

Recommandations concernant l'évaluation et le suivi des soignants infectés par le virus de l'hépatite C (VHC)

GUIDE DE PRATIQUE PROFESSIONNELLE

Recommandations concernant l'évaluation et le suivi des soignants infectés par le virus de l'hépatite C (VHC)

GUIDE DE PRATIQUE PROFESSIONNELLE

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Mars 2020

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEUR

Comité scientifique SERTIH-VHC 2019

RÉDACTRICES

Annick Trudelle, conseillère scientifique
Richard Côté, médecin évaluateur du SERTIH
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ

Claire Béliveau, médecin microbiologiste-infectiologue
CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Claire Fournier, interniste, service d'hépatologie
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Michèle Tremblay, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive
Direction régionale de santé publique de Montréal

Marie-Louise Vachon, médecin microbiologiste-infectiologue
CHU de Québec-Pavillon CHUL

Comité scientifique SERTIH-VHC 2011-2017

Maggy Wassef, conseillère scientifique
Michèle Tremblay, médecin évaluateur du SERTIH
Claire Béliveau, microbiologiste-infectiologue
Claire Fournier, interniste
Anne Kimpton, professionnelle du SERTIH
Richard Lalonde, interniste
Isabel Quintin, interniste
Annick Trudelle, conseillère scientifique

SOUS LA COORDINATION DE

Anne Kimpton, chef d'unité scientifique
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ

MISE EN PAGE

Judith Degla, agente administrative
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 3^e trimestre 2020
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-87304-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2020)

Avant-propos

En octobre 2014, le SERTIH publiait ses recommandations sur l'évaluation et le suivi des soignants infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Un complément d'information a été publié le 7 juin 2017 afin de préciser les recommandations pour les soignants qui reçoivent un traitement sans interféron composé d'agents antiviraux à action directe.

Le présent guide de pratique représente une mise à jour de ces deux documents, et les remplace. Cette mise à jour tient compte de la littérature la plus récente en ce qui concerne le VHC, et inclut, dans un seul document, l'ensemble des recommandations pour l'évaluation et le suivi des soignants infectés par le VHC.

Table des matières

Liste des figures.....	V
Liste des sigles et acronymes	VII
Faits saillants.....	1
1 Introduction	3
2 Méthodologie.....	5
3 Définition d'un acte à risque de transmission	7
4 Littérature scientifique	9
4.1 Cas de transmission du VHC dans la littérature.....	9
4.2 Niveau de contagiosité	10
4.3 Recommandations canadiennes et internationales pour le suivi des soignants infectés par l'hépatite C.....	11
4.4 Recommandations canadiennes et internationales pour la prise en charge clinique des personnes infectées par l'hépatite C, suite à un traitement antiviral à action directe (réponse virologique soutenue)	12
5 Recommandations générales	13
5.1 Demande de transmission de renseignements médicaux au SERTIH.....	13
5.2 Seuil de contagiosité	14
5.3 Soignants avec une co-infection (avec le VHB ou le VIH).....	14
6 Recommandations pour le suivi clinique – Hépatite C aiguë	15
6.1 Suivi en absence de traitement	15
6.2 Suivi en présence d'un traitement composé d'antiviraux à action directe	16
6.2.1 Début du traitement	16
6.2.2 Fin du traitement, période d'arrêt	16
7 Recommandations pour le suivi clinique – Hépatite C chronique ou d'âge indéterminé	17
7.1 Suivi en présence d'un traitement composé d'antiviraux à action directe	17
7.1.1 Début du traitement.....	17
7.1.2 Fin du traitement, période d'arrêt	17
8 Critères de guérison d'une hépatite C à la suite d'un traitement.....	19
9 Conclusion	21
10 Références.....	23

Liste des figures

Figure 1	Guérison spontanée d'une infection aiguë au VHC.....	15
Figure 2	Suivi recommandé lorsque le patient atteint d'hépatite C aiguë reçoit un traitement AAD contre l'hépatite C	16
Figure 3	Suivi recommandé lorsque le patient atteint d'hépatite C chronique reçoit un traitement AAD contre l'hépatite C	18

Liste des sigles et acronymes

AAD	Antiviral à action directe
AASLD-IDSA	American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America
ACPM	Association canadienne de protection médicale
ALT	Alanine aminotransférase
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
ARN	Acide ribonucléique
ART	Acte à risque de transmission
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EASL	Association européenne pour l'étude du foie
FSC	Formule sanguine complète
GE	Génome équivalent
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NHS	National Health Service
PCI	Prévention et contrôle des infections
RVS	Réponse virologique soutenue
SERTIH	Service d'évaluation des risques de transmission d'infections hématogènes
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
UI	Unité internationale
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Faits saillants

