

LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE VIRALE

ASSOCIATION CANADIENNE POUR
L'ÉTUDE DU FOIE



COMPTE RENDU D'UNE CONFÉRENCE DE CONCERTATION TENUE À MONTRÉAL (QUÉBEC) EN
MARS 1999

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
VIRUS DE L'HÉPATITE B	1
1. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE B AU CANADA	1
2. HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉPATITE B CHRONIQUE	3
3. ÉVALUATION DU PATIENT POSITIF POUR L'AgHBs	4
4. TRAITEMENT DES PORTEURS DU VIRUS DE L'HÉPATITE B	7
5. COMMENTAIRE	11
VIRUS DE L'HÉPATITE C	12
1. DOSAGE DE L'ARN-VHC	13
2. UTILISATION DU DOSAGE DE L'ARN-VHC	14
3. TRANSMISSION SEXUELLE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C	16
4. TRANSMISSION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C DE LA MÈRE AU NOURRISSON	16
5. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE	16
CO-INFECTIONS	21
1. HÉPATITE B ET HÉPATITE C	21
2. HÉPATITE B ET VIH	21
3. HÉPATITE C ET VIH	22
DÉPISTAGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE	22
VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B	23
VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A	24
VIRUS DE L'HÉPATITE G	25
VIRUS TRANSMIS PAR TRANSFUSION (TTV)	26
PARTICIPANTS	27
RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS	28
RÉFÉRENCES	33

CONFÉRENCE CANADIENNE DE CONCERTATION SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE VIRALE

Ce rapport a été rédigé par le groupe rapporteur de la conférence de concertation de l'ACEF.
Voir la liste des participants et des rapporteurs à la fin du document.

INTRODUCTION

Ce rapport est le compte rendu d'une conférence de concertation sur la prise en charge de l'hépatite virale, qui a été parrainée par l'Association canadienne pour l'étude du foie. Pour cette réunion, qui était ouverte au public, des experts travaillant sur des aspects précis de l'hépatite virale ont été invités à présenter une analyse de la littérature médicale s'y rapportant. Trois groupes ont été formés. En plus des conférenciers, ces groupes réunissaient d'autres experts invités provenant de diverses disciplines : hépatologie, maladies infectieuses, épidémiologie, virologie, microbiologie médicale et santé publique. Les groupes d'experts ont discuté des sujets qui leur avaient été attribués et qui venaient compléter les analyses présentées plus tôt. Les membres de l'auditoire étaient invités à participer. On a tenté de parvenir à un consensus sur un certain nombre de recommandations concernant la prise en charge de l'hépatite virale. Par la suite, un groupe « rapporteur » a résumé le contenu des analyses documentaires, ainsi que les débats et les déclarations consensuelles, pour les présenter sous forme de document préliminaire. Celui-ci a été soumis aux participants dans le but de vérifier si le document reflétait bien les opinions exprimées au cours des discussions. Les modifications nécessaires ont été apportées au document provisoire, lequel a ensuite été mis en forme et est devenu le présent rapport. Tous les participants devaient obligatoirement déclarer publiquement tout conflit d'intérêt potentiel. Ce rapport fournit de l'information de base ainsi que des recommandations s'adressant aussi bien à l'omnipraticien qu'au spécialiste. Les recommandations et les autres déclarations importantes sont mises en évidence dans le

texte. Le lecteur trouvera également un résumé des recommandations à la fin du document.

VIRUS DE L'HÉPATITE B

1. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE B AU CANADA

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) varie considérablement d'une région à l'autre du Canada en raison de l'hétérogénéité de la population canadienne. Le tableau 1 (1-6) fournit la prévalence estimative et le nombre de cas répertoriés au Canada en fonction des trois grands groupes qui peuvent représenter la population canadienne : les Autochtones/Inuits, les immigrants et les non-immigrants. Le nombre de porteurs du VHB est le plus élevé chez les immigrants, en particulier ceux qui viennent de régions à forte endémicité pour le VHB, comme l'Asie. La proportion de patients infectés par le VHB qui sont positifs pour l'AgHBe varie également d'un groupe à l'autre (1) : le taux de séropositivité pour l'AgHBe est de <9 % dans la population inuite, de <15 % chez les non-immigrants et de 46 % chez les immigrants asiatiques et 55 % chez les immigrants indochinois. La majorité des cas de séropositivité pour l'AgHBe est concentrée chez les jeunes immigrants.

Le pourcentage de patients qui deviennent porteurs chroniques après une infection aiguë par le VHB varie selon l'âge; le risque est plus grand chez les très jeunes et chez les gens âgés (voir plus loin). **Même si l'hépatite B aiguë continue d'être un important problème clinique au Canada, dans la majorité de ces cas, l'infection se résorbera et l'AgHBs disparaîtra spontanément. L'infection chronique par le VHB, définie par la présence de l'AgHBs pendant plus de six mois, avec ou sans anomalie persistante des**

enzymes hépatiques, représente l'aspect le plus important du fardeau de la maladie.

Tableau 1 L'hépatite B au Canada

	Prévalence de l'AgHBs+	Nombre estimatif de cas au Canada
Autochtones/ Inuits	4 %	1 640
Immigrants	4,3 %	154 160
Non-immigrants	0,2 % - 0,5 %	49 862 – 124 655
Total		206 000 à 280 000

2. HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉPATITE B CHRONIQUE

L'évolution de l'hépatite B chronique varie énormément : chez certains patients, elle se caractérise par une exacerbation suivie d'une atténuation de l'activité inflammatoire hépatique; chez d'autres, par une hépatite active de gravité variable; chez d'autres encore, par une inflammation bénigne. La maladie se divise en trois phases (7). La première, qu'on appelle phase immunotolérante, se caractérise par une charge virale élevée dans le sérum, et une inflammation hépatique légère, voire inexistante (8). Ces patients sont positifs pour l'AgHBe. Suit la phase « active », où l'on observe un ictère intermittent ou continu, de gravité variable (8-11). Des anticorps anti-HBe peuvent apparaître pendant cette phase (12), mais ils n'entraînent pas nécessairement un arrêt de l'activité inflammatoire. La troisième phase est la phase inactive, qui se caractérise par une faible charge virale et une activité inflammatoire minimale (3). En général, le pronostic est plus encourageant pour les patients chez qui l'AgHBe disparaît que pour ceux qui demeurent positifs pour l'AgHBe pendant de longues périodes (14). Environ 1 %/année des patients qui ont des anticorps anti-HBe éliminent l'AgHBs (15). Cependant,

ces patients demeurent exposés à un risque de carcinome hépatocellulaire.

L'un des principaux mécanismes qui préside à la séroconversion (et possiblement le seul) repose sur le développement de ce que l'on appelle le « mutant pré-capside » (16). Il s'agit d'une mutation qui survient pendant l'infection et qui empêche le virus de produire l'AgHBe. La virulence de ce mutant n'est pas bien connue. Les patients qui ont des anticorps anti-HBe ainsi que des taux élevés d'ALAT et chez qui l'ADN du VHB (ADN-VHB) a été mis en évidence présentent presque toujours ce mutant pré-capside. Toutefois, il arrive souvent que des patients positifs pour les anti-HBe qui ont un taux normal d'ALAT et chez qui l'ADN du VHB n'a pu être décelé, présentent cette mutation. Il se pourrait que la virulence soit déterminée par une autre mutation connexe dans les mutants pré-capside.

Les patients qui souffrent d'une cirrhose due à l'hépatite B et qui ont des anticorps anti-HBe ont un taux de survie de 97 % à 5 ans, comparativement à un taux de survie de 72 % chez ceux qui sont positifs pour l'AgHBe (17). Une fois la décompensation hépatique installée chez les patients présentant des anticorps anti-HBe, le taux de survie à 5 ans diminue

pour n'être plus que de 28 %, tandis qu'il devient nul à 4 ans chez les patients positifs pour l'AgHBe (18). Les facteurs prédictifs d'une issue néfaste sont notamment une hépatite active, une nécrose en pont constatée à la biopsie, le fait d'être âgé et la présence persistante d'ADN-VHB dans le sérum (19).

Les patients souffrant d'une hépatite B chronique sont à risque pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) (20). Le risque relatif est établi pour l'instant à 100, mais ce chiffre dépend dans une grande mesure de la population étudiée. Selon les études auprès des populations asiatiques, celles-ci sont exposées à un risque beaucoup plus élevé que les populations blanches. Toutefois, même parmi les populations blanches, l'incidence sur 10 ans du CHC atteint les 15 % (17).

3. ÉVALUATION DU PATIENT POSITIF POUR L'AgHBs

C Qui doit subir le test?

Chez tout patient présentant des signes cliniques ou ayant obtenu des résultats de laboratoire indiquant soit une hépatite aiguë ou une hépatite chronique, il faut soupçonner une infection par le VHB. Les personnes qui s'adonnent à des activités à risque élevé, comme l'utilisation de drogues intraveineuses ou des activités sexuelles à haut risque, sont exposées, de même que les personnes qui ont été en contact avec du sang par suite de leurs activités professionnelles. En outre, le fait de venir d'un pays à forte endémicité pour le VHB constitue un facteur de risque pour l'infection.

Le diagnostic de l'infection par le VHB est posé après la mise en évidence de l'AgHBs dans le sérum. **Tous les sujets positifs pour l'AgHBs doivent subir un examen plus approfondi.** Il faut chercher à caractériser la nature de l'infection, ainsi que l'importance et la gravité de toute hépatopathie sous-jacente. Un autre objectif consiste à repérer les patients qui pourraient tirer profit d'un traitement antiviral, d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge de la cirrhose et de ses

complications; on doit également chercher à détecter rapidement la présence éventuelle d'un carcinome hépatocellulaire associé au VHB et à immuniser les contacts à risque.

C Hépatite B chronique – Examens initiaux

Les tests de laboratoire à effectuer initialement pour tous les cas d'infection à VHB chroniques sont énumérés au tableau 2. Le dosage des aminotransférases permet de mesurer l'inflammation actuelle, tandis que la fonction hépatite est évaluée par les concentrations de bilirubine et d'albumine et le test INR. L'anémie, la leucopénie ou la thrombocytopénie peuvent indiquer une cirrhose avec hypertension portale. Un résultat positif pour l'AgHBe est associé à la réplication continue du VHB dans le foie et à une concentration détectable d'ADN-VHB dans le sang. Ces patients sont exposés à des lésions hépatiques permanentes. Leur sang et liquides organiques sont très infectieux. Les patients qui ont des anticorps anti-HBe peuvent présenter une charge virale beaucoup moins élevée, qui peut même ne pas être décelable par les tests sanguins courants. De façon générale, ces patients présentent peu de lésions hépatiques permanentes. Il se peut que les sujets ayant des anticorps anti-HB soient infectés par ce qu'on appelle le mutant « pré-capside », lequel ne produit pas d'AgHBe. Toutefois, ces patients peuvent avoir un taux d'ADN-VHB détectable, et une hépatopathie pourrait se développer et entraîner une cirrhose; il faut donc suivre ces patients toute leur vie.

Dans certains cas, il faut administrer d'autres tests. Il faut demander un test de détection des anticorps anti-VHC pour les patients à risque élevé (utilisateurs de drogues injectables, personnes exposées par des activités sexuelles à risque élevé ou personnes venant de pays où le VHC est fortement prévalent). Pour les personnes à risque de carcinome hépatocellulaire (infections prolongées et contractées durant l'enfance, antécédents familiaux) et celles chez qui l'on soupçonne

une cirrhose, une échographie est fortement recommandée.

