

Prise en charge de l'hépatite C chronique :
lignes directrices de consensus

Morris Sherman, Ph.D. M.D.¹, Stephen Shafran, M.D.², Kelly Burak, M.D.³, Karen Doucette, M.D.², Winnie Wong, M.D.², Nigel Girgrah, M.D.¹, Eric Yoshida, M.D.⁴, Eberhard Renner, M.D.⁵, Philip Wong, M.D.⁶, Marc Deschênes, M.D.⁶

- 1 Département de médecine, Université de Toronto**
- 2 Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton**
- 3 Département de médecine, Université de Calgary, Calgary**
- 4 Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**
- 5 Département de médecine, Université du Manitoba, Winnipeg**
- 6 Département de médecine, Université McGill, Montréal**

Adresse postale
Morris Sherman
Toronto General Hospital
Pièce n° NCSB 11C 1252
585 University Avenue
Toronto (Ontario)
M5G 2N2
Tél. : 416-340-4756
Télécopieur : 416-591-2107
Courriel : morris.sherman@uhn.on.ca

Hépatite C

Épidémiologie de l'hépatite C au Canada

L'hépatite C chronique continue d'imposer un lourd fardeau médical et économique aux Canadiens. Elle est associée à une surmortalité qui continuera de s'accroître durant de nombreuses années (figure 1). Elle peut entraîner pour les personnes infectées une diminution de leur qualité de vie.

Il n'existe aucune étude représentative à grande échelle permettant de déterminer la prévalence de l'hépatite C chronique au Canada. Cependant, des techniques de modélisation perfectionnées indiquent que le taux de prévalence est d'environ 0,8 à 1 % et qu'il augmente avec le temps (1). Le taux estimatif annuel de mortalité due à l'hépatite C et le taux de guérison des patients traités sont dépassés par le nombre de nouveaux cas d'infection et le nombre d'immigrants infectés qui entrent au Canada, ce qui signifie que la prévalence de l'infection par le VHC est en hausse et continuera d'augmenter durant les années à venir (voir le tableau 2). Actuellement, environ 65 % du nombre estimatif de cas au Canada ont été décelés. Selon les prévisions, d'ici 2022, le nombre de décès dus à l'hépatite C grimpera du tiers (figure 1)(1).

Environ 20 % des cas d'hépatite C au Canada concernent des immigrants, pour qui l'accès aux soins de santé est souvent moins qu'optimal (1). Au nombre des pays où les taux de prévalence de l'hépatite C sont élevés et dont les ressortissants immigreront au Canada figurent l'Égypte, la Somalie, le Pakistan, le Bangladesh et le Vietnam. Les immigrants qui ont quitté l'Europe du Sud (principalement l'Italie, la Grèce et l'Espagne) pour venir s'établir au Canada il y a longtemps présentent également un taux de prévalence élevé d'hépatite C, associé à des épidémies silencieuses qui ont sévi dans leur pays natal à compter de la fin de la Seconde Guerre mondiale jusque vers 1975. L'infection par le virus de l'hépatite C par suite de la transfusion de produits sanguins ne représente qu'environ 13 % de tous les cas. L'utilisation de drogues par injection – actuelle ou passée – représente plus de 65 % de tous les cas d'infection par le virus de l'hépatite C au Canada (tableau 3).

Presque toutes les nouvelles infections par le virus de l'hépatite C contractées au Canada sont transmises lors du partage de matériel utilisé pour s'injecter des drogues. Cependant, l'immigration représente maintenant environ 33 % de tous les nouveaux cas d'hépatite C (1).

Compte tenu des estimations alarmantes concernant le futur fardeau de la maladie, il est urgent d'obtenir des données plus précises sur l'incidence et la prévalence de l'hépatite C et de ses complications pour guider la planification des soins de santé et la répartition des ressources.

- 1. Recommandation : Il faudrait élaborer une étude de prévalence en population à grande échelle pour évaluer exactement la prévalence de l'hépatite C au Canada. La méthodologie de l'étude devrait tenir compte des facteurs de risque connus, et il**

- faudrait échantillonner spécifiquement des populations pour lesquelles l'endémicité est élevée (III).
2. **Recommandation : L'actuel système de surveillance et de collecte/déclaration des données doit être élargi afin de mieux cerner l'incidence de la maladie (nouveaux cas) (III).**
 3. **Recommandation : Il faut prendre des mesures pour réduire les cas d'infection par le virus de l'hépatite C chez les utilisateurs de drogues par injection et les utilisateurs de cocaïne sous forme de crack. Ces mesures peuvent comprendre l'augmentation du nombre de sites d'injection supervisés, la mise en œuvre de programmes d'échange de seringues, la fourniture de matériel d'injection ou de pipes à crack à usage unique. Les obstacles juridiques à la mise en œuvre de tels programmes doivent être éliminés. Il ne s'agit pas d'une question de criminalité, mais d'une question de santé publique, puisque les utilisateurs de drogues par injection servent de plus en plus de réservoir pour la propagation de l'infection (III).**
 4. **Recommandation : Il faudrait établir des programmes pour déceler les quelque 35 % de personnes qui sont infectées par le virus de l'hépatite C sans le savoir, étant donné qu'il existe un traitement curatif; quant aux personnes qui ne peuvent être guéries, elles pourraient être renseignées sur les changements à apporter dans leur mode de vie pour ralentir la progression de la maladie (III).**

Hépatite C aiguë

La plupart des cas d'hépatite C aiguë sont asymptomatiques et, partant, ils sont rarement diagnostiqués. Le diagnostic de l'hépatite C aiguë donne néanmoins l'occasion d'offrir un traitement efficace. L'hépatite C aiguë est généralement diagnostiquée dans trois circonstances - séroconversion documentée, exposition connue (p. ex. piqûre d'aiguille) et hépatite clinique aiguë.

Le taux d'élimination spontanée du virus après une hépatite C aiguë est élevé, dépassant 50 % selon certaines études (2). Plus l'infection a été contractée à un jeune âge, plus les chances d'élimination spontanée du virus sont grandes. L'élimination spontanée du virus peut être prévue avec beaucoup d'exactitude dans les cas d'hépatite ictérique. Le virus est généralement éliminé dans les 14 semaines suivant l'exposition. La plupart des patients éliminent le virus dans les 12 semaines suivant l'exposition. Cependant, une seule épreuve de détection de l'ARN du VHC donnant des résultats négatifs ne suffit pas pour confirmer l'élimination du virus, et il faudrait alors répéter le test au moins une fois.

Compte tenu du caractère imprévisible de la séroconversion, il faut envisager le traitement pour tous les patients. Le traitement est plus efficace s'il est amorcé dans les 12 semaines suivant l'exposition (3, 4). On a fait état de taux de réponse virologique soutenue (RVS) supérieurs à 90 % dans des cas ayant reçu une monothérapie à l'interféron pégylé (5-7).

5. **Recommandation : Les patients présentant une hépatite C ictérique aiguë peuvent être observés durant une période allant jusqu'à 12 semaines en vue de déterminer s'ils éliminent le virus spontanément. Si ce n'est pas le cas, il faudrait amorcer le traitement à la 12^e semaine (II-2).**
6. **Recommandation : Chez les patients qui présentent une hépatite C non ictérique aiguë, la probabilité d'élimination spontanée est faible et, partant, le traitement pourrait être amorcé peu après le diagnostic (II-2).**
7. **Recommandation : Le traitement consiste en une monothérapie à l'interféron pégylé alpha. Les patients infectés par le génotype 2 ou 3 devraient être traités durant 12 semaines, et ceux infectés par le génotype 1 durant 24 semaines (I).**

Hépatite C chronique

Sélection des patients pour le traitement

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. Il s'agit entre autres des personnes qui utilisent des drogues par injection ou en ont utilisées dans le passé (UDI), les sujets ayant reçu des produits sanguins par transfusion avant l'introduction des tests de dépistage des anticorps anti-VHC de deuxième génération en 1991 et les immigrants venant de pays à forte prévalence d'infection à VHC où des interventions médicales ont pu être effectuées au moyen d'aiguilles mal stérilisées ou de produits sanguins non testés (8, 9).

Le premier test devrait être la recherche des anticorps anti-VHC (dosage immunoenzymatique de 3^e génération). Le résultat peut être confirmé au moyen d'un test sensible de détection de l'ARN du VHC.

8. **Recommandation : Tous les patients souffrant d'hépatite C chronique devraient faire l'objet d'une évaluation visant à déterminer s'ils pourraient bénéficier d'un traitement (III).**

La question de savoir si l'on offre un traitement ou non doit être tranchée en fonction des risques et des bienfaits pour le patient. Il s'agit d'une décision difficile, qui doit tenir compte du risque de progression de la maladie vers le stade terminal, de la probabilité d'une réponse favorable au traitement, des effets indésirables potentiels du traitement et de la présence d'une comorbidité. Les souhaits du patient doivent également être pris en compte. Bien que les patients souffrant d'une hépatopathie avancée soient ceux qui ont le plus besoin d'un traitement, ceux qui en sont aux premiers stades de la maladie sont ceux qui sont le plus susceptibles d'éliminer le virus.

Lorsqu'on évalue un patient en vue de déterminer s'il est un bon candidat au traitement, on devrait examiner ses antécédents actuels ou passés de troubles psychiatriques, de troubles convulsifs, de

maladie cardiaque ou de néphropathie, de maladie auto-immune et d'alcoolisme ou d'autres toxicomanies.