- Les présentes recommandations concernent l'évaluation et le suivi des professionnels de la santé ou des apprenants infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Elles ont été conçues pour être utilisées par le Service d'évaluation des risques de transmission d'infections hématogènes (SERTIH), afin d'émettre des recommandations à l'ordre professionnel ou l'institution d'enseignement du soignant/apprenant infecté par une infection hématogène.
- L'ordre professionnel ou l'institution d'enseignement du soignant infecté est responsable du suivi et de l'application de ces recommandations. Il représente l'instance décisionnelle lorsqu'une telle situation se présente.
- Le niveau de contagiosité d'un soignant infecté par le VHC dépend de la présence de l'acide ribonucléique (ARN) du virus dans le sang. Les experts considèrent que le risque de transmission du VHC est négligeable lorsque la charge virale (ARN) du VHC, mesurée par la trousse la plus performante sur le marché, est indétectable.
- À l'instar de l'Agence de santé publique du Canada et de plusieurs pays européens, le comité recommande que seuls les soignants guéris (avec ou sans traitement), c'est-à-dire non virémiques (ARN viral négatif ou indétectable), soient autorisés à pratiquer des actes à risque de transmission.
- En présence d'une infection aiguë par le VHC **non traitée**, un soignant pourra reprendre la pratique des actes à risque de transmission seulement s'il obtient deux résultats négatifs à un test de détection qualitative ou quantitative de l'ARN du VHC (seuil minimal de détection de 10-15 UI/mL) à 12 semaines d'intervalle.
- En présence d'une infection aiguë ou chronique par le VHC, pour un soignant **qui suit un traitement avec des antiviraux à action directe (AAD)**, les recommandations sont les suivantes :
 - Durant le traitement, le soignant peut recommencer la pratique d'actes à risque de transmission **dès que la charge virale du VHC est indétectable** (avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection de 10-15 UI/mL)). La reprise d'actes à risque de transmission ne se fera que lorsque le résultat de ce prélèvement sera connu. **Ces recommandations s'appliquent tant que le traitement est en cours de façon continue. Si le traitement est interrompu avant d'être complété, les actes à risque de transmission doivent être suspendus.**
 - Une fois le traitement complété, le soignant doit à nouveau cesser la pratique d'actes à risque de transmission pour une durée de 12 semaines. La guérison sera confirmée par une mesure de charge virale non détectable (avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection de 10-15 UI/mL)) **12 semaines après la fin du traitement**. Les actes à risque de transmission peuvent alors être repris.
 - Le comité laisse le soin au médecin traitant de décider quant à la pertinence d'effectuer un contrôle de la charge virale 24 semaines après la fin du traitement, surtout s'il y a augmentation des enzymes hépatiques.

1 Introduction

Les recommandations formulées dans le présent document proviennent d'avis d'experts québécois et concernent l'évaluation et le suivi des professionnels de la santé ou des apprenants (tout étudiant, résident en médecine, moniteur (fellow), stagiaire ou tout autre étudiant aspirant à une profession visée par le Service) infectés par le virus de l'hépatite C (VHC).

Ces recommandations ont été élaborées en vue d'être utilisées par le Service d'évaluation des risques de transmission d'infections hématogènes (SERTIH). Elles reprennent aussi les mesures préventives requises pour permettre la pratique d'actes à risque de transmission par des soignants¹ infectés par le VHC. Ces recommandations servent de référence aux experts siégeant aux différents comités d'évaluation du SERTIH et doivent être utilisées avec discernement, laissant place au jugement professionnel des experts en fonction de la situation du soignant évalué.

Comme ces recommandations peuvent être actualisées en fonction de l'évolution de la connaissance scientifique, ce document de référence sera mis à jour tous les trois ans ou plus fréquemment, si jugé nécessaire.

¹ Dans le but d'alléger le texte, le terme « soignant » est utilisé par le SERTIH pour définir les professionnels de la santé des établissements publics ou privés impliqués dans la prestation de soins de santé au Québec et pouvant présenter un risque de transmission d'une infection hématogène envers leurs patients. Le terme soignant désigne aussi les apprenants (tout étudiant, résident en médecine, moniteur (fellow), stagiaire ou tout autre étudiant) aspirant à une profession visée par le Service.

2 Méthodologie

Les recommandations du Comité scientifique SERTIH-VHC sont basées sur le jugement objectif des experts par rapport aux critères scientifiques et à la littérature publiée sur ce sujet. Une revue de la littérature portant sur le risque de transmission du VHC a été réalisée, concernant plus spécifiquement les sujets suivants :

- Les cas de transmission du VHC par des soignants à leurs patients;
- Le niveau de contagiosité acceptable pour qu'un soignant infecté par le VHC puisse continuer à pratiquer des actes à risque de transmission (seuil de restriction);
- Les recommandations québécoises, canadiennes et internationales concernant le traitement et le suivi clinique des personnes infectées par le VHC;
- Les recommandations canadiennes et internationales concernant le suivi des soignants infectés par le VHC ou par une autre infection hématogène;
- Le suivi recommandé pour les soignants évalués par le SERTIH qui pratiquent des actes à risque de transmission.

