hui envisagée sous un angle entièrement nouveau. On sait d'ores et déjà que le nombre disproportionné de nouvelles infections auxquelles il faut s'attendre dans ces populations nécessite une attention particulière pour que des soins adéquats leur soient prodigués. C'est particulièrement vrai des patients dont les soins de santé sont de compétence fédérale, comme les populations autochtones et la population carcérale du système correctionnel fédéral.

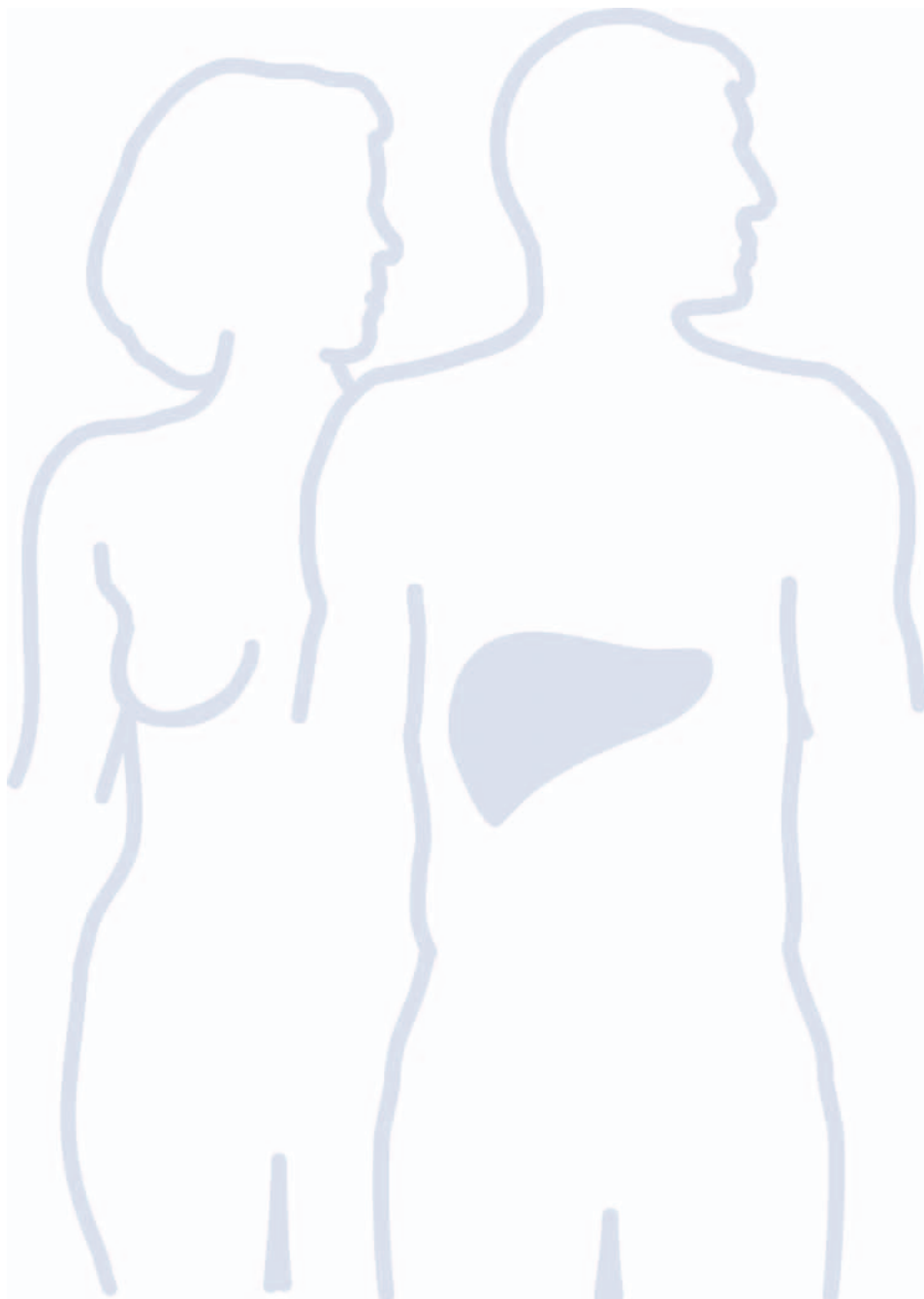
En plus de fournir des renseignements thérapeutiques à jour aux professionnels de la santé, cette conférence de consensus a également permis d'identifier les lacunes de la prise en charge globale des hépatites virales au Canada et de tracer les contours des futures orientations stratégiques en la matière. La prise en charge efficace des patients lors du dépistage, du counselling ou du traitement nécessite le déploiement d'un partenariat aussi large que possible. Le traitement médical est un volet important de la prise en charge des hépatites virales, mais ne représente qu'une fraction d'une approche qui doit être plus globale. Pour optimiser les chances de succès et réduire au minimum les conséquences à long terme de la maladie, il importe de tenir compte des déterminants fondamentaux de la santé. La prise en charge des patients porteurs d'une hépatite virale nécessite, outre l'administration de médicaments, qu'on leur fournisse de l'aide en ce qui concerne les

problèmes d'alcool et d'autres dépendances, l'alimentation et la perte de poids et, dans certains cas, qu'on améliore l'accès à une nutrition et à des conditions de logement adéquates. Ces facteurs confrontent les patients à plusieurs milieux thérapeutiques possibles et à diverses questions en matière de soutien. Le modèle de prestation de services est important pour certaines populations et peut avoir une influence déterminante sur leur état de santé et les résultats du traitement.

Le traitement, notamment celui qui concerne l'hépatite C, mobilise une main-d'œuvre importante. Cela limite le nombre de patients qu'un médecin peut suivre. La prestation de soins infirmiers spécialisés permettra à un nombre plus important de patients d'être traités. Pour cela, il importe de concevoir des programmes de formation efficaces pour les infirmières et les médecins, afin que les dispensateurs de soins de première ligne disposent des connaissances fondamentales nécessaires et comprennent l'éventail complet des enjeux liés à la prise en charge.

En plus de s'intéresser à la question des soins, la conférence a également souligné l'importance de surveiller les résultats des programmes de soins et de prévention. Il importe de mettre sur pied une base de données nationale pour suivre les recherches sur la prévention et les soins des hépatites, notamment sur les facteurs sociaux et comportementaux qui influent sur les comportements à risque. Une telle base de données pourrait guider l'élaboration de lignes directrices complètes et de modèles novateurs de prestation de services. L'analyse des données pourrait être utilisée pour définir les programmes et le soutien dont les patients infectés ont besoin, pour orienter les pratiques exemplaires en matière de soins et de prévention et pour déterminer le rapport coût-efficacité des traitements.

Il importe également d'entreprendre des recherches sociales et comportementales ciblées pour déterminer les stratégies les plus efficaces de prévention des comportements à risque. Il faut donc disposer de pratiques exemplaires en matière de prévention primaire et secondaire et de modèles de soins pour l'autogestion des maladies chroniques. Lors de l'élaboration de ces modèles, il convient d'inviter les populations diversifiées et vulnérables touchées par l'hépatite à définir leurs besoins en matière de soins de santé, de la prévention au traitement, en passant par les soins.



## Introduction

La prise en charge des hépatites virales a connu une évolution très rapide ces derniers temps. Plusieurs nouveaux médicaments ont été mis sur le marché, de même que de nouveaux tests pour mesurer la charge virale. De plus, on dispose à présent de nouvelles informations concernant l'histoire naturelle des maladies causées par les virus de l'hépatite et la réponse au traitement.

Depuis l'introduction de l'interféron- $\alpha$  pour le traitement de l'hépatite virale chronique, l'Association canadienne pour l'étude du foie a parrainé une série de conférences à l'occasion desquelles divers spécialistes ont examiné les publications consacrées à ce sujet et proposé des lignes directrices de pratique clinique pour la prise en charge des hépatites virales chroniques. Ces lignes directrices ont été publiées dans le *Canadian Journal of Gastroenterology* (1, 2) et le *Canadian Journal of Infectious Diseases*, ainsi que sur différents sites Web. La conférence dont il est question dans ces pages a été organisée conjointement par l'Association canadienne pour l'étude du foie, l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada, le Service correctionnel Canada, la Canadian Association of Hepatology Nurses, le Réseau canadien de l'hépatite virale, la Division des infections acquises dans la collectivité, ainsi que la Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de Santé Canada. Le financement a été fourni par Santé Canada et le Service correctionnel Canada. La conférence s'est déroulée du 7 au 9 novembre 2003 à Ottawa (Ontario). Les conférenciers invités ont examiné les publications sur la question et, en l'absence de publications, présenté des opinions d'experts. Un comité s'est chargé de la première ébauche des recommandations, qu'il a présentée à différents intervenants parmi lesquels figuraient des spécialistes dans le domaine, des médecins de première ligne, des patients infectés par le virus de l'hépatite C et des groupes d'intervention, des ministères provinciaux et territoriaux de la Santé et des associations professionnelles. Des médecins rattachés à l'industrie pharmaceutique et des représentants pharmaceutiques ont également été invités à titre d'observateurs. Ce comité a entendu les commentaires des participants, puis a révisé ses recommandations en vue de leur publication. Le présent document fournit différents niveaux de preuves à l'appui des énoncés et recommandations formulés, conformément aux normes de qualité de l'Infectious Diseases Society of America (tableau 1) (3). Ces niveaux de preuves sont précisés entre parenthèses en fin de phrase.

La prise en charge des hépatites virales évolue rapidement, et les changements doivent être intégrés rapidement à la

pratique. Par conséquent, un nombre important d'études auxquelles il est fait allusion dans ce document n'ont pour l'heure été publiées que sous forme de résumé. Dans tous les cas, les données correspondantes ont été présentées dans le cadre de congrès internationaux, et les conclusions de ces résumés sont généralement réputées valides.

Cette conférence de consensus n'avait pas pour but de donner un aperçu exhaustif de toutes les questions entrant dans la prise en charge des hépatites virales. Son intention générale était d'évoquer certains des changements qui sont intervenus dans la prise en charge et le traitement médical des hépatites B et C chroniques, là où les changements intervenus depuis la dernière conférence de consensus avaient été importants. En plus de fournir des renseignements à jour sur les traitements aux professionnels de la santé, cette conférence de consensus a également donné l'occasion d'identifier les lacunes de la prise en charge globale des hépatites virales au Canada et de tracer les contours des futures orientations stratégiques nationales en la matière (voir le préambule).

Après la publication des actes de la dernière conférence de consensus, certains régimes provinciaux/territoriaux ont adopté les lignes directrices dans le but de définir les catégories de patients admissibles au remboursement des médicaments qui leur étaient prescrits. Ces lignes directrices ont également été utilisées pour définir les catégories de patients et les formes de traitement qui seraient exclues du remboursement. Il est donc devenu extrêmement difficile d'obtenir le remboursement des médicaments antiviraux, dès lors que le patient ne réunissait pas les critères des lignes directrices, et d'obtenir parallèlement le remboursement des traitements par facteur de croissance, même dans les cas où ce traitement était approprié. Cette question est particulièrement importante au Canada étant donné que le coût élevé du traitement de l'hépatite est essentiellement à la charge des pouvoirs publics et qu'une partie relativement peu importante est prise en charge par les assureurs privés.

Le présent document a vocation de servir de guide pour le traitement et ne prétend pas proposer une manière unique de traiter les patients. Ni ce document ni aucun autre ne peut décrire le traitement qui convient à chaque patient. Les besoins des patients doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle et le traitement doit être remboursé lorsqu'il est indiqué. En outre, l'utilisation hors étiquette de médicaments pour aider les patients porteurs d'une hépatite virale chronique devrait être autorisée (B)(III). Les pouvoirs publics devraient mettre en place des mécanismes pour autoriser le remboursement des médicaments utilisés hors étiquette lorsque cela est approprié et devraient également fixer des mécanismes

pour s'assurer que les patients recevant des médicaments dont l'utilité n'a pas été établie par des preuves de grande qualité soient traités adéquatement (C)(III). Ces mécanismes pourraient prévoir la création de comités d'experts chargés d'évaluer les demandes individuelles de remboursement qui dépassent les lignes directrices générales.

La prise en charge des patients porteurs d'hépatites virales chroniques mobilise beaucoup de temps et de ressources et ne peut être assurée par des médecins travaillant isolément. On obtient de meilleurs résultats lorsque les patients sont pris en charge par une équipe soignante, comprenant au minimum des médecins et des infirmières. Il est donc fortement recommandé de former des infirmières dans le domaine de la prise en charge des hépatites et d'assurer leur déplacement, à l'image de ce qui se fait pour le diabète, le cancer et les soins palliatifs, et d'apporter le soutien financier nécessaire à la création de cliniques vouées à la prise en charge des hépatites.

Ce document ne précise pas volontairement les groupes particuliers de patients qui devraient être traités ou exclus du traitement. La pondération des avantages du traitement par rapport au taux de réponse escompté et aux effets secondaires significatifs est laissée à l'appréciation du médecin. En conséquence, et contrairement aux documents précédents, ce document n'exclut pas la prise en charge des usagers actifs de drogues par injection. Dans tous les cas, la décision de traiter doit faire l'objet d'une décision individuelle.