Les autres tests de laboratoire comprennent la détermination du génotype du VHC et la mesure de la charge virale, le taux de TSH, d'ANA, de β -HCG sériques ou urinaires (chez les femmes en âge de procréer) et un ECG (si le patient a plus de 50 ans ou s'il a des antécédents de maladie cardiaque). Il est en outre recommandé d'effectuer un examen du fond de l'œil pour éliminer la rétinopathie chez les patients de plus de 50 ans, l'hypertension artérielle ou le diabète sucré. Bien que l'IFN puisse induire une rétinopathie, il n'existe aucune donnée indiquant que le risque est plus élevé ou que la rétinopathie est plus grave chez les patients porteurs d'une rétinopathie préexistante. La rétinopathie se résorbe lors de la cessation du traitement à l'interféron.

La biopsie du foie reste la mesure la plus sensible de la gravité de l'atteinte hépatique. Bien qu'elle ne soit pas obligatoire, elle est recommandée avant d'amorcer le traitement. Chez les patients qui choisissent de ne pas être traités, une biopsie révélant une maladie bénigne est utile pour justifier cette décision.

9. Recommandation : Un test qualitatif sensible de détection de l'ARN du VHC, la mesure de la charge virale et la détermination du génotype du VHC sont essentiels pour la prise en charge de ces patients. Les résultats devraient être exprimés en UI/mL et ils devraient être disponibles rapidement (III).

En raison du risque théorique de tératogénicité associé à la ribavirine, les patients de sexe masculin ou féminin doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant les six mois suivant la fin du traitement. Cependant, aucune malformation fœtale n'a été rapportée dans des cas de grossesse où l'un des parents utilisait de la ribavirine au moment de la conception ou au début de la grossesse.

Malgré l'offre d'une thérapie plus efficace et sur mesure, il semble que moins du tiers des patients de grandes cliniques de traitement de l'hépatite C aient été traités (10). Les raisons de l'inadmissibilité les plus courantes, outre le refus du traitement par le patient, sont entre autres la probabilité élevée de non-observance, une numération globulaire faible, l'âge avancé, des troubles psychiatriques, un problème de toxicomanie, une maladie coronarienne, une maladie cérébrovasculaire, une rétinopathie, un diabète non maîtrisé, des troubles auto-immuns et une maladie pulmonaire grave.

Contre-indications

Il y a très peu de contre-indications absolues du traitement (voir le tableau 4). Pour presque toutes les contre-indications susmentionnées, il existe des rapports isolés faisant état du succès du traitement chez des patients qui auraient pu être exclus si l'on avait tenu compte de ces contre-indications. Par conséquent, la plupart des contre-indications sont considérées comme relatives plutôt qu'absolues. Dans la majorité des cas, le traitement de ces patients exige une grande expertise, et partant, s'il existe des

contre-indications relatives, ceux-ci devraient être traités dans des centres spécialisés. L'abus passé de substances ne constitue pas une contre-indication du traitement. Les patients stables qui reçoivent un traitement d'entretien à la méthadone peuvent être traités avec succès (11). Les patients qui n'abandonnent pas complètement la consommation d'alcool peuvent également être traités efficacement (12). La consommation récente d'alcool réduit la probabilité de suivre le traitement jusqu'à la fin, mais chez les sujets qui terminent le traitement, la réponse est semblable à celle des sujets qui ne boivent pas. Les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'autres toxicomanies devraient observer une période d'abstinence avant le début du traitement pour stabiliser leur état. Dans la plupart des cas, cette période devrait être de six mois, au moins, bien qu'elle puisse varier d'un cas à l'autre.

Une numération globulaire faible peut généralement être corrigée avant le début du traitement. Les patients ayant un taux d'ALAT normal devraient être admis au traitement; certains présenteront des lésions histologiques hépatiques importantes. Ils répondent au traitement de la même manière que ceux ayant un taux d'ALAT élevé (13). Les patients âgés peuvent être traités avec succès (14).

En général, dans le cas des patients ayant des problèmes d'alcoolisme ou d'autres toxicomanies, ou des troubles psychiatriques, la probabilité d'une piètre observance du traitement est le principal facteur qui détermine si le traitement peut être envisagé. Les patients qui sont susceptibles de ne pas observer le traitement pour quelque raison que ce soit ne sont généralement pas de bons candidats. Cependant, l'administration du traitement dans le cadre de soins supervisés et multidisciplinaires améliore grandement l'observance.

Le traitement n'augmente pas nécessairement le risque de dépression chez les patients ayant des antécédents de dépression. Cependant, chez les patients qui sont déprimés au départ, le risque que leurs symptômes s'aggravent est plus élevé. L'apparition de la dépression durant le traitement ne justifie pas l'abandon de ce dernier, étant donné que ces symptômes peuvent être soulagés au moyen de divers antidépresseurs. Toutefois, les idées suicidaires ou l'apparition de manies sont des urgences médicales liées au traitement, et elles exigent son interruption.

Certaines affections comme une maladie cardiaque grave, la présence d'une maladie concomitante associée à une espérance de vie réduite ou les greffes d'organes (autres que les transplantations hépatiques) sont encore des contre-indications du traitement, mais un grand nombre des contre-indications peuvent généralement être modifiées ou traitées; par conséquent, un patient considéré actuellement comme étant inadmissible au traitement devrait être réévalué ultérieurement.

Traitement de l'infection à VHC

Les meilleurs résultats ont été obtenus par l'administration de PEG-interféron en association avec de la ribavirine (15, 16). Deux formulations de PEG-interféron sont disponibles actuellement, soit l'interféron alpha-2a et l'interféron pégylé alpha-2b. Elles diffèrent par la taille et la configuration des molécules de

polyéthylène-glycol liées à la molécule d'interféron. Les deux formulations d'interféron pégylé n'ont pas été comparées une à une, mais elles semblent être des options thérapeutiques équivalentes.

Les réponses observées à différentes périodes durant le traitement sont présentées dans le tableau 5 :

Dose de ribavirine

L'interféron pégylé et la ribavirine demeurent le traitement de base de l'hépatite C. Il est clair que l'optimisation de l'exposition à la ribavirine (17, 18), en particulier durant les 12 premières semaines du traitement, est cruciale pour obtenir une bonne réponse au traitement.

Malheureusement, au Canada, la ribavirine et l'interféron sont « regroupés », ce qui réduit la possibilité pour le médecin d'augmenter la dose de ribavirine au besoin. La dose de ribavirine est fonction du poids du patient. Cependant, dans les cas d'infection due au génotype 1, il n'est pas certain que les patients qui pèsent moins de 74 kg obtiendront des résultats optimaux en utilisant 800 mg de ribavirine, ni que les patients pesant plus de 88 kg obtiendront de meilleurs résultats en utilisant 1 400 mg de ribavirine plutôt que 1 200 mg. Il n'est pas sûr non plus que les patients plus lourds infectés par le génotype 2 aient besoin de plus de 800 mg de ribavirine.

Traitement standard de l'hépatite C

Des algorithmes de traitements standard et modifiés (voir plus loin) sont présentés dans les figures 8 et 9.

10. Recommandation : Les cas d'infection due aux génotypes 1, 4, 5 et 6 devraient être traités au moyen d'un des deux médicaments suivants :

a) PEG-INF alpha-2a à une dose hebdomadaire de 180 µg par voie sous-cutanée en association avec 1 000 à 1 200 mg de ribavirine par voie orale, par jour, en deux doses fractionnées. Le choix de la dose de ribavirine varie selon que le patient a un poids supérieur ou inférieur à 75 kg (I); ou

b) PEG-INF alpha-2b à une dose hebdomadaire de 1,5 µg/kg par voie sous-cutanée en association avec 800 à 1 200 mg de ribavirine par voie orale, par jour, en deux doses fractionnées. Le choix de la dose de ribavirine dépend du poids du patient; il faut viser une dose quotidienne de ribavirine supérieure à 13,5 mg/kg administrée par voie orale en deux doses fractionnées (I).

11. Recommandation : Le traitement d'une infection due aux génotypes 1, 4, 5 et 6 est administré pendant 48 semaines. Dans le cas des patients qui ne présentent pas de réponse virologique précoce (RVP) ou qui manifestent encore une virémie après 24 semaines, il est recommandé d'interrompre le traitement, étant donné que la probabilité d'une RVS est négligeable (I).

12. Recommandation : Les cas d'infection due au génotype 2 ou 3 devraient être traités au moyen d'un des deux médicaments suivants :

a) PEG-interféron alpha-2a à une dose hebdomadaire de 180 µg par voie sous-cutanée en association avec 800 mg de ribavirine par voie orale, par jour, en deux doses fractionnées. Des données d'études comparatives randomisées, de même que d'autres sources, démontrent que dans les cas d'infection due au génotype 2 ou 3, une dose de 800 mg/jour de ribavirine est suffisante (I); ou

b) PEG-interféron alpha-2b à une dose hebdomadaire de 1,5 µg/kg par voie sous-cutanée en association avec de la ribavirine. Les fabricants recommandent d'établir la dose de ribavirine en fonction du poids pour ce groupe également, mais les données indiquant qu'une dose supérieure à 800 mg/jour est requise ne sont pas convaincantes (I).

13. Recommandation : La durée standard du traitement dans les cas d'infection due au génotype 2 ou 3 est de 24 semaines (I).

Les taux de RVS pour une infection due au génotype 1 varient entre 42 et 46 % (15, 16, 18). Des taux de RVS de 72 à 80 % ont été obtenus après le traitement d'infections dues aux génotypes 2 et 3 (15, 16, 18). Bien que les infections par d'autres génotypes que les génotypes 1, 2 et 3 soient moins courantes et que les résultats du traitement soient moins bien cernés, ces derniers semblent être meilleurs que pour les infections dues au génotype 1 mais pas aussi bons que dans le cas des infections par les génotypes 2 et 3.

Nouveaux schémas posologiques pour le traitement de l'hépatite C

De plus en plus de preuves révèlent que la durée standard du traitement n'est pas optimale pour un grand nombre de patients atteints d'hépatite C chronique. L'établissement de la durée du traitement en fonction de la cinétique virale peut maximiser les taux de RVS tout en réduisant la toxicité et les coûts associés au traitement. L'évaluation de la réponse virologique rapide (RVP) est un élément essentiel dans la décision d'abrégé la durée du traitement (voir le tableau 5).