Une recherche a été effectuée dans PubMed, avec les mots-clés suivants : "*Antiviral Agents*", "*Hepatitis C*", "*Hepacivirus*", "*Hepatitis C, Chronic*", "*Drug Therapy*", "*Drug Therapy, Combination*", "*Sustained Virologic Response*", "*Disease Management*", "*Treatment Outcome*".

Différentes requêtes ont été effectuées à partir de cette séquence jusqu'à fin décembre 2018. Une autre recherche des guides et recommandations, concernant les soignants infectés par le VHC, a été réalisée sur les sites Web des organismes nationaux et internationaux, dans la littérature grise, ainsi que dans les références bibliographiques des articles sélectionnés, jusqu'en décembre 2019.

Les données extraites ont été analysées et interprétées par le Comité scientifique SERTIH-VHC. Cette analyse a permis d'enrichir l'information et de mettre à jour le document qui avait été publié en mai 2014. Ce guide de pratique fait l'objet d'un consensus au sein du comité d'experts, et a été entériné par le Comité directeur SERTIH en date du 9 mars 2020.

3 Définition d'un acte à risque de transmission

Le SERTIH retient la définition d'un acte à risque de transmission d'infections hématogènes tel qu'énoncé par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) :

« Les actes à risque de transmission (ART) sont des interventions effractives où il existe un risque qu'une blessure d'un travailleur de la santé (TS) se traduise par une exposition des lésions tissulaires du patient au sang du TS. Pour qu'un virus à diffusion hématogène (VDH) soit transmis d'un TS infecté à un patient lors d'un ART, trois conditions sont nécessaires :

1. Le TS doit subir une blessure ou être atteint d'une affection qui entraîne un risque d'exposition;
2. Le sang du TS doit entrer en contact avec une plaie, un tissu lésé ou des muqueuses du patient, ou toute autre porte d'entrée similaire;
3. La virémie doit être suffisamment forte chez le TS.

Les ART qui présentent un risque de transmission comprennent :

- a. La palpation digitale de la pointe d'une aiguille dans une cavité corporelle (un espace creux à l'intérieur du corps ou d'un organe) ou la présence simultanée des doigts du TS et d'une aiguille ou d'un autre instrument ou objet tranchant (éclats d'os, fils sternaux, etc.) dans un siège anatomique non visible ou hautement confiné, par exemple, durant des chirurgies abdominales, cardiothoraciques, vaginales, pelviennes et/ou orthopédiques majeures;
- b. La réparation chirurgicale d'un traumatisme majeur;
- c. L'incision ou l'excision de tout tissu buccal ou péribuccal lorsqu'il y a un risque que les tissus ouverts du patient soient exposés au sang d'un TS infecté ayant subi une blessure. »(1)

Les actes à risque de transmission sont donc ceux qui doivent être effectués dans des endroits ou cavités du corps où les mains du soignant sont peu ou non visibles et où il y a présence simultanée d'une aiguille ou d'un autre instrument ou objet pointu ou tranchant.

Un guide de référence a été publié concernant les actes à risque de transmission d'infections hématogènes qui sont posés par des soignants infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et ce, tant au cours de leur formation que de leur pratique professionnelle au Québec(2). Ce guide doit être utilisé comme outil de référence et non pour statuer sur le risque de la pratique d'un soignant infecté. Celui-ci doit toujours être évalué par le SERTIH. Le guide est disponible sur le site Web du SERTIH.

4 Littérature scientifique

4.1 Cas de transmission du VHC dans la littérature

Un peu plus de 20 enquêtes épidémiologiques concernant des cas de transmission du VHC par un soignant infecté ont été recensées depuis 1996. De ce nombre sont exclus les enquêtes sur les cas de transmission par des soignants qui étaient utilisateurs de drogues par injection ainsi que les cas de transmission attribuables à un mauvais usage des opioïdes par les soignants (détournements, auto-injection et substitution). Soixante-cinq cas d'épisodes de transmission du VHC par des médecins ou autres soignants ont été recensés dans la littérature. La majorité des cas de transmission de l'hépatite C impliquent des spécialités considérées à risque de transmission comme la chirurgie (générale, cardiothoracique et orthopédique) et l'obstétrique-gynécologie.

Les cas de transmission du VHC par des soignants à leurs patients sont les suivants :

- Chirurgiens cardiaques, thoraciques ou cardiothoraciques :
 - En Espagne, entre 1988 et 1994, transmission à cinq patients(3);
 - Au Royaume-Uni, en 1994, transmission à un patient(4);
 - Aux États-Unis, transmission à 14 patients (années de dépistage ou de diagnostic inconnu)(5);
 - En Suède, en 1993, transmission à deux patients(6);
 - En Norvège, entre 2004 et 2007, transmission à 10 patients(7).

Tous ces cas de transmission impliquaient des actes à risque de transmission.