## HÉPATITE B

### Prévention de l'infection du virus de l'hépatite B

La vaccination universelle contre le virus de l'hépatite B est un moyen efficace de prévention de la transmission de cette maladie (I)(4, 5). Au Canada, où l'infection chronique par le virus de l'hépatite B concerne essentiellement les populations immigrantes (6), certaines provinces vaccinent les nouveau-nés, alors que d'autres offrent la vaccination aux préadolescents. Puisque l'hépatite B chronique constitue le plus grand réservoir de transmission de la maladie, la vaccination des nouveau-nés pourrait être préférable dans les provinces qui comptent une forte proportion d'immigrants venant de pays où l'hépatite B est hautement endémique. Dans ces populations, la transmission horizontale pendant l'enfance est plus vraisemblable (II)(7, 8).

Chez le nouveau-né, la vaccination contre l'hépatite B et l'administration d'immunoglobuline contre l'hépatite B sont des moyens hautement efficaces de prévention de la transmission (I)(9, 10). En outre, une fois infecté, le risque que le nouveau-né développe une infection chronique est supérieur à 90 % (II)(11, 12). Par conséquent, la détection de l'AgHBs est obligatoire chez la femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse (A)(I). Un certain nombre de données économiques canadiennes indiquent par ailleurs que cette stratégie affiche un rapport coût-efficacité élevé (13).

### Traitement de l'hépatite B chronique

#### Examens initiaux

Les examens initiaux doivent comprendre des tests sérologiques (antigène HBs/anticorps anti-HBs, antigène HBe/anticorps anti-HBe) et des tests permettant de mesurer l'activité de la maladie (ASAT, ALAT), ainsi qu'une évaluation de sa gravité (évaluation clinique, albumine, temps de prothrombine, bilirubine et formule sanguine complète). La réplication virale (par la mesure quantitative de l'ADN du VHB) doit également être déterminée chez les patients qui présentent des signes de maladie active (ALAT élevées) (A)(II). L'histologie hépatique, encore que non obligatoire, est fortement conseillée chez les patients dont la maladie est active (A)(II). Les patients porteurs d'une forme légère de la maladie peuvent ne pas avoir besoin de traitement malgré une réplication virale active.

Tous les porteurs du virus de l'hépatite B devraient être offerts un dépistage d'anticorps anti-VIH. (A)(I). Quoique la prévalence du VIH soit faible dans certaines populations

(par exemple les ressortissants d'Asie du Sud-Est), l'impact d'une monothérapie par lamivudine, adéfovir ou ténofovir chez un patient atteint d'une infection non diagnostiquée par le VIH n'est pas négligeable, en raison du risque que le VIH acquière une résistance aux médicaments. Il importe aussi de rechercher la présence d'anticorps anti-VHC, puisqu'une co-infection VHB-VHC peut influencer sur le choix du traitement (A)(I)(14).

Le vaccin contre l'hépatite A est recommandé chez les patients porteurs d'une hépatite B chronique (B)(II)(15, 16).

#### Hépatite B et carcinome hépatocellulaire

Face au risque accru de carcinome hépatocellulaire (CHC), il est recommandé que les patients porteurs d'une hépatite B chronique fassent l'objet d'une surveillance régulière pour la détection précoce de ce type de cancer (C)(III)(17, 18). Le risque n'est toutefois pas le même pour toutes les personnes infectées. Les patients qui présentent une cirrhose constituée courent un risque supérieur, mais les patients dont le foie n'est pas cirrhotique peuvent aussi être à risque. Les patients chez qui il est prouvé que la maladie n'est pas active depuis plusieurs années et qui ne sont pas cirrhotiques (qui présentent généralement un statut anti-HBe positif et sont de race blanche) courent un risque bien inférieur (A)(II)(19, 20). Ces patients n'ont peut-être pas besoin de surveillance.

Bien qu'il n'existe aucune preuve que la surveillance du carcinome hépatocellulaire réduise la mortalité spécifique à cette maladie ou la mortalité toutes causes confondues, la surveillance par échographie abdominale et le dosage de l'alphafoetoprotéine sérique tous les six mois font partie des procédures courantes. Toutefois, le peu de preuves disponibles donne à penser qu'une surveillance annuelle est tout aussi efficace (21, 22).

#### Quels patients faudrait-il traiter?

L'infection aiguë par le virus de l'hépatite B ne nécessite pas de traitement antiviral (B)(III).

Sont candidats au traitement, les sujets infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B, qu'ils soient positifs pour l'AgHBe ou négatifs pour l'AgHBe mais avec des taux d'ASAT et (ou) d'ALAT élevés et porteurs de plus de 100 000 copies/ml de l'ADN du VHB (A)(I). En présence de moins de 100 000 copies/ml de l'ADN du VHB, le risque de lésions attribuables au virus de l'hépatite B est réputé faible (23). La différence entre les patients positifs et négatifs pour l'AgHBe peut influencer sur le choix et la durée du traitement. La décision de traiter ou de ne pas traiter peut aussi être motivée par la gravité de la maladie d'après la biopsie hépatique.

L'observation sans traitement convient aux patients porteurs d'une forme légère de l'infection. Toutefois, ces patients doivent faire l'objet d'un suivi à intervalles rapprochés.

### **Comment évaluer la réponse au traitement?**

La réponse au traitement peut être définie de manière virologique ou biochimique. Une réponse virologique complète se définit par une disparition prolongée de l'AgHBs après le traitement, mais cela ne survient que rarement (I)(24). En cas de statut AgHBe positif, la réponse virologique partielle se définit par la disparition soutenue de l'AgHBe avec apparition des anticorps anti-HBe après le traitement (séroconversion AgHBe) (25). Un autre critère de réponse virologique partielle est la diminution de l'ADN du VHB sérique sous la barre des 100 000 copies/ml (26). La réponse biochimique correspond à la normalisation des taux sériques d'ASAT et d'ALAT. La biopsie du foie n'est pas obligatoire pour évaluer l'efficacité du traitement (B)(II)(26). La réponse est d'abord évaluée pendant le traitement (réponse pendant le traitement). Chez les patients traités dans le cadre de protocoles limités dans le temps (par interféron, p. ex.), la réponse est également évaluée après la fin du traitement. Le moment optimal de l'évaluation post-thérapeutique de cette réponse n'a pas été établi.

L'utilité de la détermination du génotype du VHB reste à définir, car il se pourrait que celui-ci influe sur l'efficacité du traitement.

### **Quel traitement administrer?**

La lamivudine ou l'interféron sont tous deux acceptables en première intention (A)(I).

#### ***Interféron chez les patients positifs pour l'AgHBe***

Le traitement consiste dans l'administration de 10 millions d'unités internationales (MUI) d'interféron alpha par voie sous-cutanée (s.c.) trois fois par semaine ou 5 MUI par voie sous-cutanée par jour pendant 16 semaines (I)(26, 28-32). D'aucuns pensent qu'un traitement plus long (jusqu'à 24 semaines) peut se justifier dans certains cas (27), comme chez les sujets dont la charge virale est importante ( $>10^8$  copies/ml). Une réponse virologique partielle (séroconversion AgHBe) peut être escomptée chez 25 % à 40 % des sujets six mois après la fin du traitement. Les taux de réponse diminuent si le patient est de sexe masculin, en cas de charge virale importante ( $>10^8$  copies/ml), d'inflammation hépatique légère (ASAT ou ALAT  $<1,5$  fois la limite supérieure de la normale [x ULN]), chez les patients de plus de 40 ans et en cas de cirrhose.

La durabilité de la séroconversion AgHBe après un traitement par interféron dans les populations de race blanche est élevée (68 %, trois ans après la fin du traitement) (II)(33). Toutefois dans les autres populations (p. ex. les ressortissants d'Asie du Sud-Est), la durabilité de la séroconversion peut être inférieure (III)(34, 35).

Dans les populations de race blanche, le traitement par interféron améliore la survie globale et la survie sans complication des patients positifs pour l'AgHBe chez lesquels la séroconversion post-thérapeutique se maintient (II)(36). L'effet du traitement par interféron sur la survie des populations asiatiques pourrait ne pas être aussi prononcé (35, 37).

L'interféron pourrait être plus indiqué que la lamivudine en traitement de première intention chez les jeunes patients, particulièrement en l'absence de cirrhose, mais il n'existe aucun consensus à ce sujet. L'une des raisons de cette préférence tient au fait qu'il est peut-être mieux de prescrire un traitement limité dans le temps aux jeunes patients plutôt que de les assujettir à un traitement pendant plusieurs années, d'autant plus qu'ils peuvent mieux tolérer les effets secondaires de l'interféron.

#### ***Interféron chez les patients négatifs pour l'AgHBe***

La posologie recommandée pour l'interféron est de 5 à 10 MUI s.c. trois fois par semaine pendant un à deux ans. Le taux de réponse est inférieur à celui observé chez les patients positifs pour l'AgHBe, et la durabilité de la réponse est également moins bien établie (II)(38-40).

#### ***Lamivudine chez les patients positifs pour l'AgHBe***

La posologie recommandée est de 100 mg p.o. par jour pendant cinq ans ou plus, jusqu'à ce qu'une réponse virologique partielle (séroconversion AgHBe) survienne ou qu'une résistance à la lamivudine se développe (I)(41-43). Une réponse virologique partielle (séroconversion AgHBe) peut être escomptée chez 18 % à 25 % des patients pendant la première année du traitement, et passer à 60 % après trois ans de traitement.

La séroconversion AgHBe après un traitement par lamivudine n'est pas aussi durable qu'après un traitement par interféron. La poursuite du traitement pendant six mois après la séroconversion peut améliorer la durée de la séroconversion (II)(44).

Plusieurs zones d'ombre persistent au sujet de la résistance à la lamivudine. La résistance phénotypique se définit par la réapparition de l'ADN du VHB après sa disparition initiale, d'après une épreuve non PCR, ou par une élévation



des concentrations de l'ADN du VHB à plus de 100 000 copies/ml, établie au moyen d'une épreuve PCR. La résistance dite génotypique désigne l'existence d'une mutation ponctuelle dans la région YMDD du gène de l'ADN polymérase. Chez les patients qui présentent une résistance phénotypique, la probabilité de présenter aussi une résistance génotypique est de 97 % (45), si bien que l'utilité de confirmer la résistance phénotypique par génotypage n'est pas clairement établie. Une fois que la résistance s'installe (environ 60 % des cas après quatre ans de traitement) (46), il n'est pas certain qu'il faille cesser la lamivudine. La gravité de la maladie peut s'accroître une fois qu'une résistance s'est installée (46, 47), mais il est possible que le taux de progression soit plus lent qu'en l'absence de lamivudine. Une séroconversion AgHBe a également été signalée après l'installation de la résistance à la lamivudine (46). La suspension du traitement par lamivudine peut aussi précipiter une poussée de la maladie, qui peut être fatale chez les patients porteurs d'une cirrhose sous-jacente. Toutefois, les preuves à l'appui de ce phénomène restent marginales. Aucune recommandation ne peut être faite en ce qui concerne le retrait de la lamivudine ou non une fois qu'une résistance à la lamivudine s'est installée. En cas de résistance, les patients peuvent être traités par interféron (si ce traitement n'a pas déjà échoué) ou par adéfovir dipivoxil (voir ci-dessous).

### **Lamivudine chez les patients négatifs pour l'AgHBe**

Chez les patients négatifs pour l'AgHBe, la lamivudine est administrée à la même posologie (100 mg p.o. par jour) (I)(48-50). La durée optimale du traitement n'est pas établie. Pour les patients avec réponses bio-chimiques et virologiques (ASAT et ALAT normales et ADN du VHB <100 000 copies/ml) pendant le traitement, il n'existe aucune directive bien établie concernant l'interruption du traitement. Chez les patients dont le traitement est interrompu après un an, le taux de récurrence est élevé, et il se pourrait que 13 % des patients, tout au plus, restent en rémission. Les critères d'évaluation possibles autorisant l'arrêt du traitement peuvent être la disparition de l'ADN du VHB (dosage négatif par PCR) ou l'absence d'AgHBe d'après biopsie du foie. De même, on ne sait pas très bien s'il faut interrompre le traitement ou le poursuivre après l'apparition d'une résistance à la lamivudine. Toutefois, comme chez les patients porteurs d'une hépatite B chronique positifs pour l'AgHBe, il est toujours possible d'administrer de l'interféron ou de l'adéfovir.

### **Adéfovir dipivoxil**

L'adéfovir dipivoxil est un nouvel analogue nucléotidique qui est efficace chez les patients qui n'ont jamais été traités et chez ceux qui sont résistants à la lamivudine (I)(51,52); ce médicament sera bientôt disponible au Canada. Bien que

ce médicament ait d'abord été étudié en tant que traitement de première intention contre l'hépatite B chronique, son rôle en première intention n'a pas été clairement établi. Il semble moins efficace que la lamivudine au chapitre de l'induction d'une séroconversion AgHBe et pourrait être moins puissant en termes de suppression virale. Son administration en première intention peut également être limitée en raison de son coût. Il est indiqué dans le traitement des infections résistantes à la lamivudine et chez les patients qui n'ont pas répondu à la lamivudine en première intention ou qui ne tolèrent pas l'interféron ou chez qui le traitement par interféron a échoué (53). Puisque l'adéfovir est un nouveau médicament, il existe plusieurs zones d'ombre à son sujet. Une toxicité rénale peut survenir dans certains cas, et des ajustements de dose sont nécessaires chez les patients porteurs d'une maladie rénale confirmée. Le taux de développement de la résistance à l'adéfovir semble être bien inférieur à celui de la lamivudine (54), mais l'expérience à ce chapitre reste limitée. La durabilité de la séroconversion des patients positifs pour l'AgHBe n'est pas connue. Comme avec tout autre mode de traitement de l'hépatite B, des poussées peuvent survenir après l'interruption du traitement. Le traitement associant adéfovir et lamivudine, pour limiter l'apparition d'une résistance (par analogie avec les patients séropositifs pour le VIH), doit être exploré.