14. Recommandation : Les cliniciens traitant des patients atteints d'hépatite C chronique doivent rapidement avoir accès à des tests de détection de l'ARN du VHC quatre semaines après le début du traitement (III).

Génotype 1

Dans le cas des patients qui présentent une RVR et pour lesquels il n'y a pas de facteurs prédictifs de réponse médiocre (fibrose avancée, charge virale importante, IMC élevé, âge avancé, origine afro-américaine, co-infection par le VIH, immunosuppression), on peut réduire la durée du traitement à 24 semaines. Dans ce sous-groupe, on peut obtenir des taux de RVS de 88 ou 89 % (19-21).

15. Recommandation : Dans les cas d'infection due au génotype 1 pour lesquels il n'y a pas de prédicteurs d'une piètre réponse et qui présentent une réponse virologique rapide, la durée du traitement peut être réduite à 24 semaines (II-3). Avant de mettre fin au traitement après 24 semaines, il faut informer le patient qu'en cas de rechute, il devra être traité de nouveau durant une période de 48 semaines. L'arrêt précoce du traitement ne devrait pas être envisagé à moins que des fonds ne soient disponibles pour l'administration d'un second traitement plus courant (III).

Certains patients peuvent présenter une diminution de l'ARN du VHC de 2 log après 12 semaines sans avoir éliminé totalement l'ARN du VHC. On parle alors d'une réponse virologique partielle ou réponse virologique précoce avec virémie. Dans ces cas, l'ARN du VHC peut être éliminé après 24 semaines. On appelle ces patients des « répondeurs lents ». Une étude préliminaire indique qu'il pourrait être utile d'étendre à 72 semaines le traitement de ce sous-groupe (22). Ultérieurement, plusieurs études comparant des traitements de 48 à 72 semaines chez des patients infectés par le génotype 1 ont démontré qu'un traitement de longue durée s'avère utile dans le cas des répondeurs lents (23-26). Par ailleurs, selon certaines études publiées dans lesquelles une dose de 800 mg de ribavirine a été utilisée, l'utilité d'un traitement de longue durée dans les cas où la dose de ribavirine a été établie en fonction du poids demeure incertaine.

16. Recommandation : On peut envisager de prolonger le traitement à 72 semaines dans les cas d'infection due au génotype 1 qui présentent une réponse virologique partielle et pour lesquels les tests de détection de l'ARN du VHC sont négatifs à la semaine 24 (I). Les frais liés au traitement de longue durée devraient être assumés dans les cas pertinents et inscrits dans les formulaires pharmaceutiques des provinces (III).

Génotypes 2 et 3

Chez les patients qui présentent une RVR après 12 à 16 semaines de traitement, la RVS est de 80 à 100 % dans le cas du génotype 2 et de 77 à 85 % pour le génotype 3 (27-32). Toutefois, dans un essai randomisé de grande envergure, le traitement d'une durée de 24 semaines a donné de meilleurs résultats que le traitement d'une durée de 16 semaines chez les patients présentant une RVR, qu'il s'agisse du génotype 2 (91 % c. 80 %) ou du génotype 3 (89 % c. 84 %) (32). Dans cette étude, on avait utilisé 800 mg de ribavirine, cependant, et bien que la dose optimale de ribavirine n'ait pas été définie adéquatement, il pourrait se révéler nécessaire d'augmenter les doses de ribavirine dans le cadre des traitements de courte durée (33).

17. Les cas d'infection due au génotype 2 ou 3 qui présentent une réponse virologique rapide peuvent être retirés du traitement après 12 à 16 semaines si ces patients recevaient une dose de ribavirine établie en fonction de leur poids (I). Avant de mettre

fin au traitement plus tôt, il faut informer le patient qu'en cas de rechute, il devra être traité de nouveau durant une période de 24 semaines. L'arrêt précoce du traitement ne devrait pas être envisagé à moins que des fonds ne soient disponibles pour l'administration d'un second traitement plus courant (III).

La RVR est le meilleur prédicteur de la RVS. Chez les patients qui ne présentent pas de RVR, les taux de RVS après un traitement d'une durée de 24 semaines sont décevants, en particulier dans les cas d'infection due au génotype 3 (41 à 58 %), mais également dans les cas d'infection due au génotype 2 (50 à 89 %) (27-32). Il est possible que la prolongation de la durée du traitement permette d'obtenir une RVS plus élevée, mais à ce jour, aucune étude n'a été effectuée sur le traitement de longue durée dans cette population. Il faut obtenir des données additionnelles pour déterminer l'effet d'un traitement de longue durée (plus de 24 semaines) chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3 qui ne produisent pas de RVR. Il n'y a pas consensus quant à la question de savoir si un traitement de longue durée devrait être offert à ce groupe de patients.

Des algorithmes de traitement de l'infection due aux génotypes 1, 2 et 3 qui tiennent compte de décisions relatives au traitement basées sur la RVR sont présentés dans les figures 2 et 3.

Génotype 4

La durée standard du traitement chez les patients infectés par le génotype 4 est de 48 semaines, ce qui donne une RVS de 40 à 79 % (34-36). Après 12 semaines, l'ARN du VHC peut être utilisé pour prédire la réponse; comme pour le génotype 1, l'absence d'une RVP a une valeur prédictive négative élevée, et le traitement devrait être interrompu. Chez les patients atteints de fibrose qui obtiennent un score de 0 à 2 à la biopsie hépatique et avaient une charge virale de moins de 800 000 IU/mL au départ, la durée du traitement peut être réduite à 36 semaines (36).

Traitement d'entretien

En plus de son action antivirale, l'interféron a de nombreuses autres propriétés dont une action antiproliférative et antiangiogénique qui peuvent réduire le taux de complications chez les patients atteints d'une fibrose avancée ne présentant pas de RVS. Trois essais de grande envergure en cours actuellement visent à évaluer l'effet d'un traitement (d'entretien) à faible dose et de longue durée dans cette population. Il n'existe pas suffisamment de données actuellement pour qu'on puisse recommander un traitement d'entretien chez les non-répondeurs.

Réadministration d'un traitement après des échecs antérieurs

Comparativement aux produits associant PEG-IFN et ribavirine actuellement disponibles, les anciens traitements antiviraux, soit l'interféron standard en monothérapie et le traitement associant l'interféron standard et la ribavirine, ont été liés à un plus grand nombre d'échecs thérapeutiques. Le nombre exact d'échecs thérapeutiques antérieurs dans la population est inconnu, mais compte tenu du nombre de

patients traités avant l'homologation des produits associant PEG-IFN et ribavirine, le nombre d'échecs du traitement par l'interféron standard n'est probablement pas négligeable. Bien que l'activité intrinsèque limitée des anciens traitements antiviraux ait grandement contribué à l'échec thérapeutique, d'autres facteurs séculaires, notamment l'établissement d'une dose sous-optimale en fonction des résultats des bilans sanguins ou par suite d'effets cliniques défavorables, la non-observance du traitement faute de soutien infirmier, l'éducation inadéquate du patient et l'inexpérience du médecin, peuvent effectivement avoir contribué à l'échec du traitement. Il faut également reconnaître que les recommandations actuelles quant à la réduction de la dose et à l'arrêt de la médication ne sont pas si restrictives et prudentes qu'elles ne l'étaient par les années passées, compte tenu du nombre d'années additionnelles d'expérience des traitements à l'interféron en général pour le VHC. Par conséquent, une forte proportion d'échecs thérapeutiques antérieurs sont vraisemblablement attribuables à l'arrêt précoce de la médication, à une réduction excessive de la dose et à l'omission de doses, plutôt qu'à une non-réponse ou à une rechute véritables.

Actuellement, sept études (37-43) évaluent la réadministration d'un traitement aux rechuteurs et aux non-répondeurs, outre une autre étude de grande envergure présentée sous forme de résumé (44). Dans deux cas, il s'agit d'essais cliniques randomisés (37, 43) qui ont comparé deux doses de PEG-IFN α -2b et de ribavirine, et les autres sont des études d'observation à groupe unique, portant sur l'administration de PEG-IFN α -2b et de ribavirine ou de PEG-IFN α -2a et de ribavirine.

En général, les rechuteurs au traitement antérieur par l'interféron ont un taux de réponse au traitement associant PEG-IFN et ribavirine supérieur (34 à 55 %) à celui des non-répondeurs (8 à 26 %). Les rechuteurs infectés par le génotype 1 répondent moins bien au traitement associant PEG-IFN et ribavirine (34 à 53 %) comparativement aux patients non infectés par le génotype 1 (c.-à-d. principalement par les génotypes 2 et 3) (42 à 70 %). Chez les non-répondeurs au traitement antérieur à l'interféron, la RVS des patients infectés par le génotype 1 variait entre 5-8 % et 17-22 %, tandis que chez les non-répondeurs non infectés par le génotype 1, elle variait entre 19-20 % et 37-57 %. Chez les non-répondeurs à un traitement en association antérieur qui sont infectés par le génotype 1, la réponse maximale est de 19-20 %. La plupart des études indiquent que la réponse est inversement proportionnelle au score de la fibrose. Selon l'étude la plus vaste, portant sur 1 046 patients, chez les non-répondeurs au traitement en association antérieur qui étaient infectés par le génotype 1, la RVS variait de 23 % dans le cas des patients présentant une fibrose portale et une numération plaquettaire $> 125 \times 10^9/L$ à 9 % pour ceux présentant une cirrhose et une numération plaquettaire de $125 \times 10^9/L$. L'absence d'une RVP à la semaine 12 permettrait également de prédire d'une manière sûre l'incapacité d'atteindre une RVS chez les patients infectés par le génotype 1. Dans les deux études randomisées sur le traitement associant PEG-IFN α -2b et ribavirine, dont la dose était basée sur le poids (c.-à-d. 1,0 c. 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de PEG-IFN (1) et 0,5 c. 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de PEG-IFN (218)), une tendance non statistiquement significative a été relevée en faveur de la dose la plus élevée basée sur le poids.