- Chirurgiens généraux :
 - Au Royaume-Uni, entre 1995 et 2001, transmission à quatre patients par trois chirurgiens(8–10);
 - En Allemagne, en 2003, transmission à un patient(11);

Tous ces cas de transmission impliquaient des actes à risque de transmission.

- Chirurgien orthopédique : en Allemagne, en 2000, transmission à un patient, impliquant des actes à risque de transmission(12).
- Obstétriciens-gynécologues :
 - Au Royaume-Uni, entre 1978 et 1999, transmission à trois patients(13);
 - En Allemagne, entre 1993 et 2000, transmission à un patient(14);
 - Au Royaume-Uni, entre 1987 et 2004, transmission à trois patients(15, 16);
 - Au Pays de Galles/Royaume-Uni, entre 1984 et 2003, transmission à quatre patients(17).

Tous ces cas de transmission impliquaient des actes à risque de transmission, sauf dans les quatre cas au Pays de Galles/Royaume-Uni(17).

- Anesthésiologistes :
 - Aux États-Unis, en 1995, transmission à un patient(18);
 - En Allemagne, en 1998, transmission à cinq patients, impliquant un infirmier assistant et non un anesthésiologiste(19);
 - En Angleterre, transmission à un patient (années de dépistage ou de diagnostic inconnu)(20);
 - En Allemagne, en 2001, transmission à trois patients(21).

Aucun cas de transmission relié à des actes à risque de transmission. Pour tous les cas de transmission sauf celui de l'Angleterre, un manquement aux mesures de prévention et contrôle des infections (PCI) a été observé.

- Hémodialyse : en Espagne en 2010, transmission à deux touristes irlandais lors d'un traitement dans une unité d'hémodialyse (aucun acte à risque de transmission impliqué). Un manquement aux mesures de PCI a été observé(22).
- Soins infirmiers à domicile : en France, en 2009, transmission à un patient (aucun acte à risque de transmission impliqué)(23).
- Sage-femme : en Angleterre, transmission à un patient (années de dépistage ou de diagnostic inconnu, aucun acte à risque de transmission impliqué)(24).
- Profession inconnue : deux cas de transmission ont été répertoriés sans avoir pu identifier le soignant impliqué :
 - Un cas en France entre 1978 et 1997, n'impliquant pas d'actes à risque de transmission, mais en présence d'un manquement aux mesures de PCI(25);
 - Un cas en Angleterre/Écosse (années de dépistage ou de diagnostic inconnu), impliquant des actes à risque de transmission(26).

D'après un récent document de l'ASPC sur le suivi des travailleurs de la santé infectés par une infection hématogène, les charges virales des soignants infectés par le VHC, lors de transmissions documentées (lorsque disponibles), ne varient pas considérablement, mais sont élevées, se situant entre 10^5 et 10^7 UI/mL(1).

4.2 Niveau de contagiosité

La mise en évidence de l'ARN du VHC dans le sang signe la réplication du virus, i.e. la virémie et donc le niveau de contagiosité du soignant. Environ 75 % des personnes ayant des anticorps contre l'hépatite C ont également de l'ARN viral dans le sang et passeront au stade chronique de l'infection(27).

L'ARN du VHC est donc le seul paramètre permettant de juger du niveau de contagiosité des personnes infectées par le VHC. Plusieurs experts considèrent que le risque de transmission du VHC est négligeable lorsque la charge virale (ARN du VHC), mesurée par la trousse la plus performante sur le marché, est indétectable. La détection qualitative de l'ARN du VHC permet d'établir la présence ou non d'une virémie. Les troupes utilisées au Québec en 2019 ont un seuil de détection de 15 UI/ml.

4.3 Recommandations canadiennes et internationales pour le suivi des soignants infectés par l'hépatite C

Au Canada, les recommandations de Shafran et coll. (2010) rendues publiques par l'Association canadienne de protection médicale (ACPM) stipulent que les médecins infectés par le VHC (ARN du VHC positif) ne pratiquent pas d'actes médicaux propices à la transmission(28). Les auteurs recommandent également que les actes à risque de transmission soient permis lorsqu'il y a prise d'un traitement et que l'ARN du VHC est négatif. À la fin du traitement recommandé, les médecins infectés doivent à nouveau cesser les actes à risque de transmission pour 12 semaines, actes qu'ils pourront reprendre si une charge virale négative est obtenue 12 semaines post-traitement(28).

Une récente publication de l'ASPC (2019) mentionne que le soignant ayant obtenu un résultat positif au dosage de l'ARN du VHC devrait se voir retirer le droit de pratiquer des actes à risque de transmission jusqu'à ce qu'il ait obtenu un résultat négatif au dosage de l'ARN du VHC pendant au moins 12 semaines après la fin du traitement(1). Les récentes recommandations de l'Australie (2019) vont dans le même sens, en imposant toutefois un contrôle supplémentaire 12 mois après la fin du traitement(29). L'ASPC mentionne que le soignant peut, en cours de traitement, pratiquer des actes à risques de transmission en présence d'une charge virale indétectable, si le comité d'évaluation le permet(1).