Tableau 2. Tests initiaux administrés aux porteurs du VHB

Tests d'inflammation hépatique	AST, ALAT
Tests de la fonction hépatique	Bilirubine, albumine
Sérologie virale	Temps de prothrombine/INR AgHBe/anti-HBe Anti-VHC
Autres tests importants	Nu sanguin ou créatinine Formule sanguine et formule leucocytaire

Tableau 3. Plages dynamiques indiquées par le fabricant pour les dosages de l'ADN-VHB

Méthode	Plages
Abbott Solution Hybridization Assay	1,6 à ~800 pg/mL
Digene 1st Generation Hybrid Capture Assay	5-2000 pg/mL ($1,4 \times 10^6$ – $5,6 \times 10^8$ copies/mL)
Digene 2nd Generation Hybrid Capture Assay	$1,4 \times 10^5$ – $1,7 \times 10^9$ copies/mL $4,7 \times 10^3$ – $5,6 \times 10^7$ copies/mL
Test standard	
Méthode ultra-sensible	
Chiron Quantiplex™ bDNA Assay	0,7 – 5000 mEq/mL (7×10^5 – 5×10^9 copies/mL)
Roche AMPLICOR™ HBV Monitor™ PCR Assay	1000 – 1×10^7 copies/mL

C Hépatite B chronique – Examens spéciaux

Méthodes de dosage de l'ADN-VHB

L'ADN du VHB présent dans le sérum peut être détecté par différentes trousse commerciales (voir plus loin). Le tableau 3 indique les tests actuellement offerts, leurs limites et les plages de détection. La normalisation entre les tests laisse à désirer, de

sorte que le taux d'ADN-VHB d'un même échantillon peut varier d'un facteur de 10 ou plus selon la trousse utilisée. En outre, pour la même trousse, on constate des écarts considérables; un deuxième test effectué sur un même échantillon peut donner un résultat considérablement différent (le coefficient de variation pour le dosage de l'ADN-b est de 10 à 20 %; pour le dosage par PCR, il va de 20 à 40 %). **Il est donc important que le clinicien**

comprenne bien le type de méthode utilisée, et ses limites, et que la même méthode soit utilisée pour tous les tests.

On ne doit procéder au dosage de l'ADN du VHB que pour les patients chez qui on envisage un traitement et pour évaluer la réponse au traitement. Il n'est pas indiqué comme examen de routine pour tous les patients positifs pour l'AgHBs. Les médecins qualifiés qui traitent régulièrement des patients infectés par le VHB doivent pouvoir procéder facilement au dosage de l'ADN-VHB.

Biopsie du foie

Les tests biochimiques ou sérologiques, y compris le dosage de l'ADN-VHB, ne peuvent prédire l'histopathologie avec précision. Par conséquent, il peut être nécessaire d'effectuer une biopsie du foie pour déterminer la gravité des lésions hépatiques permanentes (fibrose ou cirrhose). Le résultat de la biopsie peut aider à choisir un traitement approprié.

Tests auxiliaires

La recherche des IgM anti-HBc dans le sérum n'est pas un test de substitution fiable pour l'ADN du VHB; son utilisation n'est pas recommandée à cette fin. Par contre, la mise en évidence de l'AgHBc par un immunomarquage du noyau et du cytoplasme des hépatocytes est un signe fiable de la présence d'ADN du VHB dans le sérum.

4. TRAITEMENT DES PORTEURS DU VIRUS DE L'HÉPATITE B

L'homologation de l'analogue nucléosidique, la lamivudine, a considérablement élargi les options thérapeutiques pour les patients infectés par le VHB. Selon les essais cliniques, les taux de réponse, mesurée par l'apparition d'anticorps anti-HBe, suivant un traitement à la lamivudine chez les patients positifs pour l'AgHBe ayant des taux élevés d'enzymes hépatiques vont de 17 à 33 %, ce qui est comparable aux taux de séroconversion observés dans le traitement à l'interféron

(21-23). La disparition de l'AgHBs par suite d'un traitement par la lamivudine se produit chez moins de 5 % des patients, comparativement à 8 à 33 % des patients traités à l'interféron (23). La réponse au traitement par la lamivudine est associée à une amélioration de l'histologie hépatique. À la lumière des résultats préliminaires, le traitement par l'interféron associé à la lamivudine ne présente pas d'avantages par rapport à une monothérapie à l'interféron ou à la lamivudine. La lamivudine est bien tolérée et a peu d'effets secondaires. Son utilisation est associée à l'apparition de mutants viraux, qu'on appelle mutants YMDD (24), que l'on peut observer chez 16 à 32 % des patients après un an de traitement (21,22). Bien que ce virus mutant semble dans bien des cas moins virulent que le VHB de type sauvage, il a été associé à une évolution rapide de l'hépatopathie chez certains patients. Nous ne disposons pas de données sur les bienfaits à long terme de la lamivudine.

L'indication initiale du traitement est un taux anormal d'ALAT, défini comme un taux élevé d'ALAT lors de trois tests consécutifs sur une période de trois mois. Pour le traitement à l'interféron, le seuil est de deux fois la limite supérieure de la normale et pour la lamivudine, le seuil est de 1,3 fois la limite supérieure de la normale.

La définition de la réponse au traitement est la suivante : disparition de l'AgHBe, apparition d'anticorps anti-HBe, clairance de l'ADN du VHB du sérum (selon les méthodes de dosage de l'ADN-b, d'hybridation en solution ou de capture de l'hybride) et la normalisation des aminotransférases. Pour l'interféron, on observe la réponse à la fin du traitement ou dans les trois à six mois avant la fin du traitement, tandis que pour la lamivudine, cette réponse se produit habituellement en cours de traitement.

Les recommandations ci-dessous ne s'appliquent qu'aux patients de plus de 18 ans (voir plus loin pour les recommandations concernant les enfants).

Pour les patients positifs pour l'AgHBe présentant des taux anormaux d'ALAT, la biopsie hépatique est fortement recommandée, mais non obligatoire. Le traitement est recommandé peu importe le stade de fibrose. Toutefois, le degré de fibrose peut influencer le choix du traitement. **On peut utiliser soit l'interféron ou la lamivudine. L'interféron est administré à une dose de 27 à 35 MU par semaine (5-6 MU 1 fois par jour ou 9-10 MU 3 fois/semaine) pendant 16 semaines (25-32). La lamivudine est administrée à une dose de 100 mg par jour pendant 52 semaines (21).** Les facteurs à considérer dans le choix d'un traitement sont notamment l'âge, l'histologie hépatique préalable au traitement (importance de la fibrose), la charge du VHB et les effets secondaires possibles des médicaments (33). Il est également important de prendre en considération le risque d'apparition de virus mutants et les implications de ce phénomène sur tout traitement antiviral à venir, de même que la possibilité d'une grossesse. Dans le traitement à l'interféron, la clairance de l'AgHBs est retardée mais elle est meilleure que chez les patients non traités. Chez les patients traités, le taux de clairance de l'AgHBs à 5 ans est de 16 %, alors qu'il est de 4 % pour le groupe non traité (15). Nous ne disposons pas encore de données sur l'efficacité de la lamivudine pour la clairance de l'AgHBs.

Chez les patients traités à l'interféron, l'apparition d'anticorps anti-HBe avec normalisation de l'ALAT est un bon marqueur de substitution pour la clairance de l'ADN-VHB. Dans ce cas, la surveillance du taux d'ADN-VHB n'est pas essentielle. Pour les patients traités à la lamivudine, la clairance de l'ADN-VHB indique que le traitement est efficace. La normalisation de l'ALAT peut être retardée ou incomplète. Par conséquent, il est nécessaire de mesurer le taux d'ADN du VHB pour évaluer la réponse au traitement. En outre, une augmentation du taux d'ALAT pendant le traitement peut indiquer l'apparition d'une résistance virale à la

lamivudine, et elle doit être suivie d'un dosage de l'ADN du VHB.

Chez les patients présentant des anticorps anti-HBe dont le taux d'ALAT est supérieur à la normale et chez qui on a décelé la présence d'ADN-VHB (mutant pré-capside), le traitement est plus difficile. Ces patients ne répondent pas bien à l'interféron (33,34). On a signalé des cas de traitement prolongé (6 à 12 mois) à l'interféron avec une clairance virale maintenue. Toutefois, ces données demeurent controversées. Le traitement par la lamivudine freine la réplication virale chez les patients dont le taux d'ALAT diminue (35), mais le taux de rechute est élevé une fois le traitement terminé. De l'avis général, ces patients doivent être traités dans des centres spécialisés. **Le traitement par la lamivudine des patients qui présentent des anticorps anti-HBe et qui sont positifs pour l'ADN-VHB est encore considéré comme expérimental.**

L'utilisation de prednisone avant l'administration d'interféron est contre-indiquée dans le traitement de l'infection à VHB.

L'administration d'interféron à un patient immunosupprimé n'est pas efficace. Dans le cas d'une transplantation d'organe, l'augmentation des antigènes HLA peut également favoriser un rejet. On n'a pas encore déterminé quel est le meilleur traitement pour les patients infectés par le VHB qui sont immunosupprimés. Parmi ces patients, on trouve tous ceux qui ont reçu un organe autre que le foie ou ceux qui sont traités pour une maladie auto-immune ou une affection maligne. Le dépistage systématique chez les patients qui subissent une transplantation d'organe est une pratique courante. À l'heure actuelle, **nous n'avons pas suffisamment d'information pour justifier le dépistage systématique du VHB chez les autres patients immunosupprimés.** Toutefois, les patients qui présentent des facteurs de risque doivent être testés. **Nous n'avons pas, non plus, suffisamment d'information pour**

recommander une prophylaxie antivirale à la lamivudine pour les patients immunosupprimés que l'on sait être porteurs du virus de l'hépatite B.

On a déjà recensé des cas d'utilisation de lamivudine par des patients qui avaient subi une transplantation rénale ou une greffe de moelle osseuse et chez qui le virus est disparu, avec résolution de l'hépatite (36,37). Toutefois, l'issue à long terme n'a pas été documentée et, par conséquent, on ne peut formuler aucune recommandation pour ou contre l'utilisation de la lamivudine chez les patients immunosupprimés.

CAS SPÉCIAUX

- Virus de l'hépatite D

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un petit virus à ARN défectueux qui nécessite, pour entrer et sortir de l'hépatocyte, la présence de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs). Par conséquent, pour être infecté par le VHD, un sujet doit simultanément être infecté par le virus de l'hépatite B (co-infection) ou être déjà porteur du VHB (surinfection). Le virus de l'hépatite D cause habituellement une hépatite agressive (38).

L'administration d'interféron à une dose de 9 MU 3 fois/semaine pendant un an peut induire une réponse virologique mais ce résultat n'a été observé que chez 21 % des cas évalués six mois après avoir terminé le traitement (39). On ne sait pas encore si le traitement à l'interféron modifie l'issue de la maladie sur le plan de la morbidité ou de la mortalité.

Les patients qui souffrent d'une hépatite D active devraient être traités dans des centres spécialisés.

- Cirrhose décompensée due au VHB :

Pour les patients atteints d'une hépatopathie décompensée associée au VHB, le pronostic est mauvais, en particulier lorsqu'il y a répllication virale active. Un traitement à l'interféron à faible dose chez ces patients

(positifs pour l'AgHBe) peut entraîner une séroconversion et une amélioration de la fonction hépatique, ce qui a été confirmé chez le tiers des sujets; mais chez 20 à 70 % des patients, le traitement entraîne de graves complications (40). La lamivudine semble produire un meilleur taux de réponse, se rapprochant de 80 %, sans effets secondaires importants (communication personnelle de JP Villeneuve). On n'a pas encore pu établir si ce traitement influe sur l'issue générale de la maladie.

Les patients qui souffrent d'hépatite B chronique décompensée sont candidats à une transplantation du foie. Avant l'avènement du traitement antiviral, la réinfection du greffon était fréquente. L'hépatite B chronique consécutive à une transplantation du foie entraîne une maladie agressive et une rapide évolution vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique. Un grand nombre de centres de transplantation du foie administrent actuellement à ces patients un traitement à la lamivudine avant la transplantation. Chez certains patients, ce traitement entraîne une amélioration suffisante pour éviter ou reporter le besoin d'une transplantation. Le choix du moment pour débiter le traitement à la lamivudine est important. Le temps d'attente pour une transplantation du foie est long. L'utilisation prolongée de la lamivudine avant la transplantation peut entraîner l'apparition du variant YMDD. Chez ces patients, l'ADN du VHB est de nouveau mis en évidence dans le sérum, et ils peuvent perdre leur chance d'être transplantés. Par conséquent, il faut mettre en balance la possibilité d'une amélioration de la fonction hépatique avec le risque d'apparition d'une résistance virale. En outre, dans des études sur les transplantations, il a été établi que certains patients développent de nouveau une hépatite active après l'apparition du variant YMDD, qui peut mener à une insuffisance hépatique et au décès. La perte partielle ou totale d'efficacité virologique de la lamivudine chez des patients souffrant d'une hépatopathie avancée et/ou d'une

immunosuppression peut également être associée à une évolution plus fréquente ou plus grave de la maladie que lorsqu'il n'y a pas d'hépatopathie décompensée.