### **PEG-interféron**

L'efficacité du PEG-interféron dans le traitement de l'infection par le VHB fait l'objet d'études, mais les données disponibles ne sont pas assez étoffées pour permettre la formulation de recommandations précises. Les données préliminaires donnent à penser que l'efficacité du PEG-interféron est au moins comparable à celle de l'interféron classique (55).

## **Situations particulières**

### **Hépatite B chez l'enfant**

Les principaux objectifs du traitement de l'hépatite B chez l'enfant sont de réduire la transmission horizontale de l'infection et de réduire au minimum la morbidité à long terme associée à la maladie. La décision de traiter l'enfant doit tenir compte du taux important de séroconversion spontanée pendant l'enfance, qui diffère selon les populations. Parmi les populations méditerranéennes et d'Alaska, de 8 % à 16 % des enfants présentent une séroconversion AgHBe spontanée annuellement (56, 57). Chez les enfants asiatiques ayant un taux d'ALAT normal, le taux de séroconversion peut être de 2 % à 5 % par an, et de 11 % par an chez ceux dont le taux d'ALAT est élevé (58, 59). En conséquence, à l'âge de 20 ans, près de 80 % des enfants

présenteront une séroconversion AgHBe spontanée dans les zones où l'endémicité est faible ou modérée, contre 25 % à 70 % dans les régions à forte endémicité (57, 59, 60). Les facteurs de prédiction de la séroconversion spontanée sont les suivants : ALAT >3 x ULN, indice d'activité histologique élevé, sexe féminin et faible nombre de copies d'ADN du VHB (facteurs de prédiction identiques à ceux qui s'appliquent à la réponse au traitement). Les études cliniques de l'interféron ou de la lamivudine n'ont pas fourni de données suffisantes sur le suivi des groupes témoins. D'autres études ont démontré qu'après trois ans de suivi, les patients traités et témoins affichaient les mêmes taux de séroconversion (59, 60), ce qui donne à penser que le traitement se borne essentiellement à accélérer la séroconversion d'environ trois ans. Les avantages à long terme d'une séroconversion en trois ans, grâce au traitement, n'ont pas été établis. La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire restent rares chez les enfants (généralement inférieurs à 5 %); chez les adolescents, ils ne se manifestent pas toujours après une longue période d'inflammation. La cirrhose est bien décrite chez les jeunes enfants chez lesquels la durée de la maladie reste courte. De même, les enfants qui développent un carcinome hépatocellulaire présentent généralement une séroconversion AgHBe pendant les premières années de leur vie.

L'interféron- $\alpha$  à raison de 6 MUI/m<sup>2</sup> s.c. (maximum 10 MUI) trois fois par semaine pendant 24 semaines a été approuvé pour les enfants porteurs d'une hépatite B qui sont positifs pour l'AgHBe. Cela permet d'obtenir une réponse virologique partielle chez environ 35 % d'entre eux (I)(61). La lamivudine, à raison de 3 mg/kg/jour (maximum 100 mg) pendant un an, est également approuvée, avec des taux de réponse virologique partielle (séroconversion AgHBe) de 23 %, mais apparition d'une résistance à la lamivudine dans 19 % des cas (I)(62). Par conséquent, le traitement peut convenir aux adolescents positifs pour l'AgHBe, qui n'ont pas présenté de séroconversion AgHBe spontanée, malgré un taux d'ALAT >2 x ULN pendant 6 à 12 mois. Chez les patients plus jeunes, une inflammation modérée ou sévère révélée par biopsie hépatique peut également justifier le traitement (III). La lamivudine peut être plus indiquée pour les patients plus jeunes en raison de sa facilité d'administration et de son meilleur profil d'effets secondaires. L'interféron peut convenir davantage aux enfants un peu plus âgés, chez lesquels un traitement de courte durée et une surveillance peuvent s'imposer. Quel que soit le type de traitement, tous les enfants doivent être suivis à intervalles de un à deux ans pour surveiller la

durabilité de la réponse (III). Les enfants doivent par ailleurs être inclus dans des programmes de surveillance de longue durée en vue de détecter les complications comme le carcinome hépatocellulaire (III).

### **Femmes enceintes**

Certains recommandent l'administration de lamivudine aux femmes enceintes dont les taux d'ADN du VHB sont élevés pour réduire le risque de transmission néonatale (III)(63). À ce jour, aucune lésion fœtale causée par la lamivudine n'a été signalée. Une seule étude a démontré que si les taux d'ADN du VHB étaient très élevés (>10<sup>9</sup> copies/ml), le taux de transmission fœto-maternelle était d'environ 30 %, malgré la vaccination du nouveau-né (63).

### **Cirrhose décompensée**

L'interféron est contre-indiqué chez les patients porteurs d'une cirrhose décompensée. La lamivudine est le traitement de premier choix chez les patients présentant une répllication virale active (ADN du VHB >100 000 copies/ml) (I)(64, 65). La lamivudine peut réduire ou retarder la nécessité de recourir à une greffe hépatique chez ces patients. Par contre, les avantages de la lamivudine chez les patients présentant une cirrhose avancée et une répllication virale inactive ou faible (<100 000 copies/ml) ne sont pas établis, et la lamivudine ne devrait pas être administrée dans ces circonstances (B)(III).

### **Co-infection VHB-VHC**

Certains privilégient l'administration d'interféron, car ce médicament peut être efficace contre les deux infections (III). Le meilleur moyen d'associer l'interféron et la ribavirine n'a pas été établi. Toutefois, aucune recommandation définitive ne peut être formulée en ce qui concerne l'administration d'interféron ou bien de lamivudine.

### **Candidats à une transplantation rénale**

Le traitement par lamivudine est recommandé chez tous les patients positifs pour l'AgHBs, avant et après une transplantation rénale, pour éviter la réactivation de l'infection par le VHB après immunosuppression post-transplantation (II)(66). Nous ne savons pas s'il convient d'administrer de la lamivudine aux patients présentant des marqueurs d'infection antérieure par le VHB (positifs pour les anticorps anti-HBs et (ou) anti-HBc) pour prévenir la réactivation, même si le taux d'AgHBs doit être surveillé pour détecter la réactivation. Les mêmes précautions s'appliquent dans les cas où un traitement immunosuppresseur est administré contre des maladies à médiation immunologique.

### **Chimiothérapie et greffe de moelle osseuse**

Il importe de rechercher les marqueurs du VHB chez tous les patients traités par chimiothérapie ou qui subissent une greffe de moelle osseuse avant le traitement (B)(II). Un traitement préemptif par lamivudine doit être prescrit à ceux qui sont positifs pour l'AgHBs, pour éviter les poussées de la maladie qui peuvent accompagner ces traitements (II)(67). Puisque les poussées surviennent essentiellement à la suite de la récupération du système immunitaire, le traitement par lamivudine peut être amorcé quelques jours avant le traitement immunosuppresseur. On ne dispose d'aucune information de nature à déterminer la durée du traitement. Dans le cas des patients chez qui l'immunosuppression persiste (c.-à-d. après la greffe de moelle osseuse), il faut poursuivre le traitement par lamivudine. Toutefois, lorsque tous les cycles de chimiothérapie sont terminés, la lamivudine peut être interrompue (C). Certains suggèrent un traitement d'entretien de quelques mois après la chimiothérapie avant l'arrêt complet (C). On ignore si les sujets présentant des marqueurs d'infection antérieure par le VHB devraient aussi être traités. L'infection chronique par le VHB chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse peut être guérie par transfert adoptif de l'immunité d'un donneur de moelle osseuse présentant des signes d'infection antérieure par le virus de l'hépatite B (II)(68). Chez les receveurs de greffe de moelle osseuse qui sont positifs pour l'AgHBs, il convient de détecter les marqueurs d'infection par le VHB chez le donneur de moelle osseuse pour déterminer si le transfert adoptif d'une immunité est possible (II).

### **Co-infection VIH-VHB**

La lamivudine ne devrait jamais être administrée en monothérapie dans le traitement d'une infection par le VHB chez des patients séropositifs pour le VIH non traités, car le développement rapide d'une résistance du VIH à la lamivudine peut compromettre les futurs traitements (II). L'adéfovir et le ténofovir, autre analogue nucléotidique conçu pour traiter l'infection par le VIH, sont efficaces contre les souches du VHB résistantes à la lamivudine et de type sauvage et ne devraient également pas être administrés en monothérapie aux patients porteurs d'une co-infection VHB-VIH (II).

La prévalence de la co-infection VHB-VIH est d'environ 5 %, mais elle varie selon le lieu (69). L'infection est plus active et la fibrose hépatique beaucoup plus avancée en cas de co-infection VHB-VIH, qu'en présence d'une infection par le VHB seul (70, 71). Le dosage des anticorps anti-HBs et la recherche de l'AgHBs devraient être pratiqués chez toutes les personnes positives pour le VIH (A)(II). La vaccination est conseillée chez ceux qui sont négatifs pour l'AgHBs et les anticorps anti-HBs. Puisque la population

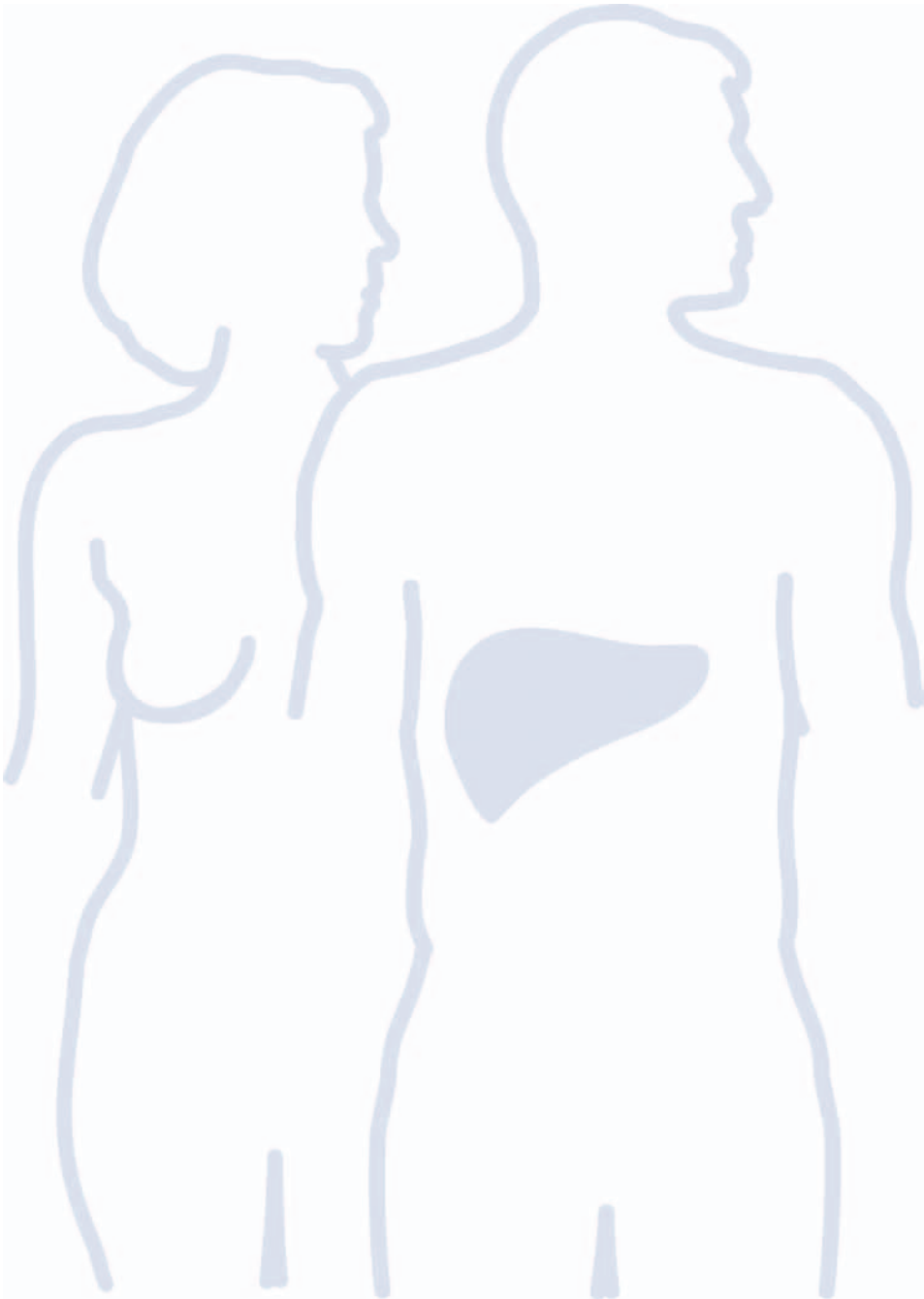
séropositive pour le VIH en général présente une hyporéponse à la vaccination contre l'hépatite B, il faut soit doubler la dose (72), soit administrer six doses standard (73)(A)(II). La vaccination contre le virus de l'hépatite A est également conseillée (B)(II)(74, 75). Une approche pluridisciplinaire de la prestation des soins est idéale pour la prise en charge de la co-infection VIH-VHB, avec l'intervention de spécialistes des maladies infectieuses, de l'hépatologie ou de la gastro-entérologie (C)(III).