Il a en outre été démontré que l'interféron consensus améliore les taux de réponse dans les cas d'échec à des traitements antérieurs, y compris le traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine (45). Les schémas posologiques utilisés exigeaient des doses quotidiennes d'interféron, et la ribavirine n'était pas incluse. Le rôle que l'interféron consensus devrait jouer dans une seconde aire n'est pas clair.

- 18. Recommandation : Les cas de rechute à des traitements antérieurs à l'interféron standard répondent bien au traitement associant l'interféron pégylé et la ribavirine, quel que soit le génotype en cause, et ce traitement devrait leur être offert (II-2).**
- 19. Recommandation : Compte tenu de l'incertitude qui régnait à l'époque quant à la dose et à la durée du traitement, et du fait que celui-ci était en général moins efficace que le traitement associé à la ribavirine, les patients chez lesquels la monothérapie à l'interféron standard a échoué devraient avoir accès au traitement associant l'interféron pégylé et la ribavirine, peu importe si l'échec était attribuable à une non-réponse ou à une rechute, et quel que soit le génotype en cause (II-2).**
- 20. Recommandation : Les patients qui n'ont pas répondu au traitement antérieur associant l'interféron standard et la ribavirine peuvent être considérés admissibles au traitement associant l'interféron pégylé et la ribavirine. Si le traitement leur est offert, ils devraient faire l'objet d'un dosage quantitatif de l'ARN du VHC au départ et à la semaine 12. S'ils ne présentent pas de RVP, ils devraient alors être retirés du traitement (I).**

Surveillance durant le traitement

Le traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine peut provoquer de nombreux effets secondaires. Certains de ces effets peuvent être graves, voire compromettre le pronostic vital et être irréversibles. Il est donc d'une importance capitale pour l'équipe soignante de surveiller étroitement les patients. Les analyses de laboratoire effectuées durant le traitement sont les suivantes : formule sanguine aux semaines 1, 2, 4, 6 et 8, puis chaque mois; ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine, RNI, albumine, glucose, créatinine, analyse d'urine; TSH tous les trois mois et tests de grossesse périodiquement (48). La RVR est évaluée au moyen d'un dosage qualitatif de l'ARN du VHC à la semaine 4. La RVP est évaluée au moyen d'un dosage quantitatif de l'ARN du VHC à la semaine 12 chez les patients infectés par le génotype 1. Les patients qui ne présentent pas de RVP devraient être retirés du traitement. Les patients qui obtiennent une RVP mais qui n'ont pas éliminé totalement le virus devraient faire l'objet d'un dosage qualitatif de l'ARN du VHC à la semaine 24, et un résultat positif devrait entraîner le retrait du traitement.

Prise en charge de l'hépatite C dans des circonstances spéciales

Insuffisance rénale

L'infection par le VHC est plus fréquente chez les patients en dialyse que dans la population générale (49). Les tests de détection des anticorps anti-VHC peuvent être négatifs, même en présence d'ARN du VHC. Il n'y a généralement aucune corrélation entre des taux élevés d'ALAT et la gravité de la maladie dans cette population. Une biopsie hépatique peut se révéler nécessaire pour déterminer la gravité de la maladie, en dépit de l'augmentation potentielle du risque de saignement. Une biopsie transjugulaire peut également être envisagée. Une infection par le VHC compromet la survie du patient et du greffon à la suite d'une transplantation rénale. Cependant, elle n'est pas une contre-indication de la transplantation. Les résultats globaux chez les personnes infectées par le VHC se situent dans une plage acceptable, les résultats médiocres étant généralement observés chez les patients présentant une fibrose avancée lors de la transplantation. L'administration du traitement à l'interféron avant à la transplantation améliore les résultats de la transplantation (50). En revanche, elle augmente le risque de rejet et est généralement contre-indiquée après la transplantation d'un organe plein (sauf le foie).

L'interféron pégylé alpha 2b et la ribavirine sont excrétés par les reins. La ribavirine ne peut être éliminée par dialyse. Par conséquent, les deux substances peuvent s'accumuler, d'où un risque accru de toxicité chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, en particulier ceux qui sont sous dialyse. Cependant, l'interféron pégylé alpha-2a et -2b ont récemment été utilisés chez un petit nombre de patients hémodialysés infectés par le VHC (51-53), en association avec une dose très faible de ribavirine. La dose de ribavirine était contrôlée par sa concentration sanguine. En dépit de taux de RVS de 20 à 70 % et d'une tolérabilité acceptable (à l'exception d'un besoin accru en érythropoïétine), la base de données est trop limitée pour qu'on puisse faire des recommandations générales. Pour le moment, les patients qui présentent une insuffisance rénale avancée ne devraient être traités que par interféron pégylé et ribavirine dans des centres spécialisés qui sont en mesure d'évaluer la concentration sanguine de ribavirine. Dans le cas des patients présentant une insuffisance rénale terminale, le traitement de l'hépatite C devrait normalement être réservé aux candidats à une transplantation rénale. L'interféron est mal toléré dans cette population, et les taux de réponse au traitement sont faibles. Les risques de décès concurrents dans cette population réduisent également la probabilité de tirer profit du traitement de l'hépatite C.

21. Recommandation : Le traitement de l'hépatite C dans les cas d'insuffisance rénale doit idéalement être assuré en collaboration avec un néphrologue, et devrait être réservé à des experts (III).

Maladie hépatique décompensée

L'interféron pégylé et la ribavirine ont une efficacité limitée et un profil d'innocuité et de tolérabilité médiocre dans ce groupe de patients (54-56). Un traitement anti-VHC chez un patient présentant une

maladie hépatique décompensée ne devrait jamais retarder son orientation pour une évaluation de sa candidature à une greffe. Ce traitement ne devrait être administré que par un centre de transplantation hépatique ou tout autre centre spécialisé approprié.

22. Recommandation : Le traitement de ces patients devrait être assuré en collaboration avec une équipe de transplantation hépatique et par des médecins qui ont une bonne connaissance de la prise en charge de ces maladies (III).

Transplantation d'un organe plein

L'interféron est généralement contre-indiqué après la transplantation d'un organe plein, en raison du risque d'exacerbation du rejet. Des pertes de greffons rénaux ont été signalées après l'utilisation d'interféron. Il faudrait éviter d'administrer de l'interféron aux patients ayant reçu un organe vital (p. ex. cœur ou poumon) en raison du risque de rejet et de perte du greffon. Dans le cas des greffés du rein, le traitement à l'interféron peut être envisagé chez ceux qui présentent une maladie hépatique évolutive liée au VHC ou une néphropathie induite par le VHC si l'on est d'avis que les avantages l'emportent sur les risques (rejet, perte du greffon, retour à la dialyse) et après en avoir discuté avec le patient.

Cependant, l'interféron peut être utilisé après une greffe du foie pour le traitement de l'hépatite C. Le rejet est possible, mais il est généralement traité facilement s'il est décelé rapidement.

Les greffés atteints d'une hépatite C ne devraient être traités que dans des centres spécialisés.

Cryoglobulinémie

Une cryoglobulinémie mixte de type II est observée chez 50 % des patients infectés par le VHC, et elle peut provoquer une vascularite symptomatique chez une minorité de patients. Des taux de RVS de 44 à 78 % ont été observés chez un petit groupe de patients traités à l'interféron pégylé et à la ribavirine (57-59). La RVS a été associée à une amélioration clinique de la vascularite dans la majorité, mais non la totalité, des cas (60). Les patients présentant une vascularite cryoglobulinémique de type II symptomatique peuvent tirer avantage d'une polythérapie antivirale, même si le virus n'est pas éradiqué. Le schéma thérapeutique optimal reste à définir. Il n'y a pas suffisamment de données pour qu'on puisse faire des recommandations particulières.

Anémie chronique

L'administration du traitement antiviral à la dose standard d'interféron pégylé et de ribavirine aux patients infectés par le VHC atteints de thalassémie majeure s'est révélée efficace, mais elle augmente les besoins en transfusions sanguines (61). Dans ces cas comme chez d'autres patients, les maladies concomitantes et la probabilité restreinte que la maladie hépatique liée au VHC devienne un jour une cause de morbidité et de mortalité doivent être prises en compte dans les décisions relatives au traitement. Des considérations semblables s'appliquent aux patients souffrant d'autres formes d'anémie

chronique. Ces patients peuvent avoir besoin de transfusions sanguines durant le traitement plutôt que d'érythropoïétine.

23. Recommandation : Les patients atteints d'une anémie chronique peuvent être traités par l'interféron et la ribavirine. La collaboration de l'hématologue et du médecin traitant l'hépatite C alors est essentielle (II-2).

Lymphomes

L'infection par le VHC peut être associée à certaines formes de lymphomes non hodgkiniens (LNH), bien qu'un éventuel lien de cause à effet n'ait pas systématiquement été documenté (62-64). Dans de petites séries de cas non contrôlés, le traitement anti-VHC à l'interféron aurait entraîné une réponse hématologique complète chez > 50 % des patients lorsqu'il était associé à la suppression du VHC (65, 66). La dose et la durée optimales du traitement restent à déterminer. Il n'y a pas suffisamment de données pour qu'on puisse faire des recommandations particulières.