L'administration d'interféron à faible dose n'est pas recommandée dans les cas de cirrhose décompensée associée au VHB. Les patients souffrant d'hépatite B chronique décompensée devraient être adressés à un centre de transplantation du foie, et un traitement à la lamivudine devrait être entrepris en coordination avec le centre de transplantation.

- **Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite B :**

- Glomérulonéphrite

L'infection à VHB, aiguë ou chronique, a été associée à la glomérulonéphrite membranoproliférative, dans laquelle des complexes immuns sont déposés dans les membranes basales glomérulaires. Le traitement à l'interféron est très efficace dans les cas de glomérulonéphrite membraneuse induite par l'hépatite B, mais il l'est moins lorsqu'il y a glomérulonéphrite membranoproliférative (41,42). Dans ce dernier cas, la clairance de l'AgHBe survient chez le même pourcentage de patients que dans les indications normales d'hépatite B chronique. Le traitement aux corticostéroïdes est contre-indiqué. Aucun cas d'utilisation de lamivudine chez ces patients n'a été recensé.

Les indications pour le traitement à l'interféron chez les patients atteints de glomérulonéphrite membranoproliférative induite par l'hépatite B sont les mêmes que dans les cas d'hépatite B sans glomérulonéphrite, c.-à-d. qu'il faut suivre les indications de traitement qui s'appliquent à l'hépatopathie. Dans le cas de la glomérulonéphrite membraneuse, la maladie rénale en soi est une indication pour le traitement à l'interféron (car le taux

de réponse est très bon). **Aucune recommandation pour ou contre l'administration de lamivudine n'a pu être formulée.**

- **Hépatite B chronique chez les enfants**

Le risque d'évolution vers la chronicité dans les cas d'infection à VHB chez les nouveau-nés et les jeunes enfants est élevé (voir tableau 4). En outre, la plupart des nourrissons et des jeunes enfants infectés par le virus de l'hépatite B ont des taux normaux d'aminotransférase et ne sont pas candidats au traitement (8,43).

Les enfants qui contractent l'infection après l'âge de 7 ans sont moins exposés au risque de développer la maladie chronique. Le pronostic chez les enfants atteints d'hépatite B est généralement bon : les cas de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez les enfants sont rares. Une séroconversion spontanée (AgHBe pour anticorps anti-HBe) se produit chez 6 à 12 % des enfants infectés, par année. Dans des essais comparatifs randomisés, le traitement à l'interféron-alpha chez des enfants a donné lieu dans 35 % des cas à une clairance de l'ADN-VHB et de l'AgHBe (11 % chez les témoins) et dans 7 % des cas à une clairance de l'AgHBs (1 % chez les témoins) (44). **Le traitement optimal est de 3 à 6 MU/m² d'interféron 2 fois/semaine pendant six mois. Les indications du traitement sont les mêmes que dans le cas des adultes.** On ne dispose d'aucune information sur l'utilisation de la lamivudine chez les enfants. Normalement, le traitement ne devrait pas être entrepris chez des enfants de moins de 2 ans à cause des effets secondaires de l'interféron-alpha. Chez les enfants plus âgés, les effets secondaires de l'interféron semblent bien tolérés. La perte de poids peut être compensée par un régime alimentaire spécial.

Tableau 4

INFECTION PAR LE VHB CHEZ LES JEUNES ENFANTS	
RISQUE DE CHRONICITE	
Age au moment de l'infection (en années)	Cas qui deviennent porteurs (%)
<1	70-90
2-3	40-70
4-6	10-40
>7	6-10

5. COMMENTAIRE

Le traitement de l'hépatite B chronique est complexe et il évolue rapidement. Seuls les médecins qui connaissent bien la maladie et son traitement devraient entreprendre un traitement auprès de patients atteints d'hépatite B chronique. Il est parfois nécessaire de consulter des spécialistes car un traitement inapproprié pourrait limiter le recours à d'autres options thérapeutiques par la suite.

VIRUS DE L'HÉPATITE C

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN positif simple brin hétérogène, apparenté aux Flavivirus. Comme bien d'autres virus à ARN, le VHC présente un taux de mutation élevé, ce qui entraîne une hétérogénéité considérable dans tout le génome. À cause de cette hétérogénéité génétique, le virus de l'hépatite C se divise en 6 grands génotypes, dont la distribution varie selon la région du globe (47). Le génotype 1 semble être le type le plus courant au Canada (46-49). Les quasi-espèces sont des variants très proches d'un même génotype chez un individu, qui apparaissent à la suite de mutations lors de la réplication virale. Le nombre de quasi-espèces différentes peut augmenter avec le temps et contribuer à la résistance à l'interféron et à la persistance virale.

Les données sur les taux d'apparition de la chronicité après une première infection par le VHC viennent en grande partie d'études sur l'hépatite post-transfusionnelle. Dans ces études, une clairance virale dans le sérum a été observée chez environ 20 à 30 % des patients infectés par le VHC. On ne sait pas si cela est également vrai dans les cas où l'hépatite est contractée par une autre voie. Pour savoir si le virus a été éliminé, on doit avoir recours à des tests par PCR. Un résultat négatif au dosage de l'ARN-VHC par PCR indique que le virus a été

éliminé du sérum, mais ne dit rien sur la situation du virus dans le foie ou dans d'autres cibles privilégiées (p. ex. les lymphocytes). Ainsi, dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de savoir avec certitude si le virus a été complètement éliminé. Par conséquent, **les patients qui présentent des anticorps anti-VHC et chez qui les tests par PCR indiquent une élimination spontanée de l'ARN-VHC doivent continuer d'être suivis à intervalles réguliers pour vérifier s'il n'y a pas d'hépatopathie.**

L'issue de l'infection chronique par le VHC n'est pas bien connue. Chez un certain pourcentage de patients, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire apparaîtront à un moment donné (50-52). Toutefois, la proportion de patients à risque à cet égard n'a pas été établie de façon précise. Selon différents rapports, le risque de cirrhose, la vie durant, chez les porteurs du VHC se situe entre 20 et 50 %. Bien que l'on ait cerné plusieurs facteurs qui augmentent le risque, p. ex. la consommation d'alcool (50-55), on n'a pas pu établir clairement la mesure dans laquelle le risque augmente. En outre, la vitesse d'évolution de la maladie n'a pas été entièrement déterminée (56-58). D'après certaines études, après 17 ans d'infection, la prévalence de la cirrhose ne dépasse pas les 2 % (60). D'autres études ont révélé que la période moyenne entre l'infection et le premier diagnostic de cirrhose est d'environ 20 ans (50). Les écarts entre ces études sont dus au biais de référence. On note donc un degré considérable d'incertitude quand à la vitesse d'évolution de la maladie.

Les facteurs qui font augmenter le risque d'évolution vers la cirrhose sont notamment le fait d'avoir plus de 40 ans, la consommation d'alcool, même en quantité modérée (53-55), et le fait d'avoir contracté l'infection à un âge plus avancé. On croit également que, chez les patients infectés par une transfusion, la maladie est plus agressive,

mais dans cette cohorte le fait d'avoir reçu une transfusion peut être un marqueur indirect d'un âge plus avancé au moment de l'infection, étant donné que la population des transfusés est considérablement plus âgée que la moyenne de la population. **Le risque d'évolution vers la cirrhose semble également associé au degré d'inflammation et de fibrose hépatiques, tel qu'observé à la biopsie. L'évolution vers la cirrhose est moins fréquente chez les patients qui ont de façon constante des taux normaux d'ALAT (56,60,61).** Il n'y a pas d'association nette entre l'évolution de la maladie et un génotype particulier ou la charge virale. La co-infection avec le VIH est associée à des charges virales plus élevées et à une évolution plus rapide vers la cirrhose (voir plus loin). La co-infection avec l'hépatite B est associée à un risque plus grand de carcinome hépatocellulaire que l'une ou l'autre des deux maladies lorsqu'elles surviennent seules (voir plus loin).

Les prédictions concernant l'évolution de la maladie sont fondées sur l'hypothèse selon laquelle la vitesse d'évolution de la maladie est linéaire et qu'il faut autant de temps pour passer, par exemple, du stade 1 au stade 2 de fibrose et du stade 3 au stade 4 de fibrose. Cette hypothèse pourrait être inexacte.

Une fois la cirrhose installée, la survie à 10 ans est d'environ 80 %. Toutefois, le taux de complications dues à la cirrhose pendant cette même période est d'environ 40 % (62).

On prévoit qu'au cours des 10 à 20 prochaines années, l'hépatite C chronique sera un fardeau important pour le système de soins de santé du Canada, à mesure que les patients qui sont actuellement asymptomatiques et relativement peu atteints par la maladie se rapprocheront de la phase terminale et développeront un carcinome hépatocellulaire. Aux États-Unis, on prévoit une augmentation de 60 % de l'incidence de la cirrhose, une augmentation de 68 % de l'incidence de l'hépatome, une hausse de 279 % de l'incidence de la décompensation hépatique, une hausse de 528 % du besoin de

transplantation et, finalement, une augmentation de 223 % du taux de mortalité due à l'hépatopathie. Au Canada, aucune étude comparable n'a été effectuée pour évaluer le futur fardeau de cette maladie mais, étant donné que les caractéristiques démographiques des États-Unis et du Canada sont semblables, nous pouvons nous attendre à des augmentations semblables.

1. DOSAGE DE L'ARN-VHC

Comme dans le cas de l'hépatite B, on constate d'importants écarts d'une méthode à l'autre, et à l'intérieur d'une même méthode, dans les résultats des dosages de l'ARN-VHC. Dans ce cas-ci également, le médecin qui demande le test doit bien connaître les caractéristiques de la méthode utilisée (tableau 5), et chaque méthode particulière doit être appliquée uniformément. Il faut tenir compte de cette variabilité lorsqu'on adapte les résultats figurant dans la littérature à la pratique locale.

Il existe deux types de dosage pour l'ARN du VHC. Les tests qualitatifs donnent un résultat positif ou négatif. Les tests quantitatifs indiquent la concentration ou charge virale. Le seul essai qualitatif actuellement offert est le Roche AMPLICOR™ (limite inférieure de sensibilité de 100 copies/mL). Parmi les épreuves quantitatives, on trouve le Chiron bDNA et le Roche Monitor™, qui mesure la charge à 1 000 particules/mL près. Les plus récentes études sur le traitement par l'interféron et la ribavirine ou le PEG-Interféron se servent de la trousse National Genetics qui, même si elle est offerte sur le marché, exige que l'échantillon soit envoyé au laboratoire du NGI. On constate une différence d'un facteur d'environ 10 entre la trousse Monitor et la trousse du NGI, de sorte qu'un résultat de 2×10^6 copies/mL avec la trousse du NGI correspond à environ 2×10^5 copies/mL avec la trousse Monitor. Il est important d'en tenir compte lorsqu'on compare les données sur la charge virale des études publiées et celles qui concernent des patients précis.

2. UTILISATION DU DOSAGE DE L'ARN-VHC

Il n'est pas essentiel de procéder à une épreuve qualitative de l'ARN-VHC pour poser le diagnostic d'hépatite C chez des patients typiques qui présentent des anticorps anti-VHC. Le dosage de l'ARN-VHC est indiqué chez les patients qui ont des anticorps anti-VHC et des taux normaux d'ALAT. L'interprétation des résultats de cette épreuve est donnée au tableau 6. Le dosage de l'ARN-VHC est également parfois nécessaire chez les patients qui sont immunosupprimés et chez qui on observe une hausse inexplicée des aminotransférases. Il arrive que l'on obtienne chez ces patients un résultat faussement négatif au test de détection des anticorps anti-VHC. Un test qualitatif de détection de l'ARN-VHC peut également servir à déterminer si un bébé né d'une mère infectée est lui-même infecté (voir plus loin) et pour résoudre un test sérologique indéterminé. Un suivi par des tests qualitatifs de l'ARN-VHC sert par ailleurs à évaluer la réponse à un traitement.

On ne doit pas recourir systématiquement à des tests quantitatifs pour l'ARN-VHC chez tous les patients. On n'a pas établi la nécessité de procéder à des tests quantitatifs avant le traitement. La charge virale est un facteur prédictif de réponse au traitement, mais le groupe d'experts était d'avis que la charge virale ne doit pas servir à évaluer la durée du traitement (voir plus loin). Une charge virale élevée ne doit pas être une raison de ne pas entreprendre un traitement.