Dans le cas d'une co-infection VIH-VHB, le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) incluant la lamivudine et/ou le ténofovir (inhibiteurs de la transcriptase inverse) est idéal, compte tenu que ces médicaments affichent une activité virologique contre le VIH et le VHB et provoquent rarement une hépatotoxicité (B)(II)(76).

L'adéfovir ne devrait pas être administré parce que la dose nécessaire pour le traitement de l'hépatite B (10 mg/jour) ne suffit pas pour contrôler le VIH et que les doses qui conviennent à la prise en charge du VIH sont associées à une toxicité importante. En outre, il peut se produire une résistance croisée entre l'adéfovir et le ténofovir. Le ténofovir est préférable à l'adéfovir en cas de co-infection VHB-VIH. Les taux de normalisation de l'aminotransférase, la réduction du nombre de copies de l'ADN du VHB à des niveaux non détectables, la disparition de l'AgHBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe sont comparables en cas de traitement par interféron, lamivudine et ténofovir (77-79). La supériorité du ténofovir sur la lamivudine tient peut-être à l'évolution plus lente de la résistance au médicament et à l'efficacité du ténofovir chez les personnes infectées par le VHB qui sont résistantes à la lamivudine (79, 80).

Il existe des patients dont l'hépatite B doit être traitée, mais qui ne sont pas admissibles par ailleurs au traitement HAART. Puisqu'une monothérapie par analogue nucléosidique n'est pas acceptable, ces patients devront peut-être subir le traitement HAART, uniquement pour le contrôle de leur hépatite B (C)(III). Il est aussi possible de leur prescrire de l'interféron.

Quelques questions concernant le traitement de l'hépatite B n'ont pas été évoquées dans le cadre de cette conférence. Il s'agit de la prise en charge de l'hépatite D, de la prévention et du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les receveurs d'une transplantation hépatique et du traitement de l'hépatite B chez les hémodialysés.



## HÉPATITE C

### Examens initiaux

L'évaluation initiale d'une infection soupçonnée par le virus de l'hépatite C consiste dans la recherche des anticorps anti-VHC sériques (par test ELISA de 3<sup>e</sup> génération). Le dépistage de l'hépatite C doit être entrepris chez tous les patients présentant des taux anormaux d'aminotransférase et chez ceux qui présentent des facteurs de risque d'infection par le virus de l'hépatite C (A)(II). Ces sujets sont les utilisateurs de drogues par injection, même si cet usage remonte loin dans le temps et n'était qu'occasionnel, les sujets ayant reçu des produits sanguins par transfusion avant 1990 et les immigrants venant de pays où le taux de prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est élevé. Dans de nombreux pays où le Canada puise sa population immigrante, un nombre important de sujets ont été infectés par le virus de l'hépatite C il y a 30 à 50 ans, à la suite d'actes médicaux faisant intervenir des seringues et des aiguilles mal stérilisées (81, 82, 127).

L'évaluation initiale devrait également comprendre un examen attentif des antécédents du patient pour exclure toute contre-indication au traitement et identifier les aspects qui nécessitent une attention particulière pendant le traitement. Il convient de prêter particulièrement attention aux antécédents actuels et passés de troubles psychiatriques, aux troubles convulsifs, aux maladies rénales et cardiaques, aux maladies auto-immunes, à la toxicomanie et à la consommation d'alcool, à la rétinopathie et à la présence de co-infections comme l'infection par le virus de l'hépatite B et par le VIH. Les contre-indications au traitement antiviral de l'hépatite C figurent au tableau 2 (B)(II).

Chez les patients qui présentent des anticorps anti-VHC, l'infection doit être confirmée par la détection de l'ARN du VHC au moyen d'un test qualitatif hautement sensible (A)(II). Il est impossible de traiter convenablement l'hépatite C sans mesurer la charge virale ni déterminer le génotype. Ces tests doivent par conséquent être effectués dans les meilleurs délais (A)(I). Ils sont essentiels à la prise en charge adéquate des patients et présentent également un bon profil coût-efficacité, dans la mesure où ils permettent d'interrompre tôt les thérapies coûteuses, s'il y a lieu.

Les analyses de laboratoire avant le traitement doivent comprendre la détermination du génotype, la détection de l'ARN viral sérique au besoin (voir ci-dessous), une formule sanguine complète, le temps de prothrombine, l'INR, le taux d'albumine, les taux d'ASAT et d'ALAT, de bilirubine, de phosphatase alcaline, l'antigène HBs, la détection du VIH, le taux de TSH, le taux d'ANA, le glucose, la créatinine, les b-HCG sériques ou dans l'urine (pour exclure toute grossesse) et une analyse d'urine (B)(II). Parmi les tests complémentaires figurent une échographie abdominale et un ECG (si le patient

a plus de 50 ans ou a des antécédents de maladie cardiaque) (B)(II). La biopsie du foie reste la mesure la plus sensible de la gravité de la maladie et elle est conseillée, mais n'est pas obligatoire avant d'amorcer le traitement (B)(II). Les patients infectés par le génotype 2 ou 3, qui ont une forte probabilité de guérison, n'ont pas nécessairement besoin d'une biopsie avant le traitement (B)(I).

Les femmes sexuellement actives doivent subir un test de grossesse avant le début du traitement, en raison de la tératogénicité de la ribavirine (B). Étant donné que le test urinaire de grossesse affiche une sensibilité limitée et peut donner des résultats faussement négatifs, un test sérologique est préférable. Les patients sexuellement actifs, de sexe masculin ou féminin, doivent accepter d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant les six mois qui suivent la fin de ce dernier pour les mêmes raisons.

### Choix des patients pour le traitement antiviral

Compte tenu des améliorations récentes obtenues sur le plan de la réponse virologique soutenue (RVS) à l'aide d'un traitement combiné associant PEG-interféron et ribavirine, tous les patients, quelle que soit l'atteinte hépatique apparente, doivent subir une évaluation pour déterminer si le traitement est approprié (A)(I). Cette recommandation diffère des recommandations précédentes. La décision de traiter ou de ne pas traiter est complexe et doit tenir compte de plusieurs facteurs comme le risque de progression de l'atteinte hépatique, la possibilité de réponse thérapeutique, le risque d'effets indésirables, les symptômes que présente le patient et, bien sûr, les souhaits du patient. Bien que certains préconisent un traitement sélectif applicable uniquement aux patients présentant une fibrose avancée ou une inflammation sévère révélée par la biopsie du foie, les vastes essais d'homologation qui ont été publiés incluaient une forte proportion de patients présentant une inflammation et (ou) une fibrose légère, et leurs résultats révèlent que les patients porteurs d'une atteinte légère, et notamment d'une fibrose légère, sont ceux qui répondent le mieux au traitement. Par conséquent, l'exclusion de ce groupe du traitement débouchera sur des taux de RVS globaux inférieurs à ceux qui sont répertoriés à l'heure actuelle. Deuxièmement, le fait qu'un patient n'ait pas été infecté depuis suffisamment longtemps pour développer des lésions hépatiques importantes n'est pas une raison pour retarder le traitement. Toutefois, chez les patients porteurs d'une hépatite légère, la possibilité de retarder le traitement dans l'espoir que des progrès seront faits sur le plan des traitements antiviraux devrait être évoquée.

Le principal critère d'évaluation du traitement est une RVS, définie par la négativation de l'ARN sérique du VHC, lors d'une recherche par test qualitatif hautement sensible (<50 UI/ml) six mois après la fin du traitement (83, 84). Des études ont indiqué que les patients qui obtiennent ce résultat n'ont plus d'ARN du VHC décelable dans le foie et ne rechutent pas dans les années qui suivent (85). Pour des raisons pratiques, une réponse virologique soutenue équivaut à une guérison, et moins de 2 % des patients sont victimes d'une récurrence tardive (I)(85).

### Traitement médicamenteux

Les meilleurs résultats ont été obtenus en administrant une association de PEG-interféron et de ribavirine (A)(I)(86, 87). C'est le génotype viral qui exerce l'influence la plus marquée sur la probabilité de réponse au traitement. Manns et coll. (86) ont rapporté une RVS de 42 % chez des patients porteurs du génotype 1 traités par PEG-interféron alpha-2b à une dose de 1,5 µg/kg s.c. par semaine, en association avec 800 mg de ribavirine par jour pendant 48 semaines. Cette association était supérieure à l'association interféron standard et ribavirine (RVS de 33 % pour les patients porteurs du génotype 1). Rétrospectivement, la dose de ribavirine administrée dans le cadre de cette étude était vraisemblablement trop faible. Les études suivantes donnent à penser qu'une dose de 1 000 à 1 200 mg p.o. convient davantage en présence d'un génotype 1, selon que le patient a un poids inférieur ou supérieur à 75 kg (I)(88). Fried et coll. (87) ont fait état d'une RVS de 44 % chez des patients porteurs du génotype 1 traités par PEG-interféron alpha-2a à une dose de 180 µg/kg par voie s.c. par semaine en association avec 1 000 à 1 200 mg de ribavirine p.o. par jour. Les essais d'homologation initiaux portant sur l'association PEG-interféron/ribavirine n'ont pas établi de distinction entre le génotype 1 et les génotypes 4, 5 ou 6. Par conséquent, la pratique actuelle consiste à traiter les porteurs des génotypes 4, 5 ou 6 comme les porteurs du génotype 1, jusqu'à ce qu'un plus grand nombre de données soient disponibles (B)(II).

La prise en charge optimale des infections dues aux génotypes 2 et 3 consiste dans un traitement de 24 semaines associant PEG-interféron alpha-2a, à raison de 180 µg s.c. par semaine ou PEG-interféron alpha-2b, à raison de 1,5 µg/kg s.c. (I). Une dose fixe de 800 mg de ribavirine p.o. par jour en association avec du PEG-interféron- $\alpha$ , 2a ou 2b est suffisante (A)(84, 86). Des RVS de 78 % à 82 % peuvent être obtenues.

La charge virale est l'un des autres facteurs qui influent sur la réponse virologique soutenue, les meilleurs résultats concernant les patients dont la charge virale est faible (c.-à-d. moins de 800 000 UI/ml) (86-88).

Il existe pour l'heure deux préparations de PEG-interféron. Au moment d'aller sous presse, une seule était disponible au Canada. La deuxième préparation devrait arriver sur le marché en 2004. Les fabricants des deux médicaments ont choisi d'associer l'interféron et la ribavirine, de manière à ce qu'une dose fixe de ribavirine soit administrée avec chaque dose d'interféron. Ce « regroupement » ne concerne que le Canada. Aux États-Unis et en Europe, les deux médicaments, PEG-interféron et ribavirine, sont disponibles séparément. Bien que cette formule présente des avantages, l'inconvénient majeur tient au fait qu'il n'est plus possible d'ajuster la dose de ribavirine au besoin. Les participants et conférenciers à cette conférence de consensus recommandent vivement aux fabricants de fournir les deux produits séparément.

Il n'existe aucune comparaison directe de l'efficacité du PEG-interféron alpha-2a et du PEG-interféron alpha-2b. Étant donné les incertitudes qui entourent la comparaison des résultats d'études distinctes, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne la supériorité d'un agent par rapport à l'autre. Les essais de grande envergure diffèrent en ce qui concerne la proportion de patients porteurs du génotype 1, le poids corporel moyen et la proportion de sujets ayant une fibrose avancée (score METAVIR F3 ou F4) (86, 87, 89). En outre, bien que les profils d'effets secondaires semblent comparables, des définitions différentes des effets indésirables ont été utilisées, ce qui empêche les comparaisons directes des profils d'effets secondaires.

### Réponse virologique précoce (RVP)

Dans le cas des patients infectés par un virus de génotype 1, la possibilité qu'un patient donné ne présente pas une RVS peut être prédite de manière fiable après 12 semaines de traitement par l'évaluation de la réponse virologique précoce (RVP)(I). Selon la définition donnée dans les études d'homologation, « réponse virologique précoce » s'entend d'un taux d'ARN du VHC non décelable ou d'une diminution d'au moins 2 log du taux d'ARN viral. Chez les patients qui ne présentent pas de RVP, la probabilité de présenter une RVS n'est que de 0 % à 3 %. Le traitement doit par conséquent être suspendu chez ces patients (A)(I)(87, 90). Ceux qui présentent une RVP ont par contre 65 % à 72 % de chances d'obtenir une RVS. Le dosage quantitatif de l'ARN du VHC présente une variabilité intrinsèque qui peut être de l'ordre de 0,5 log. Par conséquent, la règle de la RVP ne saurait être appliquée de manière trop stricte. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui ne présentent aucune RVP. Toutefois, la RVP devrait correspondre à l'incapacité d'obtenir une diminution de l'ARN du VHC de 1,8 log par rapport au niveau initial, après 12 semaines de traitement (B)(III). Les patients qui présentent une baisse d'au moins 1,8 à 2 log, mais qui n'ont pas totalement éliminé l'ARN viral sérique après 12 semaines

doivent faire l'objet d'un dosage qualitatif de l'ARN viral à 24 semaines (C)(III). Ceux qui ne sont pas parvenus à éliminer le virus après 24 semaines doivent être retirés du traitement, car il y a très peu de chances qu'ils présentent une RVS (A)(I)(88, 90). Bien que ces règles prédictives aient été conçues pour les patients porteurs du génotype 1, des données préliminaires donnent à penser que la règle de la RVP est également utile pour les patients porteurs du génotype 4 (91).