Infection par le VHC chez les hémophiles

L'hémophilie n'est pas une contre-indication de l'actuel traitement antiviral à l'interféron pégylé et à la ribavirine. À l'exception de la biopsie hépatique, les mêmes critères que dans le cas des patients non hémophiles infectés par le VHC s'appliquent en ce qui concerne l'indication et l'administration du traitement. La biopsie hépatique n'est pas populaire chez les hémophiles, mais elle peut être effectuée sans danger par la voie transjugulaire en utilisant le facteur de coagulation approprié.

Co-infection VHC-VIH

Environ 20 % des patients infectés par le VIH sont également infectés par le VHC (67). L'insuffisance hépatique terminale liée au VHC est devenue la principale cause de décès chez ces patients, représentant 50 % de tous les décès selon une étude (68). Les antirétroviraux ralentissent la progression de la fibrose et diminuent la mortalité associée aux maladies hépatiques dans les cas de co-infection VHC-VIH (69). Les indications concernant le traitement des cas de co-infection sont analogues à celles prévues pour les cas de mono-infection. La décision d'administrer simultanément ou successivement les traitements anti-VHC et anti-VIH doit être prise sur une base individuelle, selon le stade de l'infection par le VIH (déterminé par la numération des CD4). Le traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine donne des taux de RVS acceptables, et la toxicité se compare à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC. Des taux de RVS de 43 à 62 % ont été enregistrés après 48 semaines de traitement chez des patients infectés par les génotypes 2 et 3. Des études évaluant le traitement d'infections dues aux génotypes 2 et 3 du VHC par l'interféron pégylé et la ribavirine chez des patients co-infectés par le VIH ont fait état de taux de rechute de 32 à 35 % pour un traitement d'une durée de 24 semaines et une dose de ribavirine de 800 mg par jour (70, 71), bien qu'une étude utilisant des doses de ribavirine basées sur le poids en association avec le PEG-IFN ait fait état d'un taux de rechute de 9 % pour un traitement de

même durée (72). Par contraste, le taux de rechute après un traitement de 48 semaines associant l'interféron pégylé à une dose de ribavirine de 800 mg par jour est de 3 à 12 % (73-75). Dans les cas d'infection due au génotype 1, les taux de RVS variaient entre 16 et 38 %. La dose de ribavirine utilisée était de 800 mg/jour. Les patients qui ne présentent pas une diminution d'au moins 2 log de la charge virale après 12 semaines de traitement ou qui n'obtiennent pas un taux d'ARN du VHC non décelable ont peu de chances d'éliminer le virus. La collaboration étroite d'un spécialiste des maladies infectieuses et d'un hépatologue est souhaitable aux fins du traitement. L'administration concomitante de ribavirine et de ddl ou de d4t augmente le risque de toxicité mitochondriale (pancréatite, hyperlactatémie) et, partant, est déconseillée (76). L'administration concomitante de zidovudine et de ribavirine accroît le risque d'anémie (77). Par conséquent, les patients utilisant de la zidovudine qui doivent être traités pour l'hépatite C devraient demander que leur traitement anti-VIH soit modifié de manière à éliminer si possible la zidovudine.

24. Recommandation : Il faudrait envisager un traitement anti-VHC pour tous les patients co-infectés par le VHC et le VIH. Les patients devraient être traités au moyen de doses standard d'interféron et de ribavirine durant 48 semaines (I). Les patients qui ne présentent pas de RVP devraient être retirés du traitement (I).

Hépatite C chez les enfants

L'infection par le VHC semble évoluer plus lentement vers la fibrose et la cirrhose lorsque la maladie est contractée durant l'enfance plutôt qu'à l'âge adulte (78, 79). L'administration d'interféron standard à raison de 3 MU/m² trois fois par semaine en association avec 15 mg/kg/jour de ribavirine durant 48 semaines donne une RVS de 40 à 60 % globalement, et de 70 à 100 % dans le cas des infections dues au génotype 2 ou 3 (80). L'administration d'interféron pégylé 2a ou 2b et de ribavirine à un petit nombre d'enfants infectés par le VHC a produit des taux de RVS de 43 à 59 % (taux plus élevé pour les génotypes 2 et 3 que pour les génotypes 1 et 4) (81, 82). La question de savoir si l'on peut se baser sur la RVP, comme chez les adultes, pour décider d'interrompre prématurément le traitement dans le cas des patients destinés éventuellement à être des non-répondeurs n'est pas claire. Le profil de tolérabilité ou d'effets secondaires chez les enfants et les adultes semble être similaire, sauf en ce qui concerne l'inhibition transitoire de la croissance.

Bien que la nécessité médicale d'un traitement semble limitée pour la majorité des enfants infectés par le VHC, un traitement antiviral peut être justifié dans le cas de certains patients présentant une fibrose à évolution rapide. Il reste à mieux définir les indications thérapeutiques exactes. Par conséquent, les décisions quant au traitement doivent idéalement être prises par des centres spécialisés. Une biopsie hépatique effectuée avant le début du traitement devrait révéler une inflammation importante et/ou une fibrose. Compte tenu du peu de données obtenues à ce jour sur l'utilisation de l'interféron pégylé en association avec la ribavirine, le traitement chez les enfants demeure l'administration d'interféron alpha standard à une dose de 3 MU/m² par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, en association avec

15 mg/kg/jour de ribavirine par voie orale. Des problèmes d'ordre pratique se posent lorsqu'il s'agit d'administrer les doses exactes à des enfants de < 8-10 ans, la ribavirine n'étant disponible qu'en comprimés de 200 mg. La question de savoir si les antiviraux ont des effets secondaires à long terme chez les enfants n'a pas encore été résolue. Le traitement ne doit pas être administré aux enfants de moins de trois ans, compte tenu des doutes quant à la neurotoxicité potentielle de l'interféron pour le cerveau en développement. De plus, on observe très souvent une clairance virale spontanée dans ce groupe d'âge.

Il n'y a pas suffisamment de données pour que l'on puisse faire des recommandations particulières quant au traitement des enfants infectés par le virus de l'hépatite C.

Utilisateurs de drogues par injection

La prévalence des infections par le VHC culmine chez les utilisateurs de drogues par injection (UDI) dans tout le Canada (> 50 %) (1,83-87). Compte tenu du fait que plus des deux tiers des nouveaux cas d'infection par le VHC aujourd'hui sont enregistrés chez des UDI, l'importance relative de cette population de patients eu égard au VHC et aux problèmes de santé publique connexes augmentera encore davantage dans l'avenir. Les UDI sont difficiles à joindre par le biais des services médicaux classiques, et ils sont généralement instables sur le plan psychosocial, vu leurs problèmes permanents de toxicomanie. Dans un grand nombre de cas, ils présentent des maladies physiques et psychiatriques concomitantes et sont aux prises avec des problèmes sociaux (itinérance, absence de soutien), ils sont très mobiles et ils craignent la judiciarisation. Compte tenu de la prévalence élevée de l'infection par le VHC chez les UDI et la contribution majeure de cette population à l'épidémie de VHC qui sévit actuellement, il n'est pas justifié d'exclure systématiquement les UDI infectés par le VHC des traitements antiviraux. Bien que les données limitées disponibles indiquent qu'environ 10 % seulement des UDI infectés par le VHC qui sont des candidats potentiels au traitement anti-VHC reçoivent effectivement un traitement (88-89), d'autres données indiquent que 70 à 80 % sont intéressés à recevoir un traitement (89). Le faible taux de recours au traitement était attribuable au grand nombre de problèmes sociaux et de santé concomitants plutôt qu'à une réticence de la part des médecins à traiter ces patients. Les données sur l'issue du traitement font cruellement défaut.

25. Recommandations : Des efforts multidisciplinaires, dûment financés, s'imposent pour améliorer les stratégies de soins à l'intention des UDI infectés par le VHC. Il faudrait envisager un traitement antiviral dans le cas de certains patients chez lesquels la morbidité ou la mortalité liée au VHC deviendront probablement des facteurs à considérer (II-2). Il faudrait, en l'occurrence, adopter une approche multidisciplinaire intégrée, ne se limitant pas au cadre des soins classiques.

Administration de facteurs de croissance hématopoïétiques dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite C

Pour obtenir des taux de réponse optimaux au traitement anti-VHC, il faut observer rigoureusement la posologie indiquée, qu'il s'agisse de l'interféron pégylé ou de la ribavirine. Cependant, l'anémie due à l'hémolyse induite par la ribavirine est souvent un facteur limitatif. En effet, chez 25 % des patients, l'anémie associée au traitement nécessite une réduction de la dose de ribavirine, généralement au cours du premier mois ou des deux mois suivant le début du traitement, ce qui a une incidence négative sur la RVS. L'anémie induite par la ribavirine est plus fréquente dans les cas où l'on administre des doses élevées de ribavirine pour traiter une infection non due aux génotypes 2 et 3. L'utilisation d'érythropoïétine pour stimuler la production de globules rouges a fait l'objet d'études. Les données indiquent clairement que l'érythropoïétine provoque effectivement une élévation de l'hémoglobine, ce qui permet d'administrer des doses globales plus élevées de ribavirine (92-94). Ces études, qui ont récemment été élargies, indiquent que l'utilisation d'érythropoïétine permet d'augmenter les doses de ribavirine et se traduit donc par une amélioration de la RVS par rapport à ce qu'on observe chez un groupe qui n'a pas reçu d'érythropoïétine (95).

Le traitement à l'érythropoïétine peut être envisagé si le taux d'hémoglobine chute de plus de 40 g/L, ou baisse en deçà de 110 g/L, ou si le patient présente des symptômes d'anémie (faiblesse, dyspnée, angine de poitrine, etc.). Il faudrait administrer initialement une dose de 20 000 à 40 000 UI/semaine par voie sous-cutanée, puis accroître progressivement la dose jusqu'à concurrence de 60 000 UI/semaine, au besoin. La dose d'érythropoïétine doit servir à maintenir le taux d'hémoglobine à 110 g/L ou plus, mais il n'est pas nécessaire de viser le retour au taux d'hémoglobine initial. L'anémie induite par la ribavirine entraîne en outre une utilisation accrue de facteurs de production de globules rouges, de sorte qu'on peut recommander des suppléments de fer, d'acide folique et de vitamine B12. Les autres causes d'anémie doivent être écartées au moyen d'épreuves de laboratoire (c.-à-d. fer, acide folique, B12) avant d'associer l'anémie au médicament.