Le National Health Service (NHS) du Royaume-Uni (2008), de même que le département de santé publique de l'Angleterre (2019) recommandent également de cesser la pratique d'actes à risque de transmission en présence d'un résultat d'ARN du VHC positif. Ils sont plus restrictifs pour la reprise d'actes à risque de transmission, qui peut être considérée seulement si l'ARN du VHC reste négatif 6 mois après la fin d'un traitement complété(30, 31). Un contrôle supplémentaire effectué 3 mois plus tard doit démontrer que l'ARN du VHC est toujours négatif dans le cas de l'Angleterre(31). Ce contrôle est également demandé par le Royaume-Uni, et doit être réalisé 6 mois plus tard(30).

L'Irlande (Dept. of health, 2005) considère que les soignants virémiques (résultat positif au test de détection qualitative de l'ARN du VHC) ne devraient pas pratiquer des actes à risque de transmission, tant qu'ils n'ont pas été évalués d'un point de vue virologique (incluant la charge virale), occupationnel et de santé publique. Il est également recommandé qu'un soignant sous traitement ne pratique pas d'actes à risque de transmission jusqu'à ce qu'il démontre un résultat de l'ARN du VHC négatif 6 mois post-traitement(32).

La France a une approche plutôt souple, en recommandant de « mesurer et réduire la charge virale des soignants infectés », tout en proposant une « démarche responsable aux soignants infectés ». Ils sont en faveur du maintien de l'activité professionnelle des soignants infectés, sous réserve de leur responsabilisation et de leur encadrement par un comité *ad hoc*(33).

Les recommandations de la Suisse, mises à jour en 2013, mentionnent que les actes à risque de transmission ne sont pas contre-indiqués lorsqu'un soignant est infecté par le VHC, avec une virémie détectable(34). Ils recommandent toutefois une évaluation, au cas par cas, par un groupe d'experts : les actes à risque de transmission ne sont pas nécessairement cessés si l'ARN du VHC est positif. Ils précisent également qu'une réorientation professionnelle dans un secteur sans actes à risque de transmission devrait être discutée(34).

Par ailleurs, les recommandations de Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) (Henderson et coll., 2010) font état d'un seuil d'ARN du VHC établis à 10^4 génome équivalent/mL (GE/mL) sous lequel les actes à risque de transmission sont permis(35). Selon ces recommandations, ce seuil est jugé sécuritaire en raison du nombre peu élevé de cas rapportés, dans la littérature, de transmission d'un travailleur de la santé à un patient (sept soignants impliqués et dont les charges virales étaient supérieures au seuil établi) et des mesures préventives complémentaires recommandées pour le soignant infecté (ex. : double paire de gants, changement fréquent de gants pendant les procédures à risque)(35).

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) n'ont pas de recommandations pour restreindre les soignants qui sont infectés par le VHC. Sur une page Web du CDC, consulté le 9 décembre 2019, « [Should HCV-infected health care personnel be restricted in their work?](#) », il est indiqué que le risque de transmission de l'hépatite C d'un soignant infecté à ses patients est très bas et que ces soignants, de même que les soignants non infectés, devraient suivre les techniques d'asepsie et les techniques standard de prévention des infections dans leur pratique, incluant une bonne hygiène des mains, l'utilisation de barrières de protection et de bonne pratique d'injection(36). Ceci ne fait toutefois pas référence à la pratique d'actes à risque de transmission.

4.4 Recommandations canadiennes et internationales pour la prise en charge clinique des personnes infectées par l'hépatite C, suite à un traitement antiviral à action directe (réponse virologique soutenue)

Les lignes directrices sur la prise en charge des personnes infectées par l'hépatite C sont unanimes sur le fait qu'une réponse virologique soutenue (RVS), 12 semaines après la fin du traitement, est synonyme de guérison(1, 27, 37–41). Toutefois, certains pays recommandent des contrôles supplémentaires. La France conseille de faire un contrôle de l'ARN du VHC 48 semaines après le traitement afin de détecter une rechute tardive(38). L'association européenne pour l'étude du foie (EASL) recommande d'ajouter un contrôle 24 semaines post-traitement dans le cas des patients avec comportements à haut risque ou ayant un risque de réinfection(39). Finalement, l'American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA) recommande de faire un contrôle 24 semaines post-traitement si les Alanine aminotransférase (ALT) sont plus élevées que la normale(40).

5 Recommandations générales

Pour effectuer des actes à risque de transmission, le soignant devra obtenir l'autorisation de l'instance responsable (ordre professionnel ou institution d'enseignement) de l'application et du suivi des recommandations. Le SERTIH pourra, au besoin, soutenir cette instance pour l'analyse du dossier du soignant visant à confirmer son éligibilité.