Les patients infectés par un virus de génotypes 2 et 3 présentent une RVP dans 97 % des cas. Il n'est donc pas utile de mesurer l'ARN du VHC après 12 semaines dans ce groupe.

Tous les patients qui mènent un traitement jusqu'au bout doivent faire l'objet d'un dosage de l'ARN viral sérique à la fin du traitement pour définir la nature de leur réponse au traitement (C)(III). Certains patients obtiendront une RVP, mais développeront une rechute avant la fin du traitement. Il peut être important, pour les futurs traitements, de déterminer si le patient n'a pas répondu à l'interféron ou a rechuté pendant ou après le traitement.

## **Évaluation et surveillance pendant le traitement**

Le traitement de l'hépatite C provoque de nombreux effets secondaires qui peuvent être graves, compromettre le pronostic vital et être irréversibles. Il importe donc de surveiller étroitement les patients, pendant et après le traitement.

Les analyses de laboratoire sont les suivantes : formule sanguine aux semaines 1, 2, 4, 6 et 8, puis chaque mois. Une fois par mois : ALAT, bilirubine, glucose et analyse d'urine; TSH et mesure du poids tous les trois mois (B)(I)(92, 93). Des tests de grossesse doivent être pratiqués régulièrement. Les anomalies biologiques les plus courantes nécessitant une intervention sont l'anémie et la neutropénie. Les fabricants recommandent que la dose de ribavirine soit réduite si le taux d'hémoglobine chute en deçà de 100 g/L, et que le traitement par ribavirine soit suspendu si le taux d'hémoglobine chute en deçà de 85 g/L (94, 95). Les fabricants proposent également de réduire la dose d'interféron si la numération des neutrophiles chute en deçà de  $0,8 \times 10^9/L$ . Toutefois, des études donnent à penser que même si la numération des neutrophiles est de  $0,5 \times 10^9/L$ , le risque d'infection est rare (96). L'effet d'une réduction de la dose sur la RVS n'a pas encore été complètement évalué. Tant que les patients reçoivent plus de 80 % de la dose visée, la diminution de la RVS reste faible (87, 97). Chez les patients qui reçoivent moins de 80 % de la dose visée, mais qui poursuivent le traitement,

le taux de RVS chute, mais reste acceptable. Les patients retirés prématurément du traitement ont des taux de RVS très bas. Pour maintenir le taux d'hémoglobine, il est possible d'administrer de l'érythropoïétine aux patients présentant une anémie induite par la ribavirine (98). Des études montrent que l'administration d'érythropoïétine permet de maintenir la dose de ribavirine. Pour l'heure, toutefois, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet que cela pourrait avoir sur les taux de RVS. Le GM-CSF et le G-CSF ont déjà été administrés pour traiter la neutropénie induite par l'interféron. L'administration d'érythropoïétine et de GM-CSF ou de G-CSF est controversée, augmente les coûts du traitement, mais pourrait convenir à certains patients (99-101).

## **Situations particulières**

### **Taux d'ALAT normal**

Environ 30 % des patients porteurs d'une infection par le virus de l'hépatite C présentent de façon soutenue un taux d'ALAT normal (au moins trois valeurs ALAT normales sur plusieurs mois) (102-104). Bien que chez la majorité de ces patients, l'atteinte hépatique soit légère d'après les résultats de la biopsie, quelques-uns sont porteurs d'une fibrose importante (105-109). Le traitement par PEG-interféron et ribavirine permet d'obtenir des taux de RVS équivalents chez les patients dont le taux d'ALAT est normal et chez les patients dont le taux d'ALAT n'est pas normal (110). Par conséquent, les patients qui présentent de façon soutenue un taux normal d'ALAT devraient aussi être traités (A)(I). Une biopsie hépatique est utile pour déterminer les patients qui ont une atteinte importante et qui bénéficieraient d'un traitement, ainsi que ceux dont la maladie est légère et qui pourraient préférer attendre que des traitements novateurs soient mis au point. En outre, d'autres facteurs, comme un génotype favorable, les inquiétudes concernant l'infectiosité, des symptômes sévères, une maladie extrahépatique et des inquiétudes professionnelles, doivent être pris en compte dans la décision de traiter des patients porteurs d'un taux normal d'ALAT.

### **Cytopénie**

Le traitement par interféron et ribavirine provoque une diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Par le passé, les patients dont les taux initiaux de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes étaient faibles étaient exclus du traitement. Cela comprenait les patients porteurs d'une thalassémie et d'une neutropénie congénitale (courantes chez les personnes de race noire) (96). Ces patients ne devraient plus se voir refuser automatiquement le traitement (C)(II). La baisse inacceptable des numérations sanguines pendant le traitement peut être contrée par l'administration d'un facteur de croissance.

### **Hépatite C aiguë**

L'hépatite C aiguë est rarement identifiée, puisque la majorité des patients sont asymptomatiques pendant les premiers stades de l'infection. Puisque certains patients peuvent présenter des symptômes avant l'apparition d'anticorps anti-VHC, le diagnostic repose sur la présence d'ARN viral sérique (111). Environ 40 % à 50 % des patients symptomatiques (avec jaunisse, nausées, vomissements, douleur dans le quadrant supérieur droit, symptômes pseudo-grippaux) élimineront spontanément le virus (112, 113). Pour éviter un traitement inutile chez ces patients, le traitement doit être reporté de trois à quatre mois après l'apparition des symptômes si la positivité persistante pour l'ARN du VHC est démontrée (B)(II)(114). Chez les patients asymptomatiques, le traitement immédiat peut être envisagé en raison de la faible probabilité de clairance virale spontanée (113) et des taux élevés de réussite si le traitement est administré au début de l'infection (II)(114). Même si les données tirées d'essais comparatifs randomisés font défaut, un taux élevé de réponse virologique soutenue (98 %) a été signalé avec une monothérapie d'induction à fortes doses d'interféron standard (5 million d'unités (MU) s.c. par jour pendant quatre semaines, suivi de 5 MU s.c. trois fois par semaine pendant 20 semaines) (B)(II)(114). Toutefois, une forte proportion de ces patients était symptomatique, si bien que l'efficacité du traitement chez les patients asymptomatiques n'a pas été établie. L'efficacité du traitement d'association avec ribavirine et le rôle du PEG-interféron alpha n'ont pas été établis, mais ces deux substances pourraient bien être nécessaires chez les patients asymptomatiques.

### **Cirrhose**

Bien que la majorité des patients porteurs d'une hépatite C chronique présentent une forme modérée de la maladie, une forte proportion d'entre eux développera une cirrhose. La majorité des complications de l'hépatite C chronique, notamment l'insuffisance hépatique, les hémorragies variqueuses et le carcinome hépatocellulaire, surviennent exclusivement chez ces patients (115). Par conséquent, les patients cirrhotiques sont ceux qui ont le plus à gagner d'un traitement antiviral réussi. Malheureusement, les taux de réponse virologique soutenue sont inférieurs, et la tolérance généralement moins bonne chez les patients porteurs d'une forme avancée de la maladie. Le traitement par interféron des patients ayant une cirrhose décompensée est contre-indiqué en dehors d'un milieu thérapeutique spécialisé, en raison du risque de provoquer une insuffisance hépatique sévère et éventuellement le décès (B)(II)(116). Chez les patients présentant une cirrhose compensée, le traitement optimal reste l'association PEG-interféron et ribavirine (B)(II). Les analyses de sous-groupes des vastes essais

d'homologation relatifs à ce traitement ont révélé des taux de réponse virologique soutenue chez 43 % à 44 % des patients avec fibrose sévère ou cirrhose (86, 87). La posologie et la durée du traitement devraient être les mêmes que chez les patients non cirrhotiques; toutefois, des réductions de posologie peuvent s'imposer chez les patients porteurs d'une cytopénie préexistante. Un traitement complémentaire par facteurs de croissance, dont l'érythropoïétine et le G-CSF, peut être utile chez ces patients, mais les données sont limitées. Le rôle d'un traitement de maintien par interféron est à l'étude, et ce traitement ne peut être recommandé pour l'instant (D)(III).

### **Manifestations extrahépatiques de l'hépatite C**

Il existe plusieurs maladies liées à l'hépatite C, qui peuvent nécessiter un traitement, même en l'absence d'une atteinte hépatique importante. Il s'agit de la cryoglobulinémie et de la glomérulonéphrite. Toutefois, la façon de traiter ces affections n'a pas été bien établie. Ni la posologie, ni la durée du traitement n'ont été déterminées. Par conséquent, aucune recommandation formelle ne peut être formulée sur la manière de traiter ces patients. Quoi qu'il en soit, ces patients seront probablement mieux traités dans des centres spécialisés.

### **Re-traitement des patients**

Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par interféron peuvent faire l'objet d'un re-traitement. La décision de re-traiter des patients doit tenir compte des traitements précédents, de la tolérance et de la réponse aux traitements précédents (pas de réponse par opposition à rechute) et des facteurs prédictifs d'une RVS. Les patients présentant une fibrose avancée (stade 2 ou plus) doivent être prioritaires (C)(II). Les « rechuteurs » deviennent négatifs pour l'ARN du VHC pendant le traitement (état attesté par une RVP et/ou la réponse virologique de fin de traitement), mais l'ARN viral réapparaît après l'interruption du traitement. Chez les « non-répondeurs », on remarque la persistance de l'ARN viral sérique pendant le traitement. Ce groupe est plus résistant au re-traitement par interféron. Chez les patients présentant une possibilité de réponse relativement bonne, qui ont rechuté ou qui n'ont pas répondu à la monothérapie par interféron, un traitement associant PEG-interféron alpha et ribavirine aux doses standard, et pendant la durée standard, reste la stratégie de re-traitement à privilégier (B)(II). Chez les rechuteurs et les non-répondeurs au traitement associant interféron et ribavirine, il faut envisager un traitement par PEG-interféron alpha et ribavirine, quoique les données d'efficacité issues d'essais comparatifs randomisés ne soient pas encore disponibles (III). Des données préliminaires donnent à penser qu'environ 10 % des non-répondeurs et environ 20 % des rechuteurs obtiennent une



réponse virologique prolongée (117, 118). La posologie et la durée optimales du traitement n'ont pas encore été établies, mais les patients devraient recevoir au moins le traitement minimum recommandé pour les patients naïfs.

### **Insuffisance rénale et transplantation rénale**

Le PEG-interféron alpha-2b est relativement contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, car le PEG-interféron alpha-2b est excrété par les reins (94). Le PEG-interféron alpha-2a peut être administré à la posologie normale (180 µg/semaine) aux patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min, et à une posologie réduite (135 µg/semaine) à ceux qui présentent une insuffisance rénale plus sévère (95). La ribavirine est contre-indiquée chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale importante (clairance de la créatinine <50 ml/min) en raison d'altérations de la pharmacocinétique et du risque d'anémie sévère. Toutefois, la ribavirine a déjà été administrée dans les centres de soins spécialisés, à de faibles doses avec surveillance thérapeutique des concentrations plasmatiques de ribavirine (119). Chez les transplantés rénaux, l'interféron est contre-indiqué en raison du risque de perturbation irréversible des fonctions du greffon (II)(120, 121, 122).

### **Enfants porteurs d'une hépatite C chronique**

Même si la progression de l'hépatite C chronique semble plus lente chez les enfants que chez les adultes (121), certains enfants présentent une fibrose importante à la biopsie hépatique (II). Ces résultats donnent à penser que le traitement antiviral peut se justifier chez certains patients; toutefois, les indications du traitement sont mal définies. Comme chez l'adulte, la décision de traiter doit prendre en compte l'efficacité et les effets indésirables du traitement et la gravité de la maladie hépatique sous-jacente. Les enfants porteurs d'une hépatite C sont généralement asymptomatiques, et la majorité d'entre eux ont un taux d'aminotransférases sériques normal ou légèrement élevé (II)(122). Puisque le rapport entre les ALAT et les lésions histologiques hépatiques est mince, une biopsie hépatique doit être envisagée dans la prise en charge des enfants infectés, notamment après dix ans d'infection (C)(III). Les patients présentant une fibrose modérée à sévère et (ou) une activité nécro-inflammatoire à la biopsie hépatique doivent faire l'objet d'un traitement, de préférence dans des établissements spécialisés (C)(III). L'administration d'interféron standard (3 MU/m<sup>2</sup> trois fois par semaine) et de ribavirine (15 mg/kg/jour) pendant 48 semaines donne des taux de réponse virologique soutenue comparables à ceux observés chez l'adulte (40 % à 60 % globalement, 70 % à 100 % pour les génotypes 2 et 3) (II)(123, 124). L'efficacité du PEG-interféron et de la ribavirine n'a pas encore été démontrée de manière concluante. L'interféron

est généralement bien toléré chez l'enfant, la perte de poids étant le seul effet secondaire observé plus fréquemment que chez l'adulte. L'inhibition de croissance qui en résulte n'est pas permanente (125). Les patients de moins de trois ans ne doivent pas être traités en raison des risques de neurotoxicité de l'interféron sur le cerveau en développement (126) et des taux supérieurs de clairance virale spontanée observés dans ce sous-groupe.