Bien que l'érythropoïétine puisse être utile, il n'y a pas suffisamment de données pour qu'on puisse recommander l'utilisation systématique chez tous les patients.

Chez 30 à 50 % des patients, on observera une baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles au cours des deux premières semaines suivant le début du traitement (réf), et la neutropénie est la cause la plus courante de la réduction de la dose d'interféron. Bien que la réduction de la dose ou l'ajout de G-CSF soit souvent recommandé lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles chute à $< 0,5 \times 10^9/L$, cette mesure ne semble pas être associée à un risque accru d'infection (96). Même si la notice d'accompagnement des deux interférons pégylés conseille de réduire la dose si le nombre de polynucléaires neutrophiles baisse sous $0,7 \times 10^9/L$ et recommande de cesser d'utiliser le médicament s'il baisse sous $0,5 \times 10^9/L$, des experts sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose avant que le nombre descende sous $0,5 \times 10^9/L$, ni de cesser d'utiliser le médicament avant que la barre de

$0,3 \times 10^9/\text{mL}$ ne soit franchie. Étant donné que des doses d'interféron inférieures aux doses optimales ont un effet négatif sur les taux de RVS, un facteur stimulant la production de granulocytes (G-CSF) a été utilisé pour maintenir la dose d'interféron (97). Cependant, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'utilisation de cet agent comme norme de soin.

Même si la notice d'accompagnement des deux interférons pégylés conseille de réduire la dose si le nombre de plaquettes baisse sous $75 \times 10^9/\text{L}$ et recommande de cesser d'utiliser le médicament s'il chute au-dessous de $50 \times 10^9/\text{L}$, des experts sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose avant d'avoir atteint moins de $30 \times 10^9/\text{L}$, ni de cesser d'utiliser le médicament avant moins de $20 \times 10^9/\text{mL}$.

26. Recommandation : L'érythropoïétine peut être utilisée pour maintenir les taux d'hémoglobine chez les patients qui reçoivent un traitement au PEG-IFN et à la ribavirine. Cependant, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour qu'on puisse recommander son utilisation chez tous les patients (III).

Tableau 1. Degré de qualité des preuves selon la méthodologie (98)

Classe	Définition
I	Essais comparatifs randomisés
II-1	Essais comparatifs, sans randomisation
II-2	Études de cohortes ou cas-témoins
II-3	Plusieurs séries chronologiques, résultats spectaculaires d'expériences non comparatives
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine; études épidémiologiques descriptives

Tableau 2. Prévalence estimative du VHC au Canada, de juillet 1998 à décembre 2002

Prévalence du VHC, juillet 1998	240 000
Nouvelles infections annuelles	6 600
Immigrants infectés par le VHC	2 000
Mortalité annuelle	4 700
<hr/>	
Prévalence du VHC	250 500

Tableau 3. Prévalence du VHC selon la catégorie d'exposition, Canada, 2002

	Population	Taux de prévalence du VHC	Nombre de cas d'infection par le VHC	Pourcentage
UDI	91 000	55 %	49 900	20 %
Ex-UDI	181 400	49 %	89 400	36 %
Total UDI	272 500		139 300	56 %
Transfusion	2 748 200	1,2 %	32 900	13 %
Hémophilie		57 %	1 200	0,5 %
Autre	<u>28 023 900</u>	<u>0,26 %</u>	<u>73 800</u>	<u>30 %</u>
Total	31 046 600	0,80 %	247 200	100 %

Tableau 4. Contre-indications du traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine

<p>États ou affections qui ne sont plus des contre-indications</p>	<p>Taux d'ALAT normal Traitement d'entretien à la méthadone – état stable Neutropénie, anémie ou thrombocytopénie Trouble convulsif maîtrisé Être âgé de plus de 65 ans Consommation d'alcool</p>
<p>Contre-indications relatives</p>	<p>Dépression majeure Psychose majeure Maladie auto-immune Utilisation de drogues par injection Insuffisance rénale (y compris dialyse)</p>
<p>Contre-indications importantes, mais non absolues</p>	<p>Consommation abusive d'alcool Décompensation hépatique Coronaropathie Transplantation d'un organe plein (sauf le foie)</p>
<p>Contre-indications absolues</p>	<p>Grossesse</p>

Tableau 5. Définition des réponses au traitement

Réponse virologique rapide (RVR)	Résultat négatif pour l'ARN du VHC (< 50 UI/mL) à la semaine 4
Réponse virologique précoce (RVP)	Diminution de l'ARN du VHC \geq 2 log (clairance virologique précoce [CVP] et réponse virologique partielle) à la semaine 12 ou résultat négatif pour l'ARN du VHC à la semaine 12
Avirémie ou clairance virologique précoce (CVP)	Résultat négatif pour l'ARN du VHC (< 50 UI/mL) à la semaine 12
Virémie ou réponse virologique partielle	Diminution de l'ARN du VHC \geq 2 log, mais résultat encore positif pour l'ARN du VHC
Réponse virologique soutenue (RVS)	Résultat négatif pour l'ARN du VHC 24 semaines après la fin du traitement

Figure 1. Prévalence modélisée des séquelles de l'infection par le VHC, Canada, 1962-2022 (d'après Remis R).