À moins d'une guérison spontanée ou induite par un traitement, le soignant devra aviser l'instance responsable (ordre professionnel, institution d'enseignement) s'il change de médecin traitant et s'assurer que le nouveau médecin traitant possède les informations nécessaires au suivi des recommandations.

Par ailleurs, avant sa guérison, toute réorientation du soignant dans un autre domaine de soins devra être évaluée, au préalable, par le SERTIH.

Le soignant devra faire des tests de dépistage du VIH et du VHB et les résultats devront être transmis au SERTIH. Il est suggéré au soignant de discuter avec son médecin traitant afin de recevoir le vaccin contre les hépatites A et B s'il n'est pas immunisé.

Le soignant autorisé à pratiquer des actes à risque de transmission doit, dans tous les milieux où il exerce :

- porter deux paires de gants pour tout acte médical à risque;
- changer de paires de gants environ toutes les deux à trois heures ou plus fréquemment si nécessaire;
- utiliser des aiguilles à extrémité mousse ou des gants à bouts renforcés, si possible;
- utiliser la technique mains-libres (si applicable).

5.1 Demande de transmission de renseignements médicaux au SERTIH

Le dossier soumis aux experts du SERTIH devrait comprendre les éléments suivants :

- Les notes médicales (évaluation initiale et notes d'évolution en lien avec l'hépatite C);
- Les résultats des analyses de laboratoire suivantes :
 - concernant le VHC : la sérologie du VHC, le test de détection qualitative de l'ARN du VHC, la charge virale (ARN quantitatif) du VHC (actuelle et antérieures), le génotypage;
 - autres tests : Formule sanguine complète (FSC), bilan rénal, électrolytique, hépatique (incluant les ALT et la bilirubine), *International Normalized Ratio* (INR), albumine, sérologie VIH, sérologies reliées au VHB (AgHBs, anti-HBs et anti-HBc totaux), échographie abdominale, fibroscan ou biopsie hépatique;
- La médication anti-VHC actuelle ou reçue antérieurement;
- Tout autre résultat d'examen ou document jugé pertinent par le médecin traitant pouvant permettre une évaluation complète du dossier.

5.2 Seuil de contagiosité

Bien qu'il n'y ait pas d'unanimité internationale sur la question de l'évaluation du risque de transmission du VHC, le comité considère que l'utilisation du seuil de 10^4 GE/mL (recommandé par SHEA) est difficile à appliquer au Québec, puisque les résultats de la charge virale sont exprimés en UI/mL et que la conversion GE en UI varie selon la trousse analytique. De plus, la charge virale est fluctuante et pourrait facilement varier sous et au-dessus de ce seuil, sur différents prélèvements. Le suivi de la charge virale quantitative pour évaluer le risque de transmission du soignant est donc sous-optimal. Ceci est d'autant plus applicable dans le contexte actuel où l'on utilise des traitements courts, efficaces, bien tolérés et accessibles au Québec.

Le comité opte donc pour des recommandations prudentes, similaires à celles de plusieurs pays européens, et qui suivent également les recommandations canadiennes (ASPC). Le comité recommande que seuls les soignants guéris (avec ou sans traitement), c'est-à-dire non virémiques (ARN viral négatif ou indétectable), soient autorisés à pratiquer des actes à risque de transmission.

5.3 Soignants avec une co-infection (avec le VHB ou le VIH)

Si le soignant atteint d'hépatite C est co-infecté par le VHB et/ou le VIH, il doit satisfaire également les critères du SERTIH pour la ou les autres infection(s), dont le seuil de restriction établi par les experts pour chacune des infections, afin de pratiquer des actes à risque de transmission. Ces situations seront évaluées par le SERTIH au cas par cas.

6 Recommandations pour le suivi clinique – Hépatite C aiguë

La majorité des infections aiguës par le VHC sont asymptomatiques. Entre 20 et 30 % des patients vont éliminer spontanément le virus dans les six mois suivant l'infection(27). Les recommandations qui suivent s'appliquent à tous les génotypes.

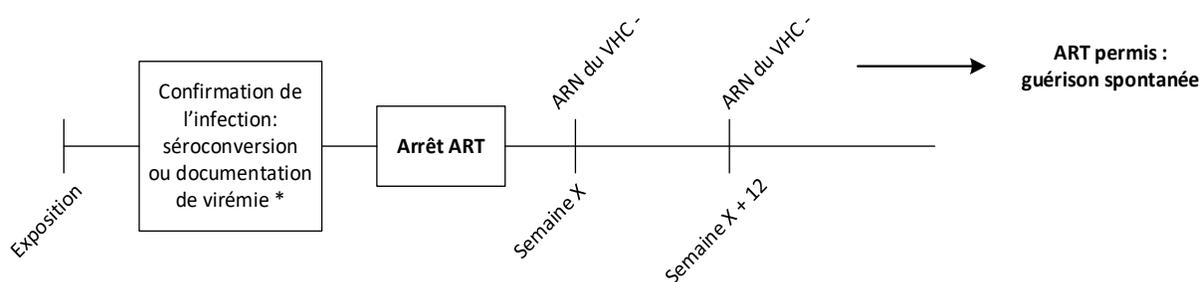
Le comité SERTIH-VHC recommande que le soignant cesse de pratiquer des actes à risque de transmission dès qu'il y a documentation de la présence d'anti-VHC ou de virémie (détection d'ARN du VHC) selon la première éventualité. Si l'infection par le VHC est uniquement documentée par un anti-VHC positif, le test de détection qualitative de l'ARN du VHC est nécessaire pour établir si le soignant infecté est virémique.