### **Co-infection VIH-VHC**

Près d'un quart des Canadiens infectés par le VIH sont séropositifs pour le VHC (127). Parmi les utilisateurs de drogues par injection positifs pour le VIH, ce taux est d'au moins 50 % et atteint même 80 % dans certaines régions (128). Depuis l'introduction du HAART, la maladie hépatique secondaire à l'infection par le VHC est devenue une cause importante de morbidité et de mortalité en cas de co-infection VIH-VHC (129). La progression vers la cirrhose et la maladie hépatique décompensée s'accélère en cas de co-infection VIH-VHC (130-132). L'immunodéficience (CD4 <200 cellules/ml) et une consommation excessive d'alcool (>50 grammes par jour) sont associées de manière indépendante à la progression rapide vers la cirrhose. L'influence du VHC sur l'infection par le VIH est moins prononcée (133, 134). La récupération des lymphocytes T CD4 après le début du traitement HAART peut être éteinte, par rapport aux patients séronégatifs pour le VHC mais infectés par le VIH (135, 136). Les taux d'aminotransférases faiblement élevés, les scores d'inflammation à la biopsie et la fibrose hépatique peuvent s'améliorer chez les sujets co-infectés VIH-VHC traités durablement par HAART à fortes doses, par rapport à l'état initial (137, 138).

### **Dépistage et investigations**

Le dépistage sérologique du VHC est recommandé chez toutes les personnes infectées par le VIH (B)(II). La détection de l'ARN viral par PCR doit être effectuée chez les patients négatifs pour les anticorps anti-VHC mais qui sont à risque élevé d'infection par le VHC, comme les patients dont les taux d'enzyme hépatique sont anormaux, en l'absence d'autres causes de maladie hépatique, ou les patients qui courent un risque élevé de contracter une infection par le VHC. La biopsie hépatique en présence d'une co-infection VIH-VHC démontre une maladie active chez la plupart des patients (>95 %) (139). D'après une étude, les trois quarts des sujets co-infectés VIH-VHC présentaient une fibrose de stade 2 ou 3 selon les scores de METAVIR, et 10 % une cirrhose. La biopsie est fortement recommandée pour établir le stade de la fibrose, déterminer s'il convient d'amorcer une pharmacothérapie, prévoir la réponse au traitement et identifier les patients cirrhotiques qui sont le plus à risque d'hépatotoxicité thérapeutique (A)(II).

**Milieu thérapeutique**

La prise en charge des co-infections VIH-VHC est plus complexe que la prise en charge de l'une ou l'autre de ces maladies considérées séparément. Par conséquent, une approche pluridisciplinaire coordonnée des soins est vivement recommandée (C)(II).

**Traitement médicamenteux de l'hépatite C**

La décision d'amorcer un traitement doit reposer sur les mêmes critères que ceux concernant les patients infectés uniquement par le virus de l'hépatite C (A)(I). Puisque l'infection par le VHC progresse plus rapidement en cas de co-infection par le VIH, le traitement doit être envisagé chez les patients qui présentent une fibrose légère (de stade 1) ou un taux d'ALAT normal (C)(II).

Le taux de RVS après un traitement par PEG-interféron alpha-2 et ribavirine de 48 semaines pour une infection due au génotype 1 est inférieur à 30 % (I)(139-143). Le taux de RVS après 48 semaines de traitement en présence d'une infection due au génotype 2 ou 3 peut atteindre 62 %, avec un taux de rechute virologique faible dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (I)(140, 141). On ne sait pas encore à l'heure actuelle si un traitement de 24 semaines est suffisant, puisqu'un taux de rechute de 29 % a été signalé après la fin du traitement en présence d'une infection due au génotype 3 (139). La réponse virologique précoce, définie par une diminution d'au moins 2 log de la charge virale, devrait être déterminée, car l'absence d'une réponse virologique précoce permet de prédire l'incapacité d'atteindre une RVS (A)(I). Étant donné les faibles taux de RVS, le traitement de l'hépatite C doit être amorcé en commençant par les doses recommandées d'interféron et de ribavirine et en prodiguant des soins de soutien dynamiques pour prendre en charge les effets secondaires liés aux médicaments, étant donné que les taux de RVS diminuent en cas de doses sous-thérapeutiques chez les patients infectés uniquement par le virus de l'hépatite C (B)(II).

Les toxicités constitutionnelle et cognitive liées au traitement sont importantes (143), mais ne sont pas en règle générale plus fréquentes ou plus graves que chez les patients infectés uniquement par le VHC. Le traitement de cette population est souvent contre-indiqué en raison d'états comorbides comme les troubles psychiatriques, des cytopénies sévères et un abus incontrôlé de substances. Les interactions indésirables graves entre les antirétroviraux et les médicaments administrés pour le traitement de l'hépatite C sont rares et peuvent généralement être prévenus au moyen d'analyses biologiques rigoureuses et en évitant certaines associations. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de didanosine et de ribavirine, en raison du risque de toxicité mitochondriale (acidose lactique et pancréatite) (I)(144-146). Puisque la zidovudine et la ribavirine peuvent provoquer une anémie, leur coadministration doit commander la prudence

(C)(II)(147). Bien que la ribavirine puisse altérer les concentrations intracellulaires d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (148), aucune augmentation des effets secondaires liés au traitement ni diminution de la suppression virologique du VIH n'a été signalée chez les patients traités par INTI et ribavirine.

**Utilisation d'antirétroviraux**

Le traitement antirétroviral comporte des risques d'hépatotoxicité (149, 150). La stéatose hépatique et l'hépatite fulminante sont des complications rares du traitement du VIH par INTI (150-154). Ces toxicités résultent de l'inhibition de la réplication de l'ADN mitochondrial par les INTI (151). Une élévation sévère des aminotransférases (>10 fois la limite supérieure de la normale) survient chez 5 % à 10 % des patients, avec la plupart des inhibiteurs de la protéase (152-154), est généralement asymptomatique et se résorbe sans interruption du traitement antirétroviral. Toutefois, le patient doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour la détection de signes d'insuffisance hépatique. Une incidence de 2 % à 4 % de l'élévation des aminotransférases a été signalée chez les sujets naïfs qui reçoivent des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (151). Un syndrome précoce d'hypersensibilité à la névirapine, se manifestant par une fièvre, une éruption cutanée et une augmentation des ALAT, a également été signalé mais reste rare (154, 155). L'hépatotoxicité limitant le traitement est rare avec toutes les classes d'antirétroviraux (156, 157).

**Quel traitement administrer en première intention?**

Dans les cas où le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 cellules/ml, le traitement HAART est l'intervention initiale la plus bénéfique en cas de co-infection VIH-VHC (III). Dans les cas où le nombre de lymphocytes T CD4 n'est jamais tombé en deçà de  $350 \times 10^9$  cellules/L, il est possible d'envisager d'abord le traitement de l'hépatite C puis celui de l'infection par le VIH, pour éviter les toxicités résultant de la coadministration des médicaments (C)(III). Chez les patients dont le nombre de lymphocytes T CD4 se situe entre 200 et  $350 \times 10^9$  cellules/L, il peut arriver que le traitement HAART soit retardé en faveur d'un traitement initial de l'infection par le VHC. Cette stratégie est raisonnable en l'absence d'infections opportunistes et de marqueurs d'une infection à VIH rapidement évolutive (c.-à-d. une charge virale VIH importante). Il est déconseillé de commencer les deux traitements en même temps, en raison du risque de toxicité combinée (D) (III).

**Traitement adjuvant**

Bien qu'il existe des situations où les traitements adjuvants, notamment l'administration d'antidépresseurs avant le traitement de l'infection à VHC ou d'érythropoïétine, peuvent être utiles pour améliorer la qualité de vie (158), il convient d'obtenir des données scientifiques supplémentaires à l'appui de l'efficacité de ces interventions en présence d'une co-infection VIH-VHC. La prise en charge de l'utilisation de drogues par injection, de la consommation d'alcool et de la dépression devrait être optimisée avant d'amorcer un traitement contre l'hépatite C, du fait de leurs répercussions négatives sur le succès thérapeutique (C)(II).

**Transplantation**

La transplantation hépatique chez les sujets co-infectés VIH-VHC qui présentent une insuffisance hépatique est en cours d'évaluation dans un cadre expérimental. De plus amples recherches sur l'efficacité et l'innocuité de cette option thérapeutique s'imposent. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique devraient être évalués individuellement et orientés vers la transplantation au besoin.

**Vaccination**

La vaccination anti-VHA et VHB est recommandée (C)(II).

**Conclusions**

La prise en charge des hépatites virales chroniques est complexe, qu'il s'agisse de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Il n'y a pas assez d'hépatologues, de gastro-entérologues et de spécialistes des maladies infectieuses au Canada pour permettre à tous les patients de bénéficier de soins spécialisés. Il appartient donc aux non-spécialistes qui prennent soin de ces populations de se familiariser avec ce document, de reconnaître les limites de leurs connaissances et d'aiguiller les patients vers les soins spécialisés au besoin. Ce n'est qu'à ce prix que les sujets porteurs d'une hépatite virale chronique au Canada pourront obtenir des soins appropriés.

**Addenda**

Les recommandations relatives au dépistage durant la grossesse qui sont présentées dans ce document diffèrent de celles du Comité consultatif national de l'immunisation et du Guide canadien d'immunisation 2002 publié par Santé Canada; le Ministère recommande les directives qui suivent :

Toutes les femmes enceintes devraient systématiquement passer un test de dépistage de l'antigène HBs à la première consultation prénatale, et le test devrait être répété avant l'accouchement dans le cas des femmes qui ne sont pas infectées ou immunisées et qui continuent d'avoir des comportements à risque élevé.

Pour obtenir des conseils d'évaluation des comportements à risque élevé associés à l'infection par le virus de l'hépatite B, veuillez consulter le site Web de Santé Canada : Lignes directrices canadiennes pour les MTS - Édition de 1998 : [http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/ps/publicat/std-mts98/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/ps/publicat/std-mts98/index_f.html)

## Bibliographie

1. Sherman, M. Management of viral hepatitis: Clinical and public health perspectives--a consensus statement. CASL Hepatitis Consensus Group. Canadian Association for Study of the Liver. *Can. J. Gastroenterol.* 11:407-16, 1997.
2. Anonymous. Canadian consensus conference on the management of viral hepatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 14 Suppl. B: 5B-20B, 2000.
3. Kish, M. A. Guide to Development of Practice Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 32:851-4, 2001.
4. Ni, Y. H., M. H. Chang, L. M. Huang, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann. Int. Med.* 135:796-800, 2001.
5. Da Villa, G., F. Piccinino, C. Scolastico, et al. Long-term epidemiological survey of hepatitis B virus infection in a hyperendemic area (Afragola, Southern Italy): Results of a pilot vaccination project. *Res. Virol.* 149:263-70, 1998.
6. Sherman, M, K. M. Peltekian, C. Lee. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North Am urban population. *Hepatology.* 22:432-8, 1995.
7. Hurie, M. B., E. E. Mast, J. P. Davis. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States-born children of Hmong refugees. *Pediatrics.* 89:269-73, 1992.
8. Mahoney, F. J., M. Lawrence, C. Scott, Q. Le, S. Lambert, T. A. Farley. Continuing risk for hepatitis B virus transmission among Southeast Asian infants in Louisiana. *Pediatrics.* 96:1113-6, 1995.
9. Hsu, H. M., D. S. Chen, C. H. Chuang, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. Studies on 3,464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J. Am. Med. Assoc.* 260:2231-5, 1988.
10. Zanetti, A. R., P. Dentico, Del Vecchio, et al. Multicentre trial on the efficacy of HBIG and vaccine in preventing perinatal hepatitis B. Final reports. *J. Med. Virol.* 18:327-34, 1986.
11. Beasley, R. P., C. Trepo, C. E. Stevens, W. Szmunes. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am. J. Epidemiol.* 105:94-8, 1977.
12. Anderson, K. E., C. E. Stevens, J. J. Tsuei, et al. Hepatitis B antigen in infants born to mothers with chronic hepatitis B antigenemia in Taiwan. *Am. J. Dis. Child.* 129:1389-92, 1975.
13. Krahn, M., R. Guasparini, M. Sherman, A. S. Detsky. Costs and cost-effectiveness of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *Am. J. Public Health.* 88:1638-44, 1998.
14. Fukuda, R., N. Ishimura, S. Hamamoto, et al. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type-I interferon receptor gene expression in the liver. *J. Med. Virol.* 63:220-7, 2001.
15. Vento, S., T. Garofano, C. Renzini, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 338:286-90, 1998.
16. Keeffe, E. B., S. Iwarson, B. J. McMahon, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 27:881-6, 1998.
17. Bruix, J., M. Sherman, J. M. Llovet, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J. Hepatol.* 35:421-30, 2001.
18. Lok, A. S., E. J. Heathcote, J. H. Hoofnagle. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology.* 120:1828-53, 2001.
19. De Franchis, R., G. Meucci, M. Vecchi, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann. Int. Med.* 118:191-4, 1993.
20. Hsu, Y.S., R. N. Chien, C. T. Yeh, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 35:1522-7, 2002.
21. Santagostino, E., M. Colombo, M. Rivi, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood.* 102:78-82, 2003.