Tableau 5. Plages dynamiques indiquées par le fabricant pour les dosages de l'ADN-VHC

Méthode	Plages
Roche AMPLICOR™ HCV Monitor™ (Quantitative) PCR Assay	1-2x10 ³ – 5x10 ⁷ copies/mL
Roche AMPLICOR™ HCV (Qualitative) PCR test	100 copies/mL (limite inférieure de sensibilité)
Chiron Quantiplex™ bDNA HCV RNA Assay version 2	0,2 – 120 mEq/mL (2x10 ⁵ – 1,2x10 ⁹ copies/ml)
NGI (National Genetics Institute) HCV SuperQuant™	100 - 5,0x10 ⁷ copies/mL

Tableau 6. Interprétation des tests de détection de l'ARN-VHC chez les patients présentant des anticorps anti-VHC

Taux d'ALAT	Résultat - ARN-VHC	Interprétation
Normal Normal	Positif	Patient infecté, mais atteinte hépatique non détectable
	Négatif	Faux positif pour les anti-VHC Clairance virale spontanée Faux négatif pour l'ARN-VHC Infection inactive, avec atteinte hépatique minime ou inexistante
Élevé Élevé	Positif	Patient infecté, avec hépatopathie active
	Négatif	Faux positif Clairance virale spontanée Faux négatif pour l'ARN-VHC Infection par VHC inactive; hépatopathie due à une autre cause

3. TRANSMISSION SEXUELLE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

L'inoculation percutanée directe du VHC représente le mode de transmission le plus

efficace, mais la transmission sexuelle, intrafamiliale, professionnelle et verticale sont aussi possibles (63-67). **Il semble que la transmission entre conjoints soit rare en**

l'absence d'un risque parentéral chez le partenaire. Dans des études cas-témoins, les contacts sexuels avec un partenaire séropositif pour le VHC vivant sous le même toit n'ont pas été reconnus comme un facteur de risque d'infection. Aussi, le VHC n'est pas considéré comme une maladie transmissible sexuellement. Il reste que certains facteurs, comme le libertinage, une co-infection par le VIH ou le HSV2, sont associés à la transmission sexuelle de l'hépatite C (66, 67). On ignore si la probabilité de transmission entre partenaires augmente avec la durée du mariage ou l'âge, ou les deux (68, 69). Il ne s'agit pas nécessairement d'une transmission sexuelle.

La personne infectée devrait en informer ses partenaires sexuels. Le partenaire sexuel devrait se voir offrir la possibilité de subir un test. Il faut recommander aux patients d'éviter de partager les articles d'hygiène personnelle. Il est conseillé d'utiliser le condom avec les partenaires sexuels occasionnels et d'éviter d'avoir des relations sexuelles non protégées pendant les menstruations. Il y a lieu d'informer les couples des risques de transmission et des précautions qui pourraient réduire le risque de transmission. Le comité ne recommande ni ne déconseille l'usage du condom dans le cadre de relations monogames stables. C'est au couple qu'il faut laisser le soin de prendre cette décision après lui avoir fourni les meilleures informations disponibles.

4. TRANSMISSION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C DE LA MÈRE AU NOURRISSON

Selon différents rapports, le taux de transmission de l'hépatite C de la mère au nouveau-né se chiffrait à 0 % à 3 % (70-73). Deux facteurs de risque ont été reconnus : la présence d'une infection à VIH chez la mère et une charge virale maternelle élevée (70, 73). L'effet protecteur de la césarienne à cet égard est controversé. Les résultats des tests de détection de l'ARN du

VHC dans le lait maternel sont contradictoires. Notons toutefois qu'aucun cas de transmission par le lait maternel n'a été documenté.

L'allaitement maternel est considéré comme sûr et n'est pas contre-indiqué

La recherche des anticorps anti-VHC chez le nourrisson n'est d'aucune utilité en raison de leur transfert passif à travers le placenta. Ils peuvent perdurer pendant 12 à 18 mois. **Il faut avoir recours aux épreuves de détection du VHC par PCR pour le diagnostic de l'infection au cours des 18 premiers mois de la vie.** On trouve très peu d'information dans la littérature concernant le risque d'évolution vers la chronicité après la transmission néonatale. La clairance virale est peut-être plus fréquente que lorsque l'infection est contractée à l'âge adulte.

5. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE

La principale indication du traitement de l'hépatite C chronique est un taux d'ALAT équivalant à au moins 1,5 fois la limite supérieure de la plage des valeurs normales, trois fois consécutives, sur une période de plus de trois mois.

Les patients dont le taux d'ALAT est inférieur à 1,5 fois la limite supérieure ont généralement une forme bénigne de la maladie ainsi qu'un excellent pronostic (60). Le traitement peut ne pas être nécessaire. Dans ce groupe, la monothérapie à l'interféron est le plus souvent inefficace. On ne dispose d'aucune donnée sur le traitement combiné à l'interféron et la ribavirine chez ces patients.

S'il est vrai que le taux d'ALAT est le paramètre qui détermine s'il faut envisager le traitement, d'autres facteurs peuvent aussi influencer sur la décision de traiter ou non. **On recommande de pratiquer une biopsie du foie pour déterminer le stade et le grade de l'atteinte hépatique.** Lorsqu'on traite des patients immunodéprimés, comme des receveurs d'une transplantation rénale ou d'une greffe de moelle osseuse, la biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic. Si

elle est normale ou si elle met en évidence une atteinte minimale, le traitement pourrait ne pas être indiqué. Pour permettre de réaliser cette évaluation, la biopsie doit consister en au moins trois à cinq espaces portes. Il y a lieu de considérer de nombreux autres facteurs avant de prendre la décision de traiter un patient particulier. Avant tout, il faut tenter de déterminer si le patient risque un jour de développer une cirrhose et une insuffisance hépatique ou, surtout chez les sujets âgés de plus de 50 ans, s'il risque davantage de mourir d'une autre cause.

Il peut aussi être nécessaire de pratiquer une biopsie du foie afin d'évaluer l'ampleur de l'atteinte hépatique chez des patients pour qui aucun traitement n'est envisagé.

Il est recommandé de définir la réponse au traitement en termes virologiques. En effet, l'ALAT n'est plus recommandé à cette fin. **L'efficacité du traitement est indiquée par la clairance de l'ARN viral du plasma (au moyen d'épreuves sensibles basées sur la PCR) 6 mois après la fin du traitement.** De nouvelles données révèlent que cette réponse est durable en ce sens que le plasma demeure négatif pour l'ARN viral pendant des années (74). Les transaminases redeviennent normales et le risque de complications comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire est réduit. On note en outre une amélioration de la survie.

- **Posologie et durée du traitement**

Le traitement recommandé pour l'hépatite C chronique est une association d'interféron alpha-2b et de ribavirine. La dose d'interféron est de 3 MU 3 fois/semaine et la dose de ribavirine, de 1 000 mg par jour chez les patients pesant moins de 75 kg et de 1 200 mg par jour pour ceux qui pèsent plus de 75 kg (75-77). L'usage de l'interféron alpha-2a ou d'autres interférons en association avec la ribavirine n'a pas été relevé dans la littérature.

Dans l'ensemble, plus de 40 % des patients recevant ce traitement combiné auront une

réponse prolongée. Les patients infectés par les génotypes 2 ou 3 ont généralement un taux de réponse de l'ordre de 65 % (76, 77), alors que le taux n'est que d'environ 30 % chez les porteurs du génotype 1. Les taux de réponse pour les autres génotypes ne sont pas bien définis. En outre, les taux de réponse sont supérieurs lorsque la charge virale est plus faible ($<2 \times 10^6$ copies/mL par l'épreuve du NGI), chez les patients âgés de moins de 40 ans, s'il y a absence de fibrose et chez les femmes (77).

La durée du traitement combiné à l'interféron et la ribavirine est déterminée par le génotype viral. **Les patients qui sont porteurs des génotypes 2 et 3 peuvent être traités pendant 24 semaines alors que les porteurs des autres génotypes doivent être traités pendant 48 semaines** (53, 54). La charge virale peut être utilisée pour prédire la réponse au traitement, mais les données en faveur de l'utilisation de ce paramètre comme indicateur de la durée du traitement étaient plus faibles que celles à l'appui du génotype, aussi à ce stade il ne faudrait pas utiliser la charge virale pour déterminer la durée du traitement. Il existe un algorithme qui intègre plusieurs des facteurs de réponse favorable énumérés ci-dessus (77), mais il n'a pas fait l'objet d'une validation prospective et ne devrait donc pas être utilisé pour établir la durée du traitement.

Contrairement à ce qui se produit avec la monothérapie à l'interféron, chez un petit nombre de patients traités à l'interféron et la ribavirine qui auront finalement une réponse à long terme au traitement, on observe déjà une clairance virale après une période de 12 à 24 semaines de traitement. On ne dispose pas encore de suffisamment de données pour recommander que la règle d'arrêt du traitement après 12 semaines décrite pour la monothérapie à l'interféron (voir ci-dessous) soit appliquée également au traitement combiné. Environ 14 % des patients chez qui l'on détecte encore l'ARN du VHC après 12 semaines auront une réponse à long terme au traitement. Il est cependant clair que les

patients chez qui l'ARN du VHC est toujours présent après 24 semaines de traitement n'auront pas une réponse prolongée. Aussi, **une réponse positive au test de détection de l'ARN du VHC après 24 semaines de traitement est-elle une indication d'arrêt de traitement.**

La monothérapie à l'interféron doit maintenant être réservée aux patients qui ne tolèrent pas la ribavirine (p. ex. les sujets anémiques). La durée prévue de la monothérapie à l'interféron est de 48 semaines. La réponse est évaluée après trois mois au moyen de l'épreuve qualitative d'ARN du VHC. La persistance de l'ARN du VHC après un traitement de trois mois laisse présager un échec thérapeutique à plus ou moins longue échéance. Aussi, faut-il interrompre le traitement si le test de l'ARN du VHC est positif après trois mois.

- **Surveillance pendant le traitement**

L'adjonction de la ribavirine au traitement accroît la probabilité d'effets secondaires car, comme on peut s'y attendre, la ribavirine provoque l'hémolyse. Le taux d'hémoglobine chute au cours des 2 à 4 premières semaines pour ensuite se stabiliser chez la majorité des patients. Il est recommandé de réduire la dose de ribavirine si le taux d'hémoglobine baisse en-deçà de 100 g/L. La surveillance systématique des effets secondaires englobe un hémogramme hebdomadaire pendant le premier mois, puis un hémogramme mensuel et un dosage de la TSH tous les trois mois (on observe une incidence accrue de thyroïdite avec le traitement à l'interféron, particulièrement chez les patients souffrant d'hépatite C chronique). Les symptômes devraient être surveillés chaque mois pendant le traitement.

La réponse au traitement est mesurée au moyen de l'ALAT et de la concentration de l'ARN du VHC. L'ALAT est un marqueur de substitution imparfait de la clairance virale, de sorte que la recherche de l'ARN du VHC est obligatoire aux intervalles déterminés (après

12 ou 24 semaines de traitement et 24 semaines après la fin du traitement). Le test qualitatif de recherche de l'ARN du VHC peut être utilisé pour évaluer la réponse. Il n'est pas nécessaire d'utiliser un test quantitatif à cette fin.

- **Contre-indications du traitement**

Lorsqu'on détermine si un patient est un bon candidat pour le traitement combiné à l'interféron et la ribavirine, il est essentiel de tenir compte des avantages et des risques pour ce patient en particulier. Parmi les facteurs qui peuvent réduire la probabilité de bienfaits à long terme du traitement, on peut mentionner une espérance de vie plus courte, p. ex. un âge plus avancé, l'existence d'une comorbidité, une hépatopathie décompensée et l'alcoolisme actif (au cours des 6 mois précédents). Idéalement, les patients devraient s'abstenir complètement de boire de l'alcool durant le traitement.

Les facteurs qui peuvent entraîner une prédisposition accrue aux effets indésirables englobent un trouble mental majeur; des maladies cardiovasculaires, comme une arythmie importante, une insuffisance cardiaque globale, une hypertension non contrôlée ou une cardiopathie ischémique; des maladies auto-immunes actives; des troubles épileptiques non contrôlés; une rétinopathie diabétique (l'interféron peut exacerber la rétinopathie diabétique) et les maladies de la glande thyroïde (contre-indication relative). L'interféron peut causer une thyroïdite auto-immune. Cependant, les patients qui souffrent d'hypothyroïdie ne risquent pas de voir leur état s'aggraver. D'autres facteurs qui viennent accroître le risque d'effets indésirables incluent la dépression médullaire, comme la thrombopénie et la neutropénie. Le traitement ne devrait pas être mis en route si la numération plaquettaire est inférieure à $80 \times 10^9/L$ ou si le nombre de neutrophiles est en-deçà de $1,0 \times 10^9/L$. L'insuffisance rénale et l'anémie font augmenter le risque d'effets indésirables de la ribavirine. En outre, la ribavirine a des effets tératogènes, de sorte que

les patients qui reçoivent la traitement combiné et leurs partenaires devraient utiliser un moyen de contraception adéquat.

Les patients chez qui l'observance du traitement est improbable ou qui ont un risque important de réinfection, p. ex. les toxicomanes, peuvent ne pas être de bons candidats au traitement.

Les autres contre-indications relatives englobent l'asthme sévère, le psoriasis de même que les antécédents de maladies auto-immunes ou de troubles mentaux.

Les contre-indications absolues du traitement combiné à l'interféron et la ribavirine sont une hépatopathie décompensée active, l'alcoolisme actif, la grossesse ou l'absence de contraception adéquate et la non-observance probable du traitement.

Cas spéciaux

- **La thalassémie**

On peut offrir un traitement aux patients qui souffrent de thalassémie à condition de leur faire comprendre qu'il pourrait y avoir une augmentation de 40 % à 90 % des transfusions requises pendant le traitement. On pourrait envisager de réduire la dose de ribavirine. Les études préconisant une intervention énergétique pour abaisser le fer hépatique par un traitement chélateur en vue d'optimiser la réponse au traitement ne font pas l'unanimité. Peut-être serait-il préférable d'attendre l'arrivée sur le marché d'interférons à action prolongée avant de traiter ces patients.

- **L'hémophilie**

On peut offrir un traitement aux patients hémophiles (78, 79). L'évaluation pré-thérapeutique devrait englober une biopsie du foie pratiquée par voie transjugulaire ou par voie percutanée bouchée avec administration de facteur de coagulation.

- **Traitement d'entretien à la méthadone**

Les patients qui suivent un traitement d'entretien à la méthadone ne doivent pas se voir refuser le traitement.

- **Détenus**

La décision de traiter les patients incarcérés doit être fondée sur l'observance prévue du traitement et le risque de réinfection.

- **Échecs thérapeutiques**

Rechute après la monothérapie à l'interféron : - il s'agit de patients chez qui l'ALAT s'était normalisée et chez qui l'on avait observé une clairance virale transitoire pendant la monothérapie à l'interféron, mais qui ont fait une rechute après la fin du traitement. **Ces patients devraient se voir offrir un traitement combiné à l'interféron et la ribavirine (80).** Le taux de réponse prévu est comparable à celui des patients jamais traités.

Patients qui n'ont pas répondu à la monothérapie à l'interféron : -Il s'agit de patients chez qui l'ALAT ne s'est pas normalisée pendant le traitement ou chez qui l'on n'a pas observé de clairance virale. Il existe plusieurs options thérapeutiques pour ces patients, chacune ayant une taux de réponse variant entre 10 % et 15 %. Elles englobent un nouveau cycle de traitement à l'interféron et la ribavirine, le traitement à l'interféron « consensus » CIFN (81) ou une thérapie inductrice à l'interféron. **Les données dont nous disposons ne sont pas suffisantes pour nous permettre de nous prononcer sur l'efficacité de toutes les options thérapeutiques qui s'offrent aux patients pour qui la monothérapie à l'interféron a été un échec.**

Échec du traitement combiné : - Chez les patients qui ne répondent pas ou qui font une rechute après la traitement combiné, il y a lieu de consulter une centre d'expertise sur l'hépatite pour orienter la prise en charge. **Pour l'instant, il n'y a pas d'option thérapeutique qui ait fait ses preuves chez ces patients,** mais ils pourraient être des candidats à des traitements expérimentaux.

- **Infection par le virus de l'hépatite C chez les enfants**

Dans le passé, on observait une forte prévalence d'hépatite C chez les enfants qui avaient reçu de multiples transfusions de produits sanguins avant l'introduction des tests de dépistage. Actuellement, la distribution de l'infection selon l'âge est vraisemblablement le reflet de différents modes d'exposition. La transmission verticale chez les nourrissons et le perçage corporel, le tatouage et l'usage de drogues injectables chez les adolescents sont les modes d'infection les plus courants. On ne sait pas encore quelle proportion des infections initiales chez les nourrissons évoluent vers la chronicité. Il semble que chez jusqu'à 30 % de ces enfants l'infection serait spontanément résolutive.

S'il est vrai que la progression de la maladie semble plus bénigne chez les enfants que chez les adultes, il reste que certains enfants développent une fibrose importante. Des essais non contrôlés laissent entendre que les taux de réponse à l'interféron pourraient atteindre 33 % à 50 % (82-84). La réponse à la thérapie combinée (interféron et ribavirine) est inconnue. Les indications du traitement des enfants atteints d'hépatite C n'ont pas encore été définies convenablement.

Il ne faut pas traiter les enfants atteints d'hépatite C sauf dans le cadre d'essais cas-témoins

- **Hépatite C aiguë**

Depuis 1991, la recherche systématique du VHC dans les dons de sang a fait chuter la prévalence de l'hépatite C aiguë post-transfusionnelle à des taux négligeables. Aussi, aujourd'hui, l'infection aiguë par le VHC est-elle observée surtout chez les sujets qui ont été victimes d'une piqûre d'aiguille accidentelle. Bien que le risque d'infection soit relativement faible (moins de 5 %), la majorité de ces cas sont des travailleurs de la santé, c'est pourquoi il ne faut ménager aucun effort pour diagnostiquer rapidement l'infection et éviter ainsi le risque de transmission

nosocomiale. Il n'y a pas de données qui nous indiquent quels algorithmes de dépistage, au moyen d'épreuves sérologiques ou de protocoles de détection virale par PCR, sont les plus rentables. Les tests de détection de l'ARN du VHC peuvent donner un résultat positif deux semaines seulement après l'exposition. Quant à la recherche des anticorps, le délai est habituellement de 10 semaines après l'exposition. Certains auteurs ont laissé entendre qu'un traitement précoce de l'hépatite C aiguë par la monothérapie à l'interféron peut accroître la probabilité d'une réponse par rapport au traitement de l'hépatite C chronique (85-87). On ne sait pas si la même chose s'applique au traitement combiné à l'interféron et la ribavirine. Il importe de mettre en balance la possibilité d'une meilleure réponse au traitement précoce et la probabilité théorique de 20 % d'une résolution spontanée de l'infection. **Il est impossible de faire une recommandation concernant le moment propice pour traiter l'hépatite C aiguë.** La recommandation suivante est donc fondée sur l'opinion d'experts plutôt que sur des données probantes tirées de la littérature.

Les travailleurs de la santé et les autres personnes qui subissent d'une piqûre d'aiguille accidentelle ou une autre exposition semblable devraient subir un test de détection des anticorps anti-VHC au moment de la blessure et 12 semaines ou plus après. Il faudrait administrer le traitement combiné standard à l'interféron et la ribavirine pendant la durée normale, malgré l'absence d'études prospectives démontrant l'efficacité de ce protocole. Étant donné l'urgence de recueillir de telles données, nous recommandons fortement que les patients atteints d'hépatite C aiguë soient traités dans le cadre d'un essai clinique ou au moins la tenue d'un registre des traitements.

CO-INFECTIONS

1. HÉPATITE B ET HÉPATITE C

La prévalence des co-infections par ces deux virus au Canada est inconnue. Ailleurs, elle varie de 3,4 % à 18,3 % dans des séries de patients atteints d'hépatite C (88-90). Diverses études ont démontré que l'issue est plus défavorable chez les patients porteurs des deux infections (91, 92). Dans la plupart des cas, l'une des infections est prédominante alors que l'autre demeure latente. Aussi, quand l'hépatite B est dominante, c'est l'ARN du VHB qui est détecté alors que l'ARN du VHC est absent et vice versa. Il arrive que les deux maladies soient actives. Le risque de cancer hépatocellulaire est également supérieur en présence d'une co-infection par le VHB et le VHC (93-96). Il y a une pénurie de données sur les traitements (97). Lorsque l'une des infections est prédominante et l'autre est latente, les indications thérapeutiques, la dose et la durée du traitement sont les mêmes que lorsque seule la maladie dominante est la présente. **Par exemple, chez les patients positifs pour l'AgHBs chez qui l'on détecte l'ADN du VHB mais non l'ARN du VHC et des transaminases élevées, on administrera de 27 à 36 MU d'interféron par semaine pendant 4 mois. Inversement, si l'ADN du VHB est indétectable alors que l'ARN du VHC est présent, on administrera le traitement combiné à l'interféron et la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines, selon le génotype du virus de l'hépatite C.**

2. HÉPATITE B ET VIH

Étant donné que le virus de l'hépatite B et le VIH ont les mêmes modes de transmission, on observe souvent des signes des deux infections chez les patients. Cependant, seulement quelque 10 % des sujets séropositifs pour le VIH sont des porteurs chroniques de l'hépatite B. En présence de l'infection à VIH, la réplication du virus de l'hépatite B est accrue et l'hépatopathie est plus fréquente et l'évolution généralement plus rapide. Mais avant l'arrivée des antirétroviraux très efficaces, la plupart des patients co-infectés par le VHB et le VIH mouraient du sida plutôt

que des complications de l'hépatite B. Cette situation a probablement changé par suite de l'arrivée de nouveaux traitements plus efficaces contre le VIH. Le traitement à l'interféron de l'hépatite B chez les patients séropositifs pour le VIH était le plus souvent voué à l'échec (31, 32, 98). La lamivudine inhibe la réplication virale, mais on ne dispose encore d'aucun résultat à long terme du traitement à la lamivudine dans cette population. Puisque la lamivudine est l'un des agents utilisés dans la thérapie antirétrovirale intensive, les patients porteurs d'une co-infection peuvent bénéficier du même coup d'un traitement efficace contre le VIH, bien que ce résultat ne soit pas nécessairement intentionnel. **Les patients porteurs d'une hépatite B chronique qui sont infectés par le VIH ne doivent pas recevoir une monothérapie à la lamivudine**, car celle-ci provoquerait l'émergence rapide d'une souche de VIH résistante.

3. HÉPATITE C ET VIH

L'infection par le virus de l'hépatite C est présente chez environ 50 % à 90 % des patients séropositifs pour le VIH. La charge virale du VHC est plus élevée chez les personnes qui sont porteuses d'une co-infection qu'en l'absence de l'infection à VIH (99, 100). La progression vers la cirrhose est également plus rapide (100). La monothérapie à l'interféron a un taux de succès à peu près équivalent à celui observé chez les personnes non infectées par le VIH (environ 15 %) (101, 104). On ne dispose d'aucune donnée sur l'usage d'une thérapie combinée alliant l'interféron et la ribavirine chez ces patients. **Il n'existe pas de recommandations concernant le traitement des patients co-infectés par le VHC et le VIH.**

DÉPISTAGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une complication bien connue de l'infection chronique par le VHB. Le risque semble lié à la durée de l'infection. Pour cette raison, les

patients d'origine asiatique qui contractent l'infection pendant l'enfance courent un risque beaucoup plus grand de développer un CHC que les patients originaires de l'Alaska ou les populations de race blanche (20, 105-107). On a estimé que chez les patients porteurs de l'AgHBs, la probabilité cumulative de développer un CHC s'établissait à 6 % à 5 ans et 15 % à 10 ans. Une fois que le CHC a été diagnostiqué, le pronostic est très sévère. La survie dépasse rarement 3 ans chez les patients symptomatiques non traités(108).

L'enthousiasme suscité par le dépistage du CHC chez les patients porteurs du VHB repose sur la prémisse que la détection précoce pourrait leur offrir une chance de guérison. Il y a eu deux grandes études nord-américaines sur le dépistage du CHC chez les porteurs de l'hépatite B (107, 109). L'une d'elle laisse entendre que le dépistage est un moyen très efficace de détecter des tumeurs traitables alors que l'autre arrive à la conclusion contraire.

Chez un patient infecté par le VHC non atteint de cirrhose, le risque de développer un CHC est négligeable. En présence d'une cirrhose, le risque cumulatif de CHC serait de l'ordre de 1,4 % à 3,3 % par année (50, 62). Hormis la cirrhose, les autres facteurs qui font augmenter le risque de CHC englobent la durée de l'infection, le fait d'être un homme, un âge supérieur à 55 ans, une consommation continue d'alcool et une co-infection par le VHB. La réponse au traitement par l'interféron semble conférer une protection contre le CHC.

Bien que le dépistage systématique du CHC chez les patients infectés par le VHC ne soit pas aussi répandu que chez les porteurs du VHB, on procède quand même à ce dépistage dans certains groupes communautaires. Une grande partie des connaissances que nous possédons au sujet du dépistage du CHC chez les patients infectés par le VHB s'applique également aux porteurs du VHC.

Aucune étude n'a tenté de déterminer si le dépistage du CHC fait baisser la mortalité

attribuable à cette maladie. Il semble donc que l'élément d'information le plus important en ce qui concerne l'efficacité potentielle du dépistage nous fasse défaut. Aussi, la décision de procéder ou non au dépistage doit-elle être fondée sur d'autres facteurs.

L'une des raisons qui pourrait expliquer l'inefficacité du dépistage est le manque de sensibilité de nos méthodes. Les tests employés actuellement, dont l'alpha-foetoprotéine et l'échographie, ont une sensibilité de 50 % et 70 % respectivement (107). De plus, le CHC tend à se développer chez les patients cirrhotiques, et nombre de ceux-ci ne peuvent tolérer une résection chirurgicale à visée curative. Dans ces cas, les autres options thérapeutiques sont la transplantation du foie et l'injection d'alcool dans les lésions. La première est indiquée uniquement chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB, indépendamment du fait que la clairance virale soit spontanée ou consécutive à un traitement. La greffe est une option limitée en raison du manque de donneurs d'organes compatibles. L'injection d'alcool peut être un traitement efficace du CHC, mais son efficacité est considérablement réduite chez les patients porteurs de tumeurs volumineuses (> 5 cm). En outre, l'intervention comporte certaines difficultés techniques chez les patients qui présentent une ascite ou une coagulopathie.

On ne devrait recourir au dépistage que lorsqu'un traitement curatif efficace est envisageable et pour les groupes de patients dont le risque relatif de développer un CHC est élevé. Le dépistage est également indiqué chez les patients qui ont subi une résection d'un CHC à visée curative.

En l'absence d'avantages documentés du dépistage de masse, le comité ne fait aucune recommandation en faveur ou à l'encontre du dépistage du CHC chez les patients positifs pour l'AgHBs non plus que chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Le dépistage pourrait être justifié dans des cas à haut risque

(présence d'une cirrhose, infection prolongée, co-infection VHB/VHC, résection antérieure d'un CHC, antécédents familiaux de CHC [VHB seulement]).

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

À l'heure actuelle, les politiques de vaccination contre l'hépatite B varient d'une province à l'autre au Canada. Toutes les provinces offrent une forme quelconque de vaccination universelle, que ce soit pour les nouveau-nés ou les adolescents, de même que l'immunisation des personnes qui ont un risque élevé de contracter l'hépatite B. Étant donné que les situations à haut risque ne sont pas toujours bien définies, il est possible que des personnes réceptives ne seront pas vaccinées. Les stratégies axées sur les pré-adolescents ne protègent pas contre la transmission horizontale chez les enfants vivant dans des communautés où l'hépatite B est endémique. Des données récentes indiquent que dans les pays d'endémicité, la transmission horizontale est plus répandue que ce qu'on croyait auparavant. Il a aussi été démontré que la transmission horizontale est fréquente dans les populations originaires du Sud-Est asiatique et d'autres communautés d'immigrants en Amérique du Nord (110, 112). Les objectifs d'une politique d'immunisation universelle contre l'hépatite B devraient être d'éliminer la transmission verticale (de la mère à son enfant) ainsi que la transmission horizontale de l'infection pendant la petite enfance. Les politiques devraient également protéger contre le risques d'hépatite B qui sont liés à l'environnement, aux comportements ou au travail.

La stratégie d'immunisation du Canada devrait consister en la vaccination universelle de tous les nouveau-nés associée au dépistage chez toutes les femmes enceintes. Les nouveau-nés de mères infectées devraient recevoir des immunoglobulines contre l'hépatite B en plus du vaccin. Il faudrait mettre sur pied

un programme de rattrapage qui s'adresserait à tous les enfants et les jeunes adultes non encore immunisés. Il devrait exister une politique nationale uniforme qui veillerait à ce que tous les enfants soient vaccinés quand leur famille déménage d'une province à l'autre.

Le taux de séroconversion après la vaccination contre l'hépatite B chez les jeunes adultes en bonne santé est supérieur à 90 % et dépasse 98 % chez les enfants. **C'est pourquoi le dosage sérologique des anticorps après l'immunisation n'est pas systématiquement recommandé** Il est cependant recommandé pour les personnes ayant des expositions continues ou répétées, notamment dans le cas des bébés de mères infectées, des partenaires sexuels des porteurs chroniques et des personnes exposées dans le cadre de leur travail. Pour obtenir plus de renseignements à cet égard, le lecteur est prié de consulter le *Guide canadien d'immunisation*, 5^e édition, 1998 (113).

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A

Au Canada, la distribution selon l'âge et le nombre de personnes réceptives à l'hépatite A a changé au cours des vingt dernières années. De plus en plus d'adultes n'ont jamais été exposés à l'hépatite A et sont donc à risque d'infection. Lorsqu'elle survient pendant l'enfance, l'hépatite A est habituellement bénigne, tandis que chez les adultes, elle peut être très grave et même mortelle. En outre, certaines études ont laissé entendre que l'infection aiguë par le virus de l'hépatite A chez les porteurs d'une hépatopathie chronique pouvait entraîner une maladie grave et même la mort (114). On ne sait toutefois pas si le risque d'hépatite sévère est lié à la gravité de l'hépatopathie sous-jacente ou à d'autres facteurs.

Les vaccins contre l'hépatite A sont sûrs et efficaces. Les patients atteints de cirrhose compensée semblent répondre convenablement au vaccin (115).

Les recommandations actuelles du CCNI concernant les populations pour qui le vaccin est indiqué demeurent pertinentes (116). Celles-ci sont présentées au tableau 7.

Tableau 7 Usage recommandé de la prophylaxie pré-exposition contre l'hépatite A

Candidats potentiels à la vaccination

1. Voyageurs qui se rendent dans des pays où l'hépatite A est endémique, surtout s'il font un séjour dans des régions rurales ou des endroits où les conditions de vie sont primitives.
2. Personnes vivant dans des communautés de forte endémicité ou connaissant des éclosions récurrentes de VHA.
3. Membres des forces armées, travailleurs des services de secours d'urgence ou autres personnes susceptibles d'être envoyées à court préavis dans des endroits où les taux de VHA sont élevés.
4. Résidents et personnel des établissements pour personnes ayant un retard de développement dans lesquels il y a un problème persistant de transmission du VHA.
5. Détenus des établissements carcéraux où il y a un problème persistant de transmission du VHA.
6. Personnes à risque en raison de leurs habitudes de vie, dont celles font usage de drogues illicites par voie orale ou intraveineuse dans des conditions insalubres.
7. Hommes ayant des relations homosexuelles.
8. Personnes atteintes d'une hépatopathie chronique qui ne sont pas nécessairement à risque accru d'infection mais chez qui l'hépatite A pourrait être fulminante.
9. Autres groupes, comme les hémophiles A ou B recevant des facteurs de coagulation dérivés du plasma; gardiens de jardins zoologiques, vétérinaires et chercheurs qui s'occupent de primates non humains; certains travailleurs s'adonnant des recherches sur le virus de l'hépatite A ou à la production du vaccin contre l'hépatite A.

On ne sait pas combien coûterait la mise en oeuvre d'une stratégie de vaccination universelle contre l'hépatite A au Canada. En outre, on ne dispose que d'informations fragmentaires sur les avantages à long terme de l'administration du vaccin contre l'hépatite A aux personnes souffrant d'hépatopathie chronique. S'il est vrai que la vaccination universelle contre l'hépatite A est un objectif louable, son rôle dans une stratégie globale de prévention de la maladie reste à établir.

VIRUS DE L'HÉPATITE G

Le virus de l'hépatite G (VHG) est un flavivirus dans lequel on a noté une homologie des séquences nucléotidiques de 27 % à 40 % avec le VHC (117). Le VHG est identique à l'agent « GB-C » découvert chez un chirurgien atteint d'hépatite et observé par la suite chez des animaux et il est différent des virus des hépatites A, B, C, D et E, respectivement. Les études réalisées sur l'hépatite post-transfusionnelle chez les donneurs de sang négatifs pour l'ARN du VHG et les cas d'hépatite aiguë dans la communauté laissent supposer que le VHG n'est pas une cause

importante d'hépatopathie chronique (118, 119). Chez certains patients présentant une hépatite G post-transfusionnelle, on a observé une légère élévation des transaminases qui était à la fois transitoire et spontanément résolutive (120). Bien que le virus persiste dans l'organisme, il ne semble pas provoquer une hépatopathie chronique. De plus, le foie n'est pas le principal site de réplication du VHG (121). La prévalence du VHG chez les donneurs de sang est élevée, peut-être de l'ordre de 1 % à 2 %. Les cas d'hépatite fulminante sont rares. Le virus est transmissible par voie intraveineuse et sexuelle, et la transmission périnatale a également été observée. Sa présence chez les greffés du foie n'a pas d'incidence sur l'issue de la maladie (122). **Le dépistage systématique du VHG chez les donneurs de sang de même que la recherche des marqueurs de l'infection dans la population ne sont pas recommandés.** Le diagnostic nécessite le recours à des méthodes virologiques faisant appel à la PCR ou à des épreuves sérologiques utilisant l'anticorps E2. Aucune de ces méthodes n'est largement accessible.

VIRUS TRANSMIS PAR TRANSFUSION (TTV)

Le virus transmis par transfusion (TTV) est un virus qui a été décrit récemment (123, 124). Son épidémiologie de même que ses liens avec la maladie sont inconnus. La virémie est courante (125), mais il n'y a pas d'association connue avec une hépatopathie quelconque. Il n'existe pas de trousse commerciale pour la détection de ce virus. Aussi, **n'y a-t-il pas lieu de prendre des mesures actives pour diagnostiquer cette infection.**

CONFÉRENCE DE CONCERTATION SUR L'HÉPATITE VIRALE DE
L'ASSOCIATION CANADIENNE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

Le présent rapport a été rédigé par un comité composé des personnes suivantes :

Président - Eldon Shaffer, University of Calgary
Florence Young, Susan King, Morris Sherman, University of Toronto
Fernando Alvarez, Université de Montréal
William Depew, Queens University
Jutta Preiksaitis, University of Alberta

Les membres du groupe de concertation étaient :

Eric Yoshida, Christopher Sherlock, Richard Schreiber - University of British Columbia
Mel Krajden - BC Centers for Disease Control
Mark Joffe, Winnie Wong, Klaus Gutfreund - University of Alberta
Sam Lee - University of Calgary
Gerry Minuk, Barry Rosser, Kelly Kaita – University of Manitoba
Cameron Ghent - University of Western Ontario
Helga Witt-Sullivan, McMaster University
Jenny Heathcote, Morris Sherman (président), Victor Feinman, Eve Roberts - University of Toronto, Linda Scully - Université d'Ottawa
Bernard Willems, Jean Pierre Villeneuve, Steven Martin – Université de Montréal
Averell Sherker, Marc Deschênes - Université McGill
Kevork Peltekian – Dalhousie University
Pierre Paré - Université Laval.

RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

HÉPATITE B CHRONIQUE

% Même si l'hépatite B aiguë continue d'être un important problème clinique au Canada, dans la majorité de ces cas, l'infection se résorbera et l'AgHBs disparaîtra spontanément. L'infection chronique par le VHB, définie par la présence de l'AgHBs pendant plus de six mois, avec ou sans anomalie persistante des enzymes hépatiques, représente l'aspect le plus important du fardeau de la maladie.

Qui doit subir le test?

% Chez tout patient présentant des signes cliniques ou ayant obtenu des résultats de laboratoire indiquant soit une hépatite aiguë ou une hépatite chronique, il faut soupçonner une infection par le VHB.

Méthodes de dosage de l'ADN-VHB

% Il est donc important que le clinicien comprenne bien le type de méthode utilisée, et ses limites, et que la même méthode soit utilisée pour tous les tests.

% On ne doit procéder au dosage de l'ADN du VHB que pour les patients chez qui on envisage un traitement et pour évaluer la réponse au traitement. Il n'est pas indiqué comme examen de routine pour tous les patients positifs pour l'AgHBs. Les médecins qualifiés qui traitent régulièrement des patients infectés par le VHB doivent pouvoir procéder facilement au dosage de l'ADN-VHB.

Traitement des porteurs du virus de l'hépatite B

% Pour les patients positifs pour l'AgHBe présentant des taux anormaux d'ALAT, la biopsie hépatique est fortement recommandée, mais non obligatoire.

% On peut utiliser soit l'interféron ou la lamivudine. L'interféron est administré à

une dose de 27 à 35 MU par semaine (5-6 MU 1 fois par jour ou 9-10 MU 3 fois/semaine) pendant 16 semaines. La lamivudine est administrée à une dose de 100 mg par jour pendant 52 semaines

% Le traitement par la lamivudine des patients qui présentent des anticorps anti-HBe et qui sont positifs pour l'ADN-VHB est encore considéré comme expérimental.

% L'utilisation de prednisone avant l'administration d'interféron est contre-indiquée dans le traitement de l'infection à VHB.

% Nous n'avons pas suffisamment d'information pour justifier le dépistage systématique du VHB chez les autres patients immunosupprimés.

% Nous n'avons pas, non plus, suffisamment d'information pour recommander une prophylaxie antivirale à la lamivudine pour les patients immunosupprimés que l'on sait être porteurs du virus de l'hépatite B.

Virus de l'hépatite D

% Les patients qui souffrent d'une hépatite D active devraient être traités dans des centres spécialisés.

Cirrhose décompensée due au VHB

% L'administration d'interféron à faible dose n'est pas recommandée dans les cas de cirrhose décompensée associée au VHB. Les patients souffrant d'hépatite B chronique décompensée devraient être adressés à un centre de transplantation du foie, et un traitement à la lamivudine devrait être entrepris en coordination avec le centre de transplantation.

Glomérulonéphrite

% Les indications pour le traitement à l'interféron chez les patients atteints de glomérulonéphrite membranoproliférative induite par l'hépatite B sont les mêmes

que dans les cas d'hépatite B sans glomérulonéphrite. Dans le cas de la glomérulonéphrite membraneuse, la maladie rénale en soi est une indication pour le traitement à l'interféron. Aucune recommandation pour ou contre l'administration de lamivudine n'a pu être formulée.

Hépatite B chronique chez les enfants

- % Le traitement optimal est de 3 à 6 MU/m² d'interféron 2 fois/semaine pendant six mois. Les indications du traitement sont les mêmes que dans le cas des adultes.

VIRUS DE L'HÉPATITE C

- % Les patients qui présentent des anticorps anti-VHC et chez qui les tests par PCR indiquent une élimination spontanée de l'ARN-VHC doivent continuer d'être suivis à intervalles réguliers pour vérifier s'il n'y a pas d'hépatopathie.
- % Les facteurs qui font augmenter le risque d'évolution vers la cirrhose sont notamment le fait d'avoir plus de 40 ans, la consommation d'alcool, même en quantité modérée, et le fait d'avoir contracté l'infection à un âge plus avancé.
- % Le risque d'évolution vers la cirrhose semble également associé au degré d'inflammation et de fibrose hépatiques, tel qu'observé à la biopsie. L'évolution vers la cirrhose est moins fréquente chez les patients qui ont de façon constante des taux normaux d'ALAT.

Utilisation du dosage de l'ARN-VHC

- % Il n'est pas essentiel de procéder à une épreuve qualitative de l'ARN-VHC pour poser le diagnostic d'hépatite C chez des patients typiques qui présentent des anticorps anti-VHC.
- % On ne doit pas recourir systématiquement à des tests quantitatifs pour l'ARN-VHC chez tous les patients.

Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C

- % Il semble que la transmission entre conjoints soit rare en l'absence d'un risque parentéral chez le partenaire.
- % La personne infectée devrait informer ses partenaires sexuels de son statut. Le partenaire sexuel devrait se voir offrir la possibilité de subir un test. Il faut recommander aux patients d'éviter de partager les articles d'hygiène personnelle. Il est conseillé d'utiliser le condom avec les partenaires sexuels occasionnels et d'éviter d'avoir des relations sexuelles non protégées pendant les menstruations. Il y a lieu d'informer les couples des risques de transmission et des précautions qui pourraient réduire le risque de transmission. Le comité ne recommande ni ne déconseille l'usage du condom dans le cadre de relations monogames stables. C'est au couple qu'il faut laisser le soin de prendre cette décision.

Transmission du virus de l'hépatite C de la mère au nourrisson

- % Selon différents rapports, le taux de transmission de l'hépatite C de la mère au nouveau-né se chiffrerait à 0 % à 3 %.
- % L'allaitement maternel est considéré comme sûr et n'est pas contre-indiqué.
- % Il faut avoir recours aux épreuves de détection du VHC par PCR pour le diagnostic de l'infection au cours des 18 premiers mois de la vie.

Traitement de l'hépatite C chronique

- % La principale indication du traitement de l'hépatite C chronique est un taux d'ALAT équivalant à au moins 1,5 fois la limite supérieure de la plage des valeurs normales, trois fois consécutives, sur une période de plus de trois mois.
- % On recommande de pratiquer une biopsie du foie pour déterminer le stade et le grade de l'atteinte hépatique.

- % Il est recommandé de définir la réponse au traitement en termes virologiques.
- % L'efficacité du traitement est indiquée par la clairance de l'ARN viral du plasma (au moyen d'épreuves sensibles basées sur la PCR) 24 semaines après la fin du traitement (réponse prolongée).

Posologie et durée du traitement

- % Le traitement recommandé pour l'hépatite C chronique est une association d'interféron alpha-2b et de ribavirine. La dose d'interféron est de 3 MU 3 fois/semaine et la dose de ribavirine, de 1 000 mg par jour chez les patients pesant moins de 75 kg et de 1 200 mg par jour pour ceux qui pèsent plus de 75 kg.
- % Les patients qui sont porteurs des génotypes 2 et 3 peuvent être traités pendant 24 semaines alors que les porteurs des autres génotypes doivent être traités pendant 48 semaines.
- % Une réponse positive au test de détection de l'ARN du VHC après 24 semaines de traitement est une indication d'arrêt de traitement.
- % La monothérapie à l'interféron doit maintenant être réservée aux patients qui ne tolèrent pas la ribavirine.

Contre-indication du traitement

- % Lorsqu'on détermine si un patient est un bon candidat pour le traitement combiné à l'interféron et la ribavirine, il est essentiel de tenir compte des avantages et des risques pour ce patient en particulier.
- % Les contre-indications absolues du traitement combiné à l'interféron et la ribavirine sont une hépatopathie décompensée active, l'alcoolisme actif, la grossesse ou l'absence de contraception adéquate et la non-observance probable du traitement.

Échecs thérapeutiques

- % Rechute après la monothérapie à l'interféron : - Ces patients devraient se voir offrir un traitement combiné à l'interféron et la ribavirine.
- % Patients qui n'ont pas répondu à la monothérapie à l'interféron : - Les données dont nous disposons ne sont pas suffisantes pour nous permettre de nous prononcer sur l'efficacité de toutes les options thérapeutiques qui s'offrent aux patients pour qui la monothérapie à l'interféron a été un échec.
- % Échec du traitement combiné : - Pour l'instant, il n'y a pas d'option thérapeutique qui ait fait ses preuves chez ces patients.

Infection par le virus de l'hépatite C chez les enfants

- % Il ne faut pas traiter les enfants atteints d'hépatite C sauf dans le cadre d'essais cas-témoins.

Hépatite C aiguë

- % Il est impossible de faire une recommandation concernant le moment propice pour traiter l'hépatite C aiguë.
- % Les travailleurs de la santé et les autres personnes qui subissent d'une piqûre d'aiguille accidentelle ou une autre exposition semblable devraient subir un test de détection des anticorps anti-VHC au moment de la blessure et 12 semaines ou plus après. Il faudrait administrer le traitement combiné standard à l'interféron et la ribavirine pendant la durée normale, malgré l'absence d'études prospectives démontrant l'efficacité de ce protocole. Étant donné l'urgence de recueillir de telles données, nous recommandons fortement que les patients atteints d'hépatite C aiguë soient traités dans le cadre d'un essai clinique ou au moins la tenue d'un registre des traitements.

CO-INFECTIONS

- % Par exemple, chez les patients positifs pour l'AgHBs chez qui l'on détecte l'ADN du VHB mais non l'ARN du VHC et des transaminases élevées, on administrera de 27 à 36 MU d'interféron par semaine pendant 4 mois.
- % Inversement, si l'ADN du VHB est indétectable alors que l'ARN du VHC est présent, on administrera le traitement combiné à l'interféron et la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines, selon le génotype du virus de l'hépatite C.
- % Les patients porteurs d'une hépatite B chronique qui sont infectés par le VIH ne doivent pas recevoir une monothérapie à la lamivudine.
- % Il n'existe pas de recommandations concernant le traitement des patients co-infectés par le VHC et le VIH.

DÉPISTAGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

- % En l'absence d'avantages documentés du dépistage de masse, le comité ne fait aucune recommandation en faveur ou à l'encontre du dépistage du CHC chez les patients positifs pour l'AgHBs non plus que chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Le dépistage pourrait être justifié dans des cas à haut risque (présence d'une cirrhose, infection prolongée, co-infection VHB/VHC, résection antérieure d'un CHC, antécédents familiaux de CHC [VHB seulement]).

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

- % La stratégie d'immunisation du Canada devrait consister en la vaccination universelle de tous les nouveau-nés associée au dépistage chez toutes les femmes enceintes. Les nouveau-nés de mères infectées devraient recevoir des immunoglobulines contre l'hépatite B en plus du vaccin. Il faudrait mettre sur pied un programme de rattrapage qui

s'adresserait à tous les enfants et les jeunes adultes non encore immunisés. Il devrait exister une politique nationale uniforme qui veillerait à ce que tous les enfants soient vaccinés quand leur famille déménage d'une province à l'autre.

- % Le dosage sérologique des anticorps après l'immunisation n'est pas systématiquement recommandé.

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A

- % Les recommandations actuelles du CCNI concernant les populations pour qui le vaccin est indiqué demeurent pertinentes.

VIRUS DE L'HÉPATITE G

- % Le dépistage systématique du VHG chez les donneurs de sang de même que la recherche des marqueurs de l'infection dans la population ne sont pas recommandés.

VIRUS TRANSMIS PAR TRANSFUSION VTT

- % Il n'y a pas lieu de prendre des mesures actives pour diagnostiquer cette infection.