6.1 Suivi en absence de traitement

Dans le contexte où un soignant refuse d'être traité ou s'il y a contre-indication de recevoir un traitement (par exemple : grossesse), en présence d'un ARN du VHC détectable dans le sang, le soignant n'est pas autorisé à pratiquer des actes à risque de transmission. Le soignant pourra reprendre la pratique des actes à risque de transmission seulement **s'il obtient deux résultats négatifs à un test de détection qualitative ou quantitative de l'ARN du VHC** (seuil minimal de détection de 10-15 UI/mL) à 12 semaines d'intervalle.

Il sera alors considéré guéri de son infection (guérison spontanée) (figure 1). Les résultats négatifs devront être transmis à l'instance responsable (ordre professionnel ou institution d'enseignement) ainsi qu'au SERTIH. Le soignant devra se conformer aux recommandations générales énoncées au point 5.

Figure 1 Guérison spontanée d'une infection aiguë au VHC



* L'arrêt des actes à risque de transmission (ART) survient dès que l'on est en présence d'un anti-VHC positif ou d'un ARN du VHC positif. En présence uniquement d'un résultat anti-VHC positif, il est important de confirmer la virémie par un test de détection qualitative de l'ARN du VHC.

6.2 Suivi en présence d'un traitement composé d'antiviraux à action directe

Les traitements antiviraux à action directe (AAD) ciblent directement le virus de l'hépatite C, afin de l'empêcher de se répliquer.

6.2.1 DÉBUT DU TRAITEMENT

Les actes à risque de transmission ne sont pas permis. Le soignant peut recommencer la pratique d'actes à risque de transmission dès que la charge virale est indétectable (habituellement vers la 4^e semaine de traitement) avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL). La reprise d'actes à risque de transmission ne se fera que lorsque le résultat de ce prélèvement sera connu. **Ces recommandations s'appliquent tant que le traitement est en cours de façon continue. Si le traitement est interrompu avant d'être complété, les actes à risque de transmission doivent être suspendus.**

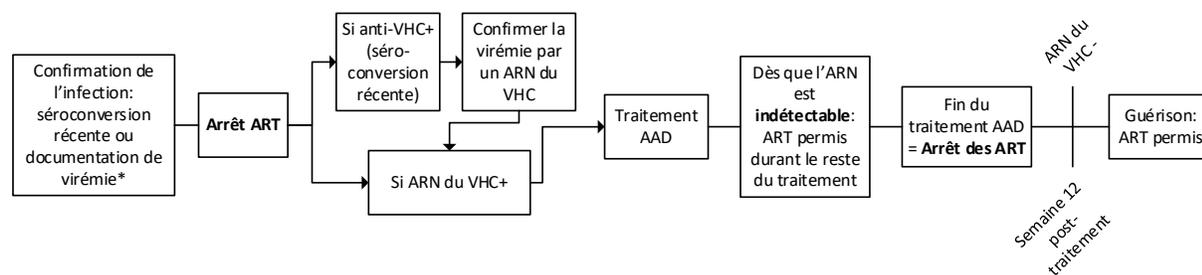
Cette recommandation est soutenue par des données scientifiques qui démontrent qu'une mesure de charge virale indétectable prise en cours de traitement indique que la charge virale demeurera indétectable jusqu'à la fin du traitement(42–45).

Par ailleurs, il est laissé au soignant et à son médecin traitant la décision de reprendre ou non la pratique d'actes à risque de transmission pendant la durée du traitement.

6.2.2 FIN DU TRAITEMENT, PÉRIODE D'ARRÊT

Même s'il a pu pratiquer des actes à risque de transmission durant son traitement, une fois le traitement complété, le soignant doit à nouveau cesser la pratique d'actes à risque de transmission. Il pourra reprendre la pratique d'actes à risque de transmission si la guérison est confirmée par un résultat de charge virale non détectable avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL) sur un prélèvement effectué 12 semaines après la fin du traitement. La reprise d'actes à risque de transmission ne se fera que lorsque le résultat de ce prélèvement sera connu (figure 2).

Figure 2 Suivi recommandé lorsque le patient atteint d'hépatite C aiguë reçoit un traitement AAD contre l'hépatite C



* L'arrêt des actes à risque de transmission (ART) survient dès que l'on est en présence d'un anti-VHC positif ou d'un ARN du VHC positif. En présence uniquement d'un résultat anti-VHC positif, il est important de confirmer la virémie par un test de détection qualitative de l'ARN du VHC.

7 Recommandations pour le suivi clinique – Hépatite C chronique ou d'âge indéterminé

Les recommandations qui suivent s'appliquent à tous les génotypes. Le comité SERTIH-VHC recommande que le soignant cesse de pratiquer des actes à risque de transmission dès que le résultat de la sérologie anti-VHC est connu positif. Si l'infection par le VHC est uniquement documentée par un seul anti-VHC positif, le test de détection qualitative de l'ARN du VHC est nécessaire pour établir s'il s'agit d'une infection active (ARN du VHC détectable).

Puisqu'il n'y a habituellement pas de guérison spontanée d'une infection chronique au VHC, un soignant dont la virémie est confirmée et qui ne peut ou ne veut pas recevoir un traitement ne peut pratiquer des actes à risque de transmission.

7.1 Suivi en présence d'un traitement composé d'antiviraux à action directe

7.1.1 DÉBUT DU TRAITEMENT

Les actes à risque de transmission ne sont pas permis. Le soignant peut recommencer la pratique d'actes à risque de transmission dès que la charge virale est indétectable (habituellement vers la 4^e semaine de traitement) avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL). La reprise d'actes à risque de transmission ne se fera que lorsque le résultat de ce prélèvement sera connu. **Ces recommandations s'appliquent tant que le traitement est en cours de façon continue. Si le traitement est interrompu avant d'être complété, les actes à risque de transmission doivent être suspendus.**

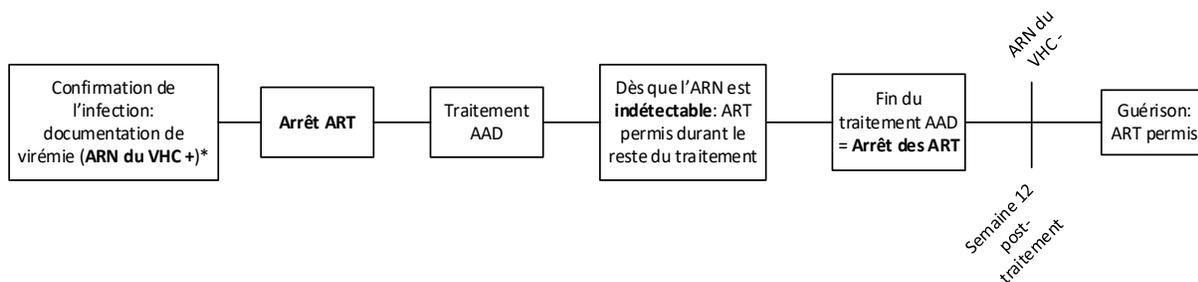
Cette recommandation est soutenue par des données scientifiques qui démontrent qu'une mesure de charge virale indétectable prise à ce moment indique que la charge virale demeurera indétectable jusqu'à la fin du traitement. L'échappée virale (augmentation de l'ARN du VHC au-dessus de 100 IU/mL après avoir été indétectable) lors d'une hépatite C chronique est un événement rare et le plus souvent associée à une mauvaise observance thérapeutique(46, 47).

Par ailleurs, il est laissé au soignant et à son médecin traitant la décision de reprendre ou non la pratique d'actes à risque de transmission pendant la durée du traitement.

7.1.2 FIN DU TRAITEMENT, PÉRIODE D'ARRÊT

Même s'il a pu pratiquer des actes à risque de transmission durant son traitement, une fois le traitement complété, le soignant doit à nouveau cesser la pratique d'actes à risque de transmission. Il pourra reprendre la pratique d'actes à risque de transmission si la guérison est confirmée par un résultat de charge virale non détectable avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL) sur un prélèvement effectué 12 semaines après la fin du traitement. La reprise d'actes à risque de transmission ne se fera que lorsque le résultat de ce prélèvement sera connu (figure 3).

Figure 3 Suivi recommandé lorsque le patient atteint d'hépatite C chronique reçoit un traitement AAD contre l'hépatite C



* L'arrêt des actes à risque de transmission (ART) survient dès que l'on est en présence d'un anti-VHC positif ou d'un ARN du VHC positif. En présence uniquement d'un résultat anti-VHC positif, il est important de confirmer la virémie par un test de détection qualitative de l'ARN du VHC.

8 Critères de guérison d'une hépatite C à la suite d'un traitement

Les instances sont unanimes à l'idée qu'une RVS, 12 semaines après la fin du traitement, est synonyme de guérison, tel que précisé à la section 4.4. Le SERTIH recommande donc que pour établir la guérison, le soignant devra avoir une mesure de charge virale non détectable, avec une trousse ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL), 12 semaines après la fin du