- 22.** Trevisani, F., N. S. De, G. Rapaccini, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: Effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am. J. Gastro.* 97:734-44, 2002.
- 23.** Manesis, E. K., G. V. Papatheodoridis, S. J. Hadziyannis. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology.* 122:2092-3, 2002.
- 24.** Fattovich, G., G. Giustina, J. Sanchez-Tapias, et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: Relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am. J. Gastroenterol.* 93:896-900. 1998.
- 25.** Perrillo, R. P., C. L. Lai, Y. F. Liaw, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 36:186-94, 2002.
- 26.** Brunetto, M. R., F. Oliveri, P. Colombatto, et al. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J. Hepatol.* 39 Suppl. 1: S164-7, 2003.
- 27.** Janssen, H. L., G. Gerken, V. Carreno, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: Increased efficacy of prolonged treatment. *Hepatology.* 30:238-43, 1999.
- 28.** Hoofnagle, J. H. Challenges in therapy of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 39 Suppl. 1: S230-5, 2003.
- 29.** Perrillo, R. P., E. R. Schiff, G. L. Davis, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N. Engl. J. Med.* 323:295-301, 1990.
- 30.** Brook, M. G., G. Chan, I. Yap, P. Karayiannis, A. M. Lever, M. Jacyna, J. Main, H. C. Thomas. Randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon alfa in European men with chronic hepatitis B virus infection. *Br. Med. J.* 299:652-6, 1989.
- 31.** Wong, D. K., C. Yim, C. D. Naylor, E. Chen, et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: Randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Ann. Intern. Med.* 119:312-23, 1993.
- 32.** Van Nunen, A. B., B. E. Hansen, D. J. Suh, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: Relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut.* 52:420-4, 2003.
- 33.** Tine, F., A. Liberati, A. Craxi, et al. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis of the published literature. *J. Hepatol.* 18:154-162, 1993.
- 34.** Song, B. C., D. J. Suh, H. C. Lee, et al. Which patients with chronic hepatitis B are more likely to relapse after interferon alpha-induced hepatitis B e antigen loss in Korea? *J. Clin. Gastro.* 38:124-9, 2004.
- 35.** Yuen, M. F., C. K. Hui, C. C. Cheng, et al. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology.* 34:139-45, 2001.
- 36.** Niederau, C., T. Heintges, S. Lange, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 334:1422-7, 1996.
- 37.** Lin, S. M., I. S. Sheen, R. N. Chien, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 29:971-975, 1999.
- 38.** Lampertico, P., E. Del Ninno, M. Vigano, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology.* 37:756-63, 2003.
- 39.** Manesis, E.K., S. J. Hadziyannis. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 121:101-9, 2001.
- 40.** Papatheodoridis, G.V., E. Manesis, S. J. Hadziyannis. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 34:306-13, 2001.
- 41.** Lai, C. L., R. N. Chien, N. W. Leung, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N. Engl. J. Med.* 339:61-8, 1998.

- 42.** Dienstag, J. L., E. R. Schiff, T. L. Wright, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Engl. J. Med.* 341:1256-63, 1999.
- 43.** Schalm, S. W., J. Heathcote, J. Cianciara, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: A randomized trial. *Gut.* 46:562-8, 2000.
- 44.** Song, B. C., D. J. Suh, H. C. Lee, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology.* 32:803-6, 2000.
- 45.** Hunt, C. M., J. M. McGill, M. I. Allen, L. D. Condeay. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology.* 31:1037-44, 2000.
- 46.** Leung, N. W., C. L. Lai, T. T. Chang, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: Results after three years of therapy. On behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Hepatology.* 33:1527-32, 2001.
- 47.** Lok, A. S., C. L. Lai, N. Leung, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 125:1714-22, 2003.
- 48.** Tassopoulos, N. C., R. Volpes, G. Pastore, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology.* 29:889-96, 1999.
- 49.** Santantonio, T., M. Mazzola, T. Iacovazzi, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J. Hepatol.* 32:300-6, 2000.
- 50.** Schiff, E. R., J. L. Dienstag, S. Karayalcin, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon non-responders. *J. Hepatol.* 38:818-26, 2003.
- 51.** Hadziyannis, S. J., N. C. Tassopoulos, E. J. Heathcote, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348:800-7 2003.
- 52.** Marcellin, P., T. T. Chang, S. G. Lim, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348:808-16, 2003.
- 53.** Perrillo, R., H. W. Hann, D. Mutimer, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 126:81-90, 2004.
- 54.** Angus, P., R. Vaughan, S. Xiong, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology.* 125:292-7, 2003.
- 55.** Cooksley, W. G., T. Piratvisuth, S. D. Lee, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDA): An advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.* 10:298-305, 2003.
- 56.** McMahon, B. J., P. Holck, L. Bulkow, M. Snowball. Serologic and clinical outcomes of 1,563 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann. Int. Med.* 135:759-68, 2001.
- 57.** Bortolotti, F., P. Cadrobbi, C. Crivellaro, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology.* 99:805-810, 1990.
- 58.** Lok, A. S. F., C. L. Lai. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology.* 8:1130-1133, 1988.
- 59.** Evans, A. A., M. Fine, W. T. London. Spontaneous seroconversion in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: Implications for therapy. *J. Clinical. Infect. Dis.* 176:845-850, 1997.
- 60.** Marx, G., S. R. Martin, J. F. Chicoine, F. Alvarez. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origin. *J. Infect. Dis.* 186:295-301, 2002.
- 61.** Sokal, E. M., H. S. Conjeevaram, E. A. Roberts, F. Alvarez, E. M. Bern, P. Goyens, P. Rosenthal, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 114:988-995, 1998.
- 62.** Jonas, M. M., D. A. Kelley, J. Mizerski, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 30. 346:1706-13, 2002.

- 63.** Van Zonneveld, M., A. van Nunen, H. G. Niesters, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J. Viral. Hepat.* 10: 294-297, 2003.
- 64.** Villeneuve, J. P., L. D. Condreay, B. Willems, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology.* 31: 207-10, 2000.
- 65.** Fontana, R. J., H. W. Hann, R. P. Perrillo, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology.* 123:719-27, 2002.
- 66.** Ben-Ari, Z., E. Broida, Y. Kittai, et al. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 95: 3579-83, 2000.
- 67.** Lau, G. K., M. L. He, D. Y. Fong, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology.* 36: 702-709, 2002.
- 68.** Nagler, A., Y. Ilan, R. Adler, et al. Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination. *Bone Marrow Transplant.* 1:475-8, 1995.
- 69.** Remis, R. S., A. Dufour, M. Alary, et al. Association of hepatitis B virus infection with other sexually transmitted infections in homosexual men. Omega Study Group. *Am. J. Public Health.* 90:1570-4, 2000.
- 70.** Colin, J. F., D. Cazals-Hatem, M. A. Lorient, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology.* 29:1306-10, 1999.
- 71.** Gilson, R. J., A. E. Hawkins, M. R. Beecham, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: Effects on the natural history of infection. *AIDS.* 11:597-606, 1997.
- 72.** Scolfaro, C., P. Fiammengo, L. Balbo, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-1-infected children: Double efficacy doubling the paediatric dose. *AIDS.* 10:1169-70, 1996.
- 73.** Wong, E. K., N. J. Bodsworth, M. A. Slade, et al. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: Influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int. J. STD. AIDS.* 7:490-4, 1996.
- 74.** Kaplan, J. E., H. Masur, K. K. Holmes. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep* 51(RR-8): 1-52, 2002.
- 75.** Notice to Readers Update: Recommendations to prevent Hepatitis B virus transmission -- United States. *MMWR Recomm. Rep.* 44:574-5, 1995.
- 76.** Cooper, D., D. Gore D, A. L. Pozniak, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine combination therapy compared to lamivudine alone for HBV in therapy-naïve HIV/HBV co-infected patients: 48-week interim results. Abstract 825. In: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2003 February 10-14, 2003, Boston, MA, 2003.
- 77.** Da Silva, L. C., J. R. Pinho, R. Sitnik, L. E. Da Fonseca, F. J. Carrilho. Efficacy and tolerability of long-term therapy using high lamivudine doses for the treatment of chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol.* 36:476-85, 2001.
- 78.** Benhamou, Y., M. Bochet, V. Thibault, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology.* 30:1302-6, 1999.
- 79.** Cooper, D., D. F. Coakley, J. Sayre, et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV/HBV co-infected patients. Abstract 6015. In: XIV International AIDS Conference, 2002 July 7-12, 2002, Barcelona, Spain, 2002.
- 80.** Bochet, M., R. Tubiana, Y. Benhamou, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine-resistant HBV replication in patients co-infected with HIV/HBV. Abstract 675-M. In: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 February 24-28, 2003, Seattle, WA, 2002.

- 81.** Maio, G., P. d'Argenio, T. Stroffolini, et al. Hepatitis C virus infection and alanine aminotransferase levels in the general population: A survey in a southern Italian town. *J. Hepatol.* 33:116-20, 2000.
- 82.** Comandini, U. V., G. Tossini, M. A. Longo, et al. Sporadic hepatitis C virus infection: A case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand. J. Infect. Dis.* 30:11-5, 1998.
- 83.** McHutchison, J. G., T. Poynard, R. Esteban-Mur, et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology.* 35:688-93, 2002.
- 84.** Davis, G. L., R. Esteban-Mur, V. Rustgi, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 339:1493-9, 1998.
- 85.** Marcellin, P., N. Boyer, A. Gervais, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann. Intern. Med.* 127:875-81, 1997.
- 86.** Manns, M. P., J. G. McHutchison, S. C. Gordon, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. *Lancet.* 358:958-965, 2001.
- 87.** Fried, M. W., M. L. Shiffman, R. Reddy, C. Smith, G. Marinos, F. L. Goncalves Jr, D. Haussinger, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347:975-982, 2002.
- 88.** Hadziyannis, S. J., H. Cheinquer, T. Morgan, et al. Peginterferon alfa 2a (40KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): Efficacy and safety results from a phase III randomized double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J. Hepatol.* 36 Suppl. 1: 3, 2002.
- 89.** Bedossa, P., T. Poynard. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 24:289-93, 1996.
- 90.** Davis, G. L., J. B. Wong, J. G. McHutchison, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 38:645-52, 2003.
- 91.** Shobokshi, O. A., F. E. Serebour, L. Skakni, et al. Week 12 EVR predicts EOT in CHC genotype 4 patients treated with peginterferon alfa 2a (40kD)/RBV. *J. Hepatol.* 38 Suppl. 2: 172, 2003.
- 92.** Seeff, L. B., J. H. Hoofnagle. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology.* 36(5 Suppl 1): S1-2, 2002.
- 93.** EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J. Hepatol.* 31 Suppl 1: 3-8, 1999.
- 94.** Unitron Peg® (Peginterferon alfa-2b) package insert. Schering Canada. 2003.
- 95.** Pegasys® (Peginterferon alfa-2a) Product Monograph. Hoffman-LaRoche Limited (accessed online December 1, 2003). 2003.
- 96.** Soza, A., J. E. Everhart, M. G. Ghany, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 36:1273-9, 2002.
- 97.** McHutchison, J. G., M. Manns, K. Patel, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 123:1061-9, 2002.
- 98.** Dieterich, D. T., R. Wasserman, N. Brau, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am. J. Gastroenterol.* 98:2491-9, 2003.
- 99.** Kolioukas, D., I. Sidiropoulos, M. Masmanidou, et al. Comparative analysis and effect of GM-CSF on neutropenia in peg-interferon alpha-2b and ribavirin treated chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 36:587, 2002.
- 100.** Carey, E., M. Rosati, M. Anderson, et al. Use of G-CSF allows for optimal PEG-INF dosing during therapy for hepatitis C virus with pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 36:604, 2002.