RÉFÉRENCES

1. Wong WW, Minuk GY. A cross-sectional seroepidemiologic survey of chronic hepatitis B virus infections in Southeast Asian immigrants residing in a Canadian urban centre. *Clin Invest Med* 1994 17:443-7
2. Sweet LE, Brown MG, Lee SH, Liston RM, MacDonald MA, Forward KR. Hepatitis B prenatal screening survey, Nova Scotia, 1990-1991. *Can J Public Health* 1993 84:279-82
3. Chernesky MA, Blajchman MA, Castriciano S, Basbaum J, Spivak C, Mahony JB. Analysis of a pregnancy-screening and neonatal-immunization program for hepatitis B in Hamilton, Ontario, Canada, 1977-1988. *J Med Virol* 1991 35:50-4
4. Delage G, Montplaisir S, Remy-Prince S, Pierri E. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant women in the Montreal area. *Can Med Assoc J* 1986 134:897-901
5. Minuk GY, Nicolle LE, Postl B, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Hepatitis virus infection in an isolated Canadian Inuit (Eskimo) population. *J Med Virol* 1982 10:255-64
6. Baikie M, Ratnam S, Bryant DG, Jong M, Bokhout. Epidemiologic features of hepatitis B virus infection in Northern Labrador. *Can Med Assoc J* 1989 141:791-5
7. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995 21:77-82
8. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988 8:1130-3
9. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990 12:562-8
10. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 1990 10:141-6.
11. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990 10:29-34.
12. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam T. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody serconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987 92:1839-43
13. Fattovich G, Rigge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M et al. Clinical, virologic and histologic outcome following serconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986 6:167-72
14. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno, Rumi MG et al. The natural history of symptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Int Med* 1993 118:191-4
15. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG 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* 1998 93:896-900.
16. Koh KC, Lee HS, Kim CY, Universal emergence of precore mutant hepatitis B virus along with seroconversion to anti-HBe irrespective of subsequent activity of chronic hepatitis B. *Korean J intern Med* 1994 9: 61-6
 17. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994 21:656-66
 18. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992 103:1630-5
 19. Fattovich G, Brollo L, Guistina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991 32:194-8
 20. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981 2(8256):1129-33.
 21. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998 339:61-8.
 22. Heathcote J, Schalm S, Ciancara J, Farrell G, Feinman V, Sherman M et al. Lamivudine and Intron A combination treatment in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1998, 28 Suppl:43.
 23. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, Perrillo R, Dinestag J, Hasa P et al. A placebo-controlled study of lamivudine and interferon alpha 2 b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998 28 Suppl:43.
 24. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998 27:1670-7
 25. Di Bisceglie AM, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Baker B, Korenman J et al. A randomized controlled trial of recombinant alpha interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterology* 1993 88:1887-92
 26. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long-term follow-up in a randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2 in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988 2:298-302
 27. Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha-2 interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987 2:877-80
 28. Krogsgaard K, Bindslev N, Christensen E, Craxi A, Schlichting P, Schalm S et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of pre-treatment variables. Results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *J Hepatol* 1994 21:646-55
 29. Thomas HC, Lok AS, Carreno V, Farrell G, Tanno H, Perez V, et al. Comparative study of three doses of interferon-alpha 2a in chronic active hepatitis B. The International Hepatitis Trial Group. *J Viral Hepat* 1994 1(2):139-48
 30. Brook MG, McDonald JA, Karayiannis P, Caruso L, Forster G, Harris JR, Thomas

- HC. Randomized controlled trial of interferon alfa 2A (rbe) (Roferon-A) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: factors that influence response. *Gut* 1989 30:1116-22
31. Wong DK, Yim C, Naylor CD, Chen E, Sherman M, Vas S et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology* 1995 108:165-71
 32. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989 10:761-3
 33. Lok AS, Ghany MG, Watson G, Ayola B. Predictive value of aminotransferase and hepatitis B virus DNA levels on response to interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1998 5:171-8
 34. Fattovich G, McIntyre G, Thursz M, Colman K, Giuliano G, Alberti A et al. Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology*. 1995 22:1355-62.
 35. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999 29:889-96
 36. Picardi M, Selleri C, De Rosa G, Raiola A, Pezzullo L, Rotoli B. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 199 21:1267-9
 37. Brind AM, et al. Nucleoside analogue therapy in fibrosing cholestatic hepatitis--a case report in an HBsAg positive renal transplant recipient. *Liver*. 1998 18:134-9.
 38. Lok AS, Lindsay I, Scheuer PJ, Thomas HC. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Clin Pathol* 1985 38:530-3
 39. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994 330:88-94
 40. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L Bodenheimer H, Silva M et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995 109:908-16
 41. Lin CY Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995 47:225-30.
 42. Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, Park Y, Fried MW, Di Bisceglie AM. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology* 1995 109:540-6
 43. Bortolotti F, Faggion S, Con P. Natural history of chronic viral hepatitis in childhood. *Acta Gastroenterol Belg* 1998 61:198-201.
 44. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998 114:988-95
 45. Robertson B, Myers G, Howard C, Brettin T, Bukh J, Gaschen B et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization.

- International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol* 1998 143:2493-503
46. Bernier L, Willems B, Delage G, Murphy DG. Identification of numerous hepatitis C virus genotypes in Montreal, Canada. *J Clin Microbiol* 1996 34:2815-8
 47. Murphy DG, Willems B, Delage G, Fenyves D, Huet PM, Marleau D et al. Hepatitis C virus genotypes in patients and blood donors. *Can Commun Dis Rep* 1995 21:129-32
 48. Altamirano M, Delaney A, Wong A, Maronstenmaki J, Pi D. Identification of hepatitis C virus genotypes among hospitalized patients in British Columbia, Canada. *J Infect Dis* 1995 171:1034-8
 49. Andonov A, Chaudhari RK. Genotyping of Canadian hepatitis C virus isolates by PCR. *J Clin Microbiol* 1994:2031-4.
 50. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995 332:1463-6
 51. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, Nalpas B. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998 29:12-9
 52. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998 28:1687-95.
 53. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998 28:805-9
 54. Pol S, Lamothe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol* 1998 28:945-50
 55. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998 27:1717-22
 56. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996 23:1334-40
 57. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997 26:485-90
 58. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999 116:378-86
 59. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999 340:1228-33.
 60. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998 27:868-72
 61. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and

- DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 349:825-32
62. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 112:463-72.
 63. Piazza M., Saggiocca L, Tosone G, Guadagnino V, Stazi MA, Orlando R et al. Sexual transmission of the hepatitis C virus and efficacy of prophylaxis with intramuscular immune serum globulin. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 1997 157:1537-44.
 64. Kao JH, Liu CJ, Chen PJ, Chen W, Hsiang SC, Lai MY, Chen DS. Interspousal transmission of GB virus-C/hepatitis G virus: a comparison with hepatitis C virus. *J Med Virol*. 1997 53:348-53.
 65. Comandini UV, Tossini G, Longo MA, Ferri F, Cuzzi G, Noto P 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* 1998 30(1):11-5
 66. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV).: *Ann Intern Med*. 1991 115:764-8.
 67. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shih JW, Galai N, Carella AV, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis*. 1994 169:990-5.
 68. Akahane Y Kojima M, Sugai Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, Tanaka T, et al. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med*. 1994 120:748-52.
 69. Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T., Spread of hepatitis C virus infection within families. Investigators of an Italian Multicenter Group. *J Viral Hepat* 1998 5:67-72
 70. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1997 330:744-50.
 71. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, Zuin G, Minola E, Vecchi L, Principi N. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirol*. 1998 41:208-12.
 72. Meisel H, Reip A, Faltus B, Lu M, Porst H Wiese M et al. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet*. 1995 345(8959):1209-11.
 73. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. 1998 177:1480-8.
 74. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C 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* 1997 127:875-81
 75. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Bracconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic

- hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet*. 1998 351(9096):83-7.
76. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998 339:1485-92.
 77. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet*. 1998 352(9138):1426-32.
 78. Laursen AL, Scheibel E, Ingerslev J, Clausen NC, Wantzin P, Ostergaard L et al. Alpha interferon therapy in Danish hemophiliac patients with chronic hepatitis C: results of a randomized controlled open label study comparing two different maintenance regimens following standard interferon alpha 2b treatment. *Haemophilia* 1998 4:25-32.
 79. Rumi MG, Santagostino E, Morfini M, Gringeri A, Tagariello G, Chistolini A et al. A multicenter controlled randomized open label trial of interferon alpha 2b treatment of anti-human immunodeficiency virus-negative hemophiliac patients with chronic hepatitis C. Hepatitis Study Group of the Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1997 89:3529-33.
 80. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998 339:1493-9
 81. Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS, Feinman SV, Tong MJ, Reddy KR et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998 27:1136-43
 82. Garcia-Monzon C, et al. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology*. 1998 28:1696-701.
 83. Iorio R, Pensati P, Porzio S, Fariello I, Guida S, Vegnente A. Lymphoblastoid interferon alfa treatment in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child*. 1996 74:152-6.
 84. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, Barbera C, Crivellaro C, Alberti A et al. Recombinant interferon-alfa therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1995 22:1623-7.
 85. Viladomiu L, Genesca J, Esteban JI, Allende H, Gonzalez A, Lopez-Talavera JC et al. Interferon-alpha in acute post-transfusion hepatitis C: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1992 15:767-9
 86. Hwang SJ, Lee SD, Chan CY, Lu RH, Lo KJ. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Hepatol*. 1994 21:831-6.
 87. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, Craxi A, Soffredini R, Biassoni D, Colombo M. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology*. 1994 19:19-22.
 88. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, San Miguel G et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1994 89:1147-51
 89. Chan CY, Lee SD, Wu JC, Hwang SJ, Wang YJ, Huang YS, Lo KJ. Superinfec-

- tion with hepatitis C virus in patients with symptomatic chronic hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1991 23:421-4
90. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, Yamasaki K, Kuramoto I, Kawano S et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994 21:159-66
 91. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1998 27:1435-40.
 92. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991 14:64-7
 93. Benvengu L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, Alberti A. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer* 1994 74:2442-8
 94. Pontisso P, Ruvoletta MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini, F, Ruol A, Alberti A. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993 105:1529-33
 95. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998 28:27-33
 96. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Aikawa T, Tanaka N, Osuga T. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996 31:552-8
 97. Weltman MD, Brotodihardjo A, Crewe EB, Farrell GC, Bilous M, Grierson JM, Liddle C. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment. *J Viral Hepat* 1995 2:39-45
 98. Hess G, Rossol S, Voth R, Gerken G, Ramadori G, Drees N, Meyer zum Buschenfelde KH. Treatment of patients with chronic type B hepatitis and concurrent human immunodeficiency virus infection with a combination of interferon alpha and azidothymidine: a pilot study. *Digestion* 1989 43:56-9
 99. Macias J, Pineda JA, Leal MA, Garcia-Pesquera F, Delgado J, Gallardo JA et al. Influence of hepatitis C infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 17:167-70.
 100. Ghany MG, Leisinger C, Lagier R, Sanchez-Pescador R, Lok AS. Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. *Dig Dis Sci* 1996 41:1265-72.
 101. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Castro A, Odriozola PM, Gonzalez J et al. Efficacy and safety of alpha-interferon treatment for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. HIV-Hepatitis Spanish Study Group. *J Infect* 1995 31:9-13
 102. Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H et al. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998 26:16-9
 103. Mauss S, Heintges T, Adams O, Albrecht H, Niederau C, Jablonowski H. Treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Hepatogastroenterology* 1995 42:528-34
 104. Boyer N, Marcellin P, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S,

- Benhamou JP. Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *Comite des Anti- Viraux. J Infect Dis* 1992 165:723-6
105. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B related sequelae. Prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaskan native carriers. *Arch Intern Med* 1990 150: 1051-1054.
106. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen- positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994 106:1000-5
107. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*. 1995 22:432-8.
108. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 56:918-28.
109. Heyward WL, Lanier AP, McMahon BJ, Fitzgerald MA, Kilkenny S, Paprocki TR. Early detection of primary hepatocellular carcinoma. Screening for primary hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis B virus. *JAMA*. 1985 254:3052-4.
110. Franks AL, Berg CJ, Kane MA, Browne BB, Sikes RK, Elsea WR, Burton AH. Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. *N Engl J Med*. 1989 321(19):1301-5.
111. Hurie MB, Mast EE, Davis JP. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States-born children of Hmong refugees. *Pediatrics*. 1992 89:269-73.
112. Mahoney FJ, Lawrence M, Scott C, Le Q, Lambert S, Farley TA. Continuing risk for hepatitis B virus transmission among Southeast Asian infants in Louisiana. *Pediatrics*. 1995 96:1113-6.
113. Prevention of Transmission of hepatitis B. *Can Med Assoc J*. 1998 159:71-6.
114. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998 338:286-90.
115. Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998 27:881-6
116. Preventing hepatitis A infections. National Advisory Committee on Immunization statement. Laboratory Centre for Disease Control. *Can Fam Physician* 1995 41:1222-8
117. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996 271(5248):505-8
118. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW, Kim JP. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997 336:747-54
119. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G

virus infection. Sentinel Counties Viral Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1997 336:741-6

120. Frider B, Sookoian S, Castano G, Gonzalez J, Flichman D, Viudez P et al. Detection of hepatitis G virus RNA in patients with acute non-A-E hepatitis. *J Viral Hepat* 1998 5:161-4
121. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, Kolberg J, Collins M, Hassoba HM, Wright TL. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 1998 27:877-80
122. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, Yun A, Kim JP, Lau JY et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 1996 111:1569-75.
123. Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998 352:195-97
124. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998 352:191-5
125. Hsieh Sy, Wu YH, Ho YP, Tsao KC, Yeh CT, Liaw YF. High prevalence of TT virus infection in healthy children and adults and in patients with liver disease in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 1999 37:1829-31