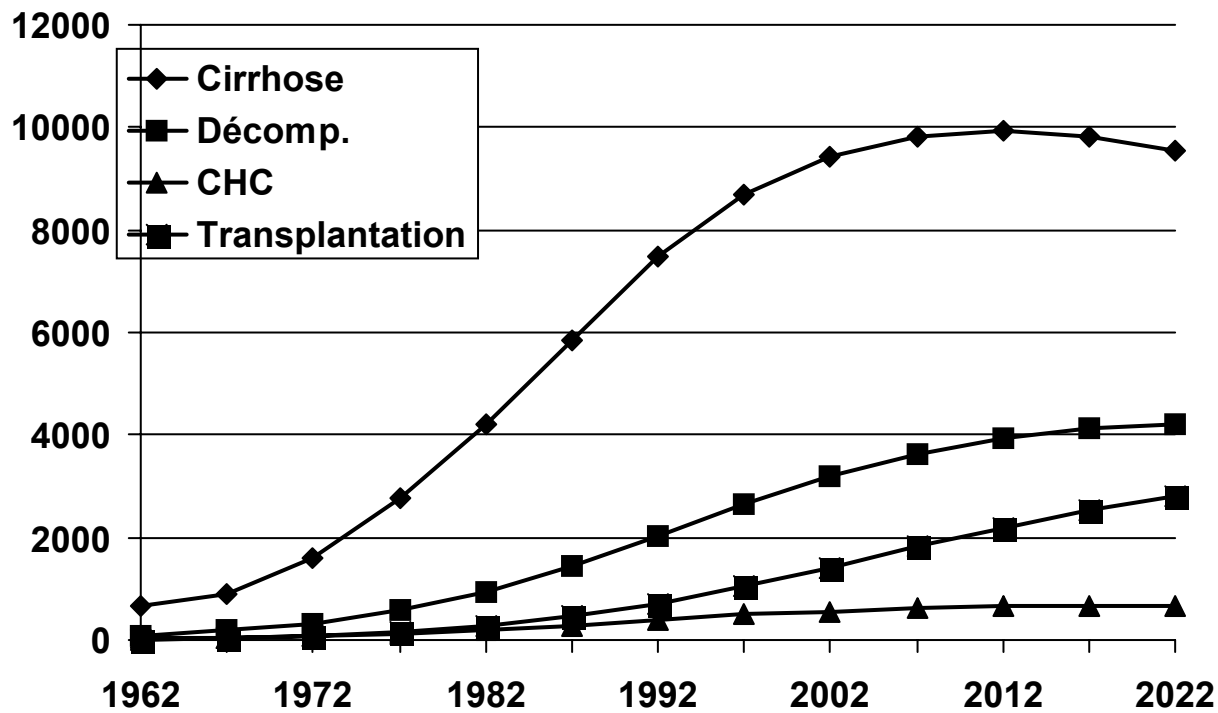
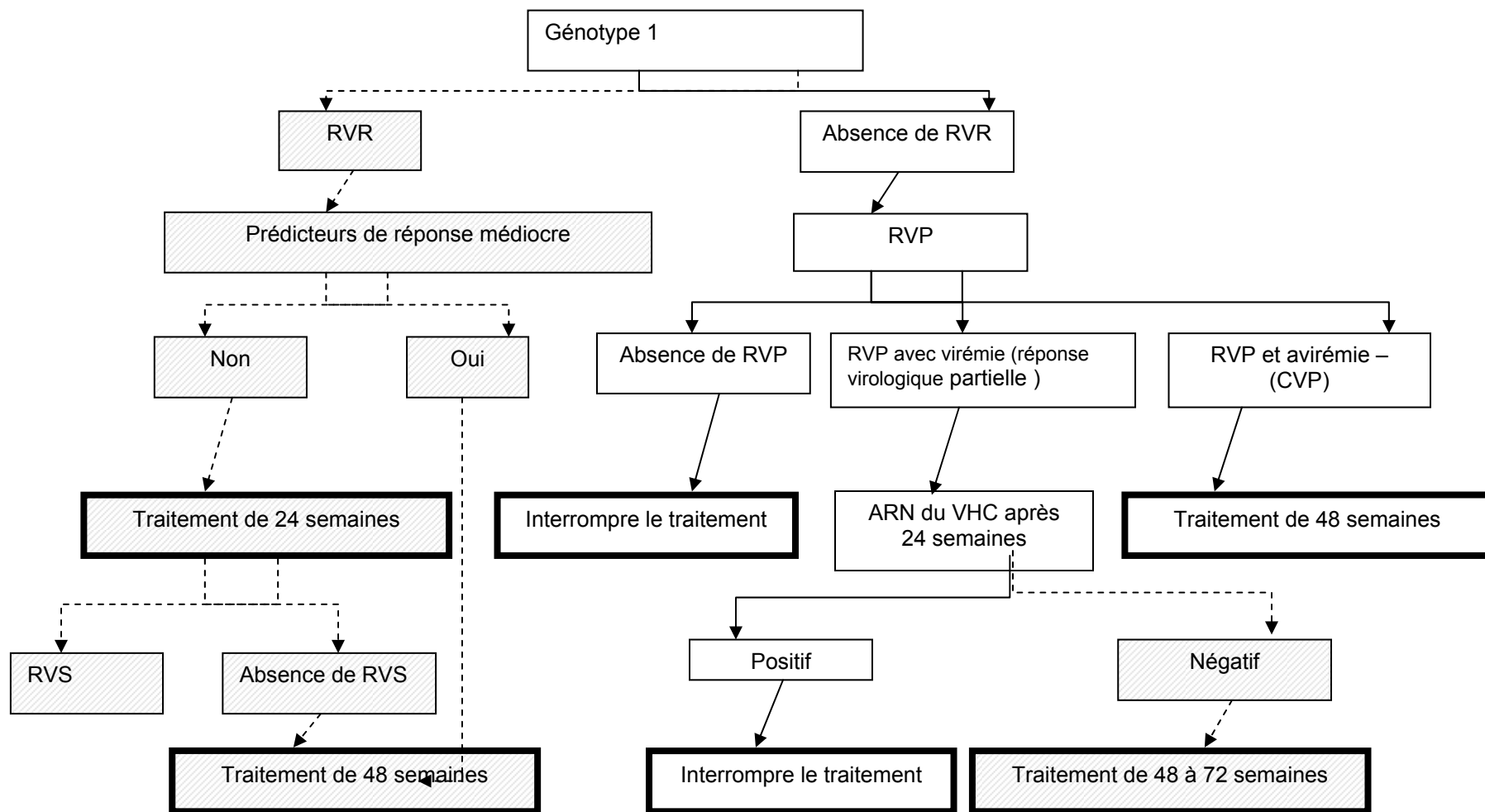
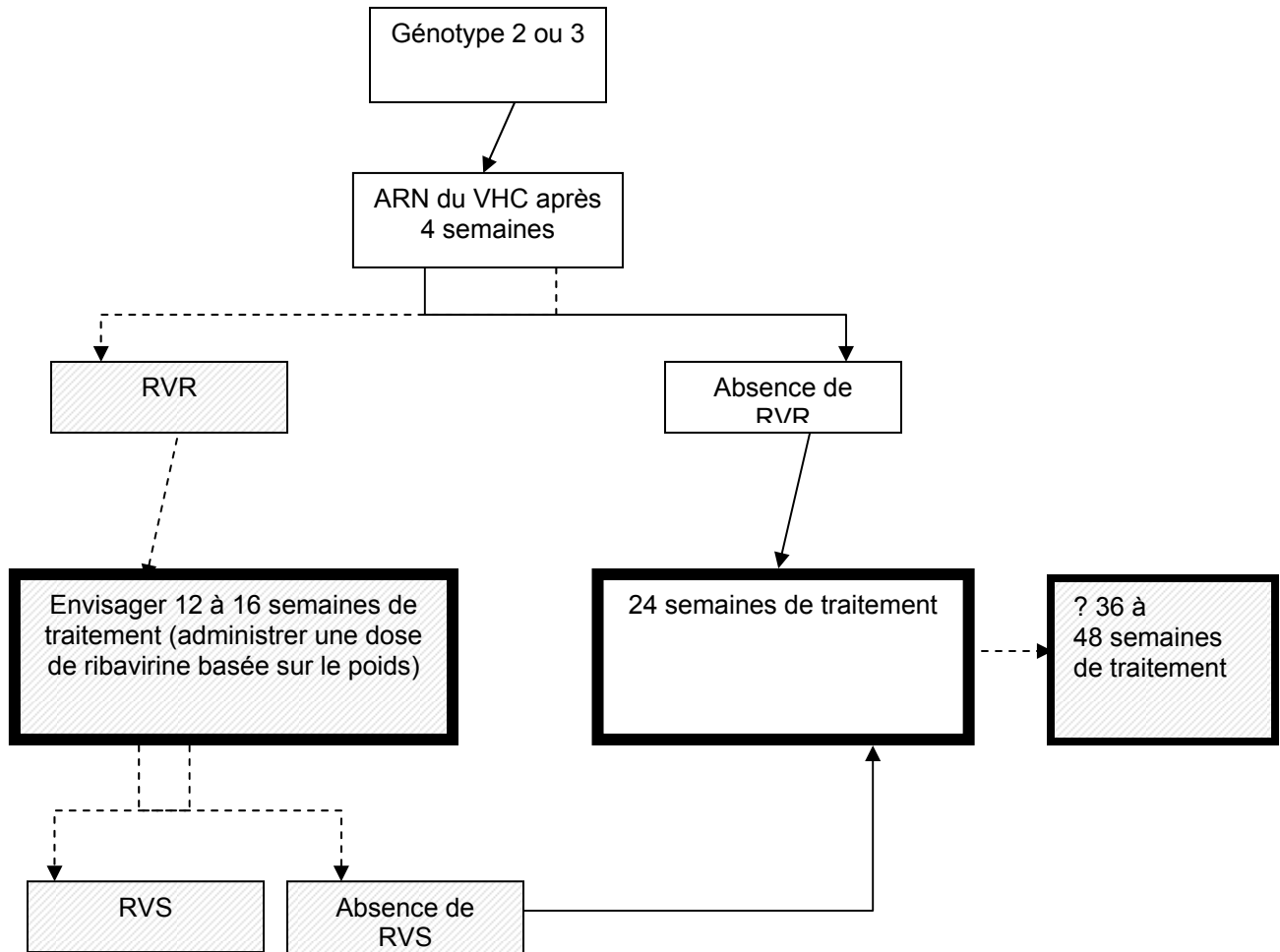


Figure 2. Algorithmes pour la prise en charge des cas d'infection à VHC due au génotype 1 qui sont traités à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Les flèches pointillées et les cases ombrées correspondent aux nouveaux algorithmes de traitement basés sur la cinétique virale. Les flèches continues et les cases en blanc correspondent aux algorithmes standard.



*Fibrose avancée, charge virale importante, IMC élevé, âge avancé, origine afro-américaine, co-infection par le VIH, immunosuppression

Figure 3. Algorithmes pour la prise en charge des cas d'infection à VHC due au génotype 2 ou 3 qui sont traités à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Les flèches pointillées et les cases ombrées correspondent aux nouveaux algorithmes de traitement basés sur la cinétique virale. Les flèches continues et les cases en blanc correspondent aux algorithmes standard.



Références

1. Remis R. Estimating the Number of Persons infected with Hepatitis C in Canada: Submitted to the Health Canada 2005.
2. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006 Jan;13(1):34-41.
3. Jauncey M, Micallef JM, Gilmour S, Amin J, White PA, Rawlinson W, Kaldor JM, van Beek I, Dore GJ. Clearance of hepatitis C virus after newly acquired infection in injection drug users. *J Infect Dis.* 2004 Oct 1;190(7):1270-4.
4. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, Kauffmann W, Kallinowski B, Cornberg M, Jaeckel E, Wedemeyer H, Manns MP; German HEP-NET Acute HCV Study Group. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2):250-6
5. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, He Q, Koziel MJ, El Naggar KM, Rasenack J, Afdhal NH. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):632-8.
6. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001 Nov 15;345(20):1452-7
7. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, El Gohary LA, Ramy AH, Madwar MA, Rasenack J, Afdhal NH. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology.* 2006 May;43(5):923-31.
8. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rapicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol.* 2000 Jul;33(1):116-20.
9. Comandini UV, Tossini G, Longo MA, 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. *J. Infect. Dis.* 1998;30:11-15
10. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2002 Feb 19;136(4):288-92.
11. Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):120-4.
12. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, Wright T; VA-HCV-001 Study Group. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1607-16.
13. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, Rodriguez-Torres M, Lardelli P, Blotner S, Zeuzem S. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 May;4(5):645-52
14. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschenes M. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Journal canadien de gastroentérologie.* 2006;20:589-592.
15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):958-65
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):975-82.
17. Bain VG, Lee SS, Peltekian K, et al. Exposure to ribavirin (RBV) predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection: analysis of the Canadian Pegasys expanded access program (EAP). *Hepatology* 2006;44:335°
18. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in hepatitis C. *Ann, Intern. Med.* 2004;140:346-355

19. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-33
20. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006 May;43(5):954-60.
21. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103
22. Buti M, Valdes A, Sanchez-Avila F, Esteban R and Lurie Y. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases. *Hepatology* 2003;37:1226-7
23. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1086-97
24. Ferenci P, Lafen H, Scherzer TM, et al. Customizing treatment with peginterferon alfa-2A (40KD) (Pegasys(R)) plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection. *Hepatology* 2006;44:336A (abstract 390)
25. Pearlman B, Ehleben C and Siafee S. Improved virologic response rates with treatment extension to 72 weeks of peginterferon alfa-2B plus weight-based ribavirin in a difficult to treat population of genotype 1 infected slow responders. *Hepatology* 2006;44:318A (abstract 343)
26. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, Andrade R, Martinez-Bauer E, Perez R, Testillano M, Planas R, Sola R, Garcia-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, Munoz-Sanchez M, Moreno-Otero R; TeraVIC-4 Study Group Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60
27. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9
28. Shiffman M, Pappas S, Bacon B, et al. Utility of virologic response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon alfa 2A plus ribavirin: findings from ACCELERATE. *Hepatology* 2006;44:316A
29. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Haussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-7
30. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2609-17.
31. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1260-5.
32. Shiffman M, Pappas S, Nyberg L, et al. Peginterferon alfa 2A plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3: final results of the accelerate trial. In: EASL. Vienna, Austria, 2006
33. Shiffman M, Pappas S, Greenbloom S, et al. Effect of drug exposure on sustained virologic response (SVR) in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 treated with peginterferon alfa 2A (40KD) plus ribavirin for 16 or 24 weeks. *Hepatology* 2006;44:317A (abstract 342)
34. Derbala M, Amer A, Bener A, Lopez AC, Omar M and El Ghannam M. Pegylated interferon-alpha 2b-ribavirin combination in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis. *J Viral Hepat* 2005;12:380-5
35. Diago M, Hassanein T, Rodes J, Ackrill AM and Sedarati F. Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Ann Intern Med* 2004;140:72-3

36. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, et al. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005;54:858-66
37. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Brau N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005 Nov;100(11):2453-62
38. Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon α -2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1965-61.
39. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD; New York New England Study Team. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005 Aug;43(2):243-9.
40. Parise E, Cheinquer H, Crespo D et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. *Brz J Infect Dis* 2006; 10: 11-16.
41. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, Capanni M, Esperti F, Forte P, Guadagnino V, Mari T, Marino N, Milani S, Pasquazzi C, Rosina F, Tacconi D, Toti M, Zignego AL, Messerini L, Stroffolini T; Nonresponder Retreatment Group. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(4):1098-106
42. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Kraiden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS; Canadian Pegasys Study Group. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut.* 2006 Nov;55(11):1631-8.
43. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, Kahn JA, Lok AS, Di Bisceglie AM, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Morishima C; HALT-C Trial Group. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1675-84
44. Poynard T, Schiff E, Terg R et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC 3 Trial : week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving peg-Intron/Rebetol (PR) weight based dosing (WBD). *J Virol Hepatol* 2005; 42 (suppl 2): 40-41.
- 45.
46. Cornberg M, Hadem J, Herrmann E, Schuppert F, Schmidt HH, Reiser M, Marschal O, Steffen M, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: a randomized open-label pilot study. *J Hepatol.* 2006 Feb;44(2):291-301.
47. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jul;98(7):1610-5.
48. Seeff LB, Hoofnagle JH National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S1-2
49. Gonzalez-Roncero F, Gentil MA, Valdivia MA, Algarra G, Pereira P, Toro J, Sayago M, Mateos J. Outcome of kidney transplant in chronic hepatitis C virus patients: effect of pretransplantation interferon-alpha2b monotherapy. *Transplant Proc.* 2003 Aug;35(5):1745-7.
50. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V. Randomized trial of pegylated interferon alpha 2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.
51. Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S et al. Efficacy and tolerability of pegylated-inteferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 575-80;
52. Sporea I, Sirlu R, Golea O et al. Peg-interferon alfa 2a (40 kDa) in patients on chronic haemodialysis with chronic hepatitis C. Preliminary results. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 99-102
53. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 315-21

54. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, Accadia , Bombardieri G, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. *J Hepatol.* 2007 Feb; 46(2): 206-212.
55. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):255-62
56. Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 suppl 1: S31-28
57. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, Carniello G, Virgolini L, Tirelli U, Pozzato G. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):632-8.
58. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):911-5
59. Alric L, Plaisier E, Thebault S Peron JM, Rostaing L, Pourrat J, Ronco P, Piette JC, Cacoub P. . Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 617-23
60. Levine JW, Gota C, Fessler BJ Fessler BJ, Calabrese LH, Cooper SM. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2005; 32: 1164-67;
61. Inati A, Taher A, Ghorra S Koussa S, Taha M, Aoun E, Sharara AI. . Efficacy and tolerability of peginterferon alpha 2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2005; 130: 644-46
62. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004 Sep;95(9):745-52
63. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK, Whitby D, Colt JS, Hartge P. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Journal international du cancer.* 2004 Aug 10;111(1):76-80
64. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S, Acevedo A, Borque MJ, Pajares JM, Fernandez-Ranada JM, Moreno-Otero R. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;16(2):135-8.
65. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 653-62
66. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, Lazzaro A, Trabacchi E, Anselmi E, Arcari AL, Moroni C, Berte R, Lazzarino M, Cavanna L. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):468-73.
67. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study *HIV Med.* 2004 May;5(3):174-9
68. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001 Feb 1;32(3):492-7
69. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, Katlama C, Poynard T; MultivirC Group. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):283-7
70. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003 May 2;17(7):1023-8
71. Voigt E, Schulz C, Klausen G, Goelz J, Mauss S, Schmutz G, Jessen H, Weitner L, Mutz A, Schranz D, Rockstroh JK, Kaad Study Group. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Infect.* 2006 Jul;53(1):36-42.
72. Hopkins S, Lambourne J, Farrell G, McCullagh L, Hennessy M, Clarke S, Mulcahy F, Bergin C. Role of individualization of hepatitis C virus (HCV) therapy duration in HIV/HCV-coinfected individuals. *HIV Med.* 2006 May;7(4):248-54

73. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004 Jul 29;351(5):438-50
74. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004 Jul 29;351(5):451-9.
75. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Dec 15;292(23):2839-48
76. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, Bargallo X, Garcia-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, Leon A, Lonca M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS.* 2004 Sep 3;18(13):F27-36
77. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons *J Viral Hepat.* 2006 Oct;13(10):683-9.
78. Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L, Biffi R, Assi A, Binelli G, Zanetti AR. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology.* 2004 Jan;39(1):90-6
79. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, Barbera C, Giacchino R, Zancan L, Balli F, Crivellaro C, Cristina E, Pucci A, Rugge M. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):660-3
80. Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, Shelton M, Mieli-Vergani G, Lurie Y, Martin S, Lang T, Baczkowski A, Geffner M, Gupta S, Laughlin M; International Pediatric Hepatitis C Therapy Group. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology.* 2005 Nov;42(5):1010-8.
81. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, Molleston JP, Nash SR, Hu S, Wang K, Gries JM. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Oct;43(4):499-505.
82. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 May;41(5):1013-8.
83. Fischer RP, Haley RW. Biases in surveillance of hepatitis C infection systematically underestimate the etiologic role of tattooing. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Oct;19(10):1222-3.
84. Fischer B, Haydon E, Rehm J, Krajden M, Reimer J. Injection drug use and the hepatitis C virus: considerations for a targeted treatment approach--the case study of Canada. *J Urban Health.* 2004 Sep;81(3):428-47
85. Muga R, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Santesmases J, Pujol R, Tural C, Langohr K, Rey-Joly C, Munoz A. Significant reductions of HIV prevalence but not of hepatitis C virus infections in injection drug users from metropolitan Barcelona: 1987-2001. *Drug Alcohol Depend.* 2006 Apr;82 Suppl 1:S29-33.
86. Lumbreras B, Jarrin I, del Amo J, Perez-Hoyos S, Muga R, Garcia-de la Hera M, Ferreros I, Sanvisens A, Hurtado I, Hernandez-Aguado I. Impact of hepatitis C infection on long-term mortality of injecting drug users from 1990 to 2002: differences before and after HAART. *AIDS.* 2006 Jan 2;20(1):111-6
87. Reynolds GL, Fisher DG, Jaffe A, Edwards J. Follow-up for medical care among drug users with hepatitis C. *Eval Health Prof.* 2006 Dec;29(4):355-66
88. Hagan H, Latka MH, Campbell JV, Golub ET, Garfein RS, Thomas DA, Kapadia F, Strathdee SA; Study to Reduce Intravenous Exposures Project Team. Eligibility for treatment of hepatitis C virus infection among young injection drug users in 3 US cities. *Clin Infect Dis.* 2006 Mar 1;42(5):669-72

89. Nunes D, Saitz R, Libman H, Cheng DM, Vidaver J, Samet JH. Barriers to treatment of hepatitis C in HIV/HCV-coinfected adults with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Sep;30(9):1520-6.
90. Strathdee SA, Latka M, Campbell J, O'Driscoll PT, Golub ET, Kapadia F, Pollini RA, Garfein RS, Thomas DL, Hagan H; Study to Reduce Intravenous Exposures Project. Factors associated with interest in initiating treatment for hepatitis C Virus (HCV) infection among young HCV-infected injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40 Suppl 5:S304-12
91. Doab A, Treloar C, Dore GJ. Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40 Suppl 5:S313-20.
92. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, Wright TL, Mody SH, Tang KL, Goon BL, Bowers PJ, Leitz G, Afdhal NH; PROACTIVE Study Group. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1450-8.
93. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ; Proactive Study Group. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1302-11
94. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, Sulkowski MS. 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*. 2003 Nov;98(11):2491-9.
95. Shiffman ML, Price A, Hubbard S, Wilson M, Salvatori J, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ. Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 with peginterferon alfa-2B (PEGIFN), high weight based dose ribavirin (RVN) and epoetin alfa (EPO) enhances sustained virologic response (SVR). *Hepatology*, Vol. 42, No. 4, Suppl. 1, 2005; 217A
96. Cooper CL, Al-Bedwawi S. Infection rates in HIV-HCV patients treated with interferon are similar to those in HCV mono-infection and not related to neutropenia. *HIV Clin Trials*. 2006 Sep-Oct;7(5):251-4.
97. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, Broissand C, Sobesky R, Serpaggi J, Fontaine H, Pol S. The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther*. 2005;10(6):769-76
98. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines for the use of enteral nutrition" *Gastroenterology* 1995 pp. 1280-1281