- 101.** Gronbaek, K., H. B. Krarup, H. Ring-Larsen, et al. Interferon alfa-2b alone or combined with recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as treatment of chronic hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol.* 37:840-4, 2002.
- 102.** Marcellin, P., S. Levy, S. Erlinger. Therapy of hepatitis C: Patients with normal aminotransferases levels. *Hepatology.* 23(Suppl 1): 133S-136S, 1997.
- 103.** Tassopoulos, N. C. Treatment in patients with normal ALT levels. *J. Hepatol.* 31(Suppl 1): 193-196, 1999.
- 104.** Bacon, B. R. Treatment of patients with Hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology.* 36:S179-S184, 2002.
- 105.** Mathurin, P., J. Moussalli, J. Cadranel, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine aminotransferase activity. *Hepatology.* 27:868-872, 1998.
- 106.** Jamal, M., A. Soni, P. G. Quinn, et al. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels in the Southwestern United States. *Hepatology.* 30:1307-1311, 1999.
- 107.** Hui, C., T. Belaye, K. Montegrande, T. L. Wright. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated aminotransferases. *J. Hepatol.* 38:511-517, 2003.
- 108.** Persico, M., E. Persico, R. Suozzo, S. Conte, M. De Seta, L. Coppola, B. Palmentieri, F. C. Sasso, R. Torella. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology.* 118:760-764, 2000.
- 109.** Cividini, A., C. Rebutti, E. Silini, M. U. Mondelli. Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign? *Gastroenterology.* 121:1526-1527, 2001.
- 110.** Zeuzem, S., M. Diago, E. Gane, et al. International multicentre randomized, controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus). *Hepatology.* 38. Suppl 1 208A, 2003.
- 111.** Orland, J. R., T. L. Wright, S. Cooper. Acute hepatitis C. *Hepatology.* 33:321-7, 2001.
- 112.** Villano, S. A., D. Vlahov, K. E. Nelson, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology.* 29:908-14, 1999.
- 113.** Gerlach, J. T., H. M. Diepolder, R. Zachoval, et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 125:80-8, 2003.
- 114.** Jaeckel, E., M. Cornberg, H. Wedemeyer, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *New Engl. J. Med.* 345:1452-7, 2001.
- 115.** Fattovich, G., G. Giustina, G. Degos, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 112:463-72, 1997.
- 116.** Crippin, J. S., T. McCashland, N. Terrault, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplantation.* 8:350-5, 2002.
- 117.** Shiffman, M. Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: Results from the lead-in phase of the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology.* 36(Pt. 2): 295A, 2002.
- 118.** Jacobsen, I., M. W. Russo, R. S. Brown, E. Lebovics, A. Min, S. Esposito, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: A trial in prior non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers. *Gastroenterology.* 122:A626, 2002.
- 119.** Bruchfeld, A., L. Stahle, J. Andersson, R. Schvarcz. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study. *J. of Viral Hepatitis.* 8:287-92, 2001.
- 120.** Gane, E., H. Pilmore. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation.* 74:427-37, 2002.
- 121.** Vogt, M., T. Lang, G. Frosner, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *New Engl. J. Med.* 341:866-70, 1999.

- 122.** Bortolotti, F., P. Jara, C. Diaz, et al. Posttransfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J. of Pediat. Gastroenterol. Nutr.* 18:279-83, 1994.
- 123.** Lackner, H., A. Moser, J. Deutsch, et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics.* 106:E53, 2000.
- 124.** Wirth, S., T. Lang, S. Gehring, P. Gerner. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 36:1280-4, 2002.
- 125.** Comanor, L., J. Minor, H. S. Conjeevaram, et al. Impact of chronic hepatitis B and interferon-alpha therapy on growth of children. *J. Viral. Hepat.* 8:139-47, 2001.
- 126.** Barlow, C. F., C. J. Priebe, J. B. Mulliken, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J. Pediat.* 132(3 Pt 1): 527-30, 1998.
- 127.** Remis, R. S. The Prevalence of hepatitis C in Canada. Submitted to Health Canada, 2003.
- 128.** Thomas, D. L., D. Vlahov, L. Solomon, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore).* 74:212-20, 1995.
- 129.** Macias, J., I. Melguizo, F. J. Fernandez-Rivera, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21:775-81, 2002.
- 130.** Graham, C. S., L. R. Baden, E. Yu, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 33:562-9, 2001.
- 131.** Eyster, M. E., L. S. Diamondstone, J. M. Lien, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: Effect of co-infection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 6:602-10, 1993.
- 132.** Telfer, P., C. Sabin, H. Devereux, et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br. J. Haematol.* 87:555-61, 1994.
- 133.** Greub, G., B. Ledergerber, M. Battegay, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus co-infection: The Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 356:1800-5, 2000.
- 134.** Sulkowski, M. S., R. D. Moore, S. H. Mehta, R. E. Chaisson, D. L. Thomas. Hepatitis C and progression of HIV disease. *J. Am. Med. Assoc.* 288:199-206, 2002.
- 135.** Klein, M. B., R. G LaLonde, S. Suissa. Hepatitis C (HCV) co-infection is preventing the realization of substantial health benefits associated with HAART. Abstract 216. In: 11th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2002, Winnipeg, Manitoba.
- 136.** Chung, R. T., S. R. Evans, Y. Yang, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS.* 16:1915-23, 2002.
- 137.** Torre, D., R. Tambini, F. Cadario, et al. Evolution of co-infection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 33:1579-85, 2001.
- 138.** Aceti, A., C. Pasquazzi, B. Zechini. Alanine aminotransferase decrease in HIV-hepatitis C virus co-infected patients responding to antiretroviral therapy. *AIDS.* 17:2141-2, 2003.
- 139.** Perronne, C., F. Carrat, F. Bani-Sadr, et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A randomized controlled trial of pegylated-interferon-a-2b plus ribavirin vs. interferon-a-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. Abstract 117LB. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11; 2004, San Francisco, MA 2004.
- 140.** Moreno, L. Pegylated interferon-a 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 18:67-73, 2004.
- 141.** Chung, R., J. Andersen, P. Volberding, et al. A randomized, controlled trial of PEG-interferon-a-2a plus ribavirin vs. interferon-a-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-co-infected persons: Follow-up results of ACTG A5071. Abstract 110. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11; 2004, San Francisco, MA, 2004.

- 142.** Torriani, F. J., J. Rockstroh, M. Rodriguez-Torres, et al. Final results of APRICOT: A randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon-a-2a + ribavirin vs. interferon-a-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. Abstract 112. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11; 2004, San Francisco, MA, 2004.
- 143.** Hammoud, G., J. Li, K. Vega, et al. Poor tolerability to high Dose Peg Interferon and Ribavirin in HIV/HCV co-infected patients; initial results from a randomized multicentre trial. *Hepatology*. 38. Suppl 1 327A, 2003.
- 144.** Lafeuillade, A., G. Hittinger, S. Chadapaud. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV co-infection. *Lancet*. 357:280-1, 2001.
- 145.** Salmon-Ceron, D., L. Chauvelot-Moachon, S. Abad, et al. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet*. 357:1803-4, 2001.
- 146.** Salmon-Ceron, D., L. Chauvelot-Moachon, S. Abad, B. Silbermann, P. Sogni. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet*. 357:1803-4, 2001.
- 147.** Sim, S. M., P. G. Hoggard, S. D. Sales, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: A concentration-dependent interaction. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 14:1661-7, 1998.
- 148.** Gisolf, E. H., C. Dreezen, S. A. Danner, et al. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. *Clin Infect. Dis*. 31:1234-9, 2000.
- 149.** Van Leth, F., E. A. Hassink, P. Phanuphak, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined together with stavudine and lamivudine. Abstract 176. In: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2003 February 2003, Boston, MA, 2003.
- 150.** Fortgang, I. S., P. C. Belitsos, R. E. Chaisson, et al. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. *Am. J. Gastroenterol*. 90:1433-6, 1995.
- 151.** Brinkman, K., H. J. ter Hofstede, D. M. Burger, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: Mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 12:1735-44, 1998.
- 152.** Aceti, A., C. Pasquazzi, B. Zechini, C. De Bac. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: The role of hepatitis B and C virus infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 29:41-8, 2002.
- 153.** Sulkowski, M. S., D. L. Thomas, S. H. Mehta, R. E. Chaisson, R. D. Moore. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 35:182-9, 2002.
- 154.** Sulkowski, M. S., D. L. Thomas, R. E. Chaisson, R. D. Moore. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 283:74-80, 2000.
- 155.** Bourezane, Y., D. Salard, B. Hoen, S. Vandell, C. Drobacheff, R. Laurent. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin. Infect. Dis*. 27:1321-2, 1998.
- 156.** Martinez, E., J. L. Blanco, J. A. Arnaiz, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 15:1261-8, 2001.
- 157.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services. November 2003.
- 158.** Dieterich, D. T. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Di*. 185 Suppl 2: S128-37, 2002.

**Tableau 1. Système de classification des recommandations et des lignes directrices de pratique clinique (3)**

<b>Fermeté de la recommandation</b>	<b>Définition</b>
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation ou l'intervention.
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation ou l'intervention.
C	Preuves insuffisantes pour recommander l'utilisation ou l'intervention.
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation ou l'intervention.
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation ou l'intervention.
<b>Qualité des preuves</b>	
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas/témoins réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

**Tableau 2. Contre-indications au traitement antiviral**

<b>Interféron alpha</b>	<b>Ribavirin</b>	<b>Interféron et ribavirine</b>
Maladie psychiatrique sévère ou non contrôlée	Grossesse ou contraception inadéquate (hommes ou femmes)	Respect médiocre du traitement documenté
Décompensation hépatique	Cardiopathie sévère	Abus de stupéfiants ou d'alcool non traité et permanent
Transplantation d'organe solide (sauf foie)	Insuffisance rénale sévère	Tout autre trouble médical grave non contrôlé
Certaines maladies auto-immunes, notamment l'hépatite auto-immune	Hémoglobinopathie	
Épilepsie mal contrôlée par le traitement	Anémie sévère	
Neutrophiles $<0,75 \times 10^9/L$		
Numération plaquettaire $<40 \times 10^9/L$		
Infection sévère active		



**Questionnaire d'évaluation****« Prise en charge des hépatites virales : Conférence canadienne de consensus 2003-2004 »**

En réponse aux recommandations faites lors d'une récente évaluation du programme de lutte contre l'hépatite C de Santé Canada, le programme distribue un questionnaire aux destinataires de la publication mentionnée ci-dessus. Le présent exercice permettra au programme d'en apprendre davantage sur l'utilité du produit et de déterminer s'il vous a aidé dans votre profession.

Veillez prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire. Votre temps et vos commentaires sont très appréciés.

1. Veuillez indiquer votre profession (s.v.p. √ votre rôle principal).  

<input type="checkbox"/> Médecin	<input type="checkbox"/> Infirmière autorisée	<input type="checkbox"/> Infirmière praticienne
<input type="checkbox"/> Chercheur	<input type="checkbox"/> Avocat communautaire	<input type="checkbox"/> Élaboration de politiques
<input type="checkbox"/> Autre : précisez _____		
  
2. Veuillez indiquer votre domaine de pratique principal ou votre spécialité (s.v.p. √ un seul domaine).  

<input type="checkbox"/> Hépatologie	<input type="checkbox"/> Gastroentérologie	<input type="checkbox"/> Maladies infectieuses
<input type="checkbox"/> Médecine familiale	<input type="checkbox"/> Santé communautaire	<input type="checkbox"/> Santé publique
<input type="checkbox"/> Autre : précisez _____		
  
3. Connaissez-vous le document « Prise en charge des hépatites virales : Conférence canadienne de consensus 2003-2004 »?  

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non (si non, vous avez terminé le questionnaire)
------------------------------	---
  
4. Comment avez vous découvert le document « Prise en charge des hépatites virales : Conférence canadienne de consensus 2003-2004 »? (s.v.p. √ toutes les cases qui s'appliquent).  

<input type="checkbox"/> Site Web	<input type="checkbox"/> Conférence	<input type="checkbox"/> Publication
<input type="checkbox"/> Lieu de travail	<input type="checkbox"/> Autre : _____	
  
5. Avez-vous utilisé le document « Prise en charge des hépatites virales : Conférence canadienne de consensus 2003-2004 »?  

<input type="checkbox"/> Oui (s.v.p. passez à la question 7)	<input type="checkbox"/> Non (s.v.p. passez à la question 6)
--	--

6. **Si vous n'avez pas utilisé** le document « Prise en charge des hépatites virales : Conférence canadienne de consensus 2003-2004 », avez-vous l'intention de l'utiliser?

- Oui  Non (si non, vous avez terminé le questionnaire)

7. Si vous avez utilisé ou envisagez d'utiliser le document, comment l'avez-vous utilisé ou l'utiliserez-vous? (s.v.p. ✓ toutes les cases qui s'appliquent).

- pour conseiller les patients infectés  
 pour guider le traitement des patients infectés  
 comme document de référence, p. ex., pour la rédaction de matériel ou de publications à titre éducatif  
 pour guider l'élaboration de politiques  
 pour guider l'enseignement en classe  
 autre : \_\_\_\_\_

8. Veuillez évaluer le document au moyen d'une échelle de 1 à 4.  
(1 = médiocre, 2 = moyen, 3 = bon, 4 = excellent)

Lisibilité	1	2	3	4
Présentation	1	2	3	4
Contenu	1	2	3	4
Utilité	1	2	3	4

9. Veuillez lire les énoncés suivants et encerclez une réponse pour chacun.

**9a** Les recommandations dans le document indiquent clairement les étapes de la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord

**9b** Les recommandations dans le document indiquent clairement le diagnostic d'infection par le virus d'hépatite B.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord

**9c** Les recommandations dans le document indiquent clairement le diagnostic d'infection par le virus d'hépatite C.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord



**9d** Les recommandations dans le document indiquent clairement les options de traitement de l'hépatite B chronique.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord

**9e** Les recommandations dans le document indiquent clairement les options de traitement de l'hépatite C aiguë et chronique.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord

**9f** Les recommandations dans le document fournissent un outil de référence utile, qui guidera ma pratique.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord

**9g** Les recommandations dans le document fournissent un outil de référence utile pour le développement de matériel éducatif/activités de formation en santé/élaboration de politiques.

Totalement en désaccord   En désaccord   Incertain(e)   D'accord   Fortement d'accord

10. Quelles sont vos recommandations pour le perfectionnement ou l'amélioration du document « Prise en charge des hépatites virales : Conférence canadienne de consensus 2003-2004 »?

---

---

---

---

---

S.V.P. envoyez le questionnaire rempli, par télécopieur, à l'attention de Cathy Sevigny, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, au (613) 957-0381.

Merci de votre contribution et d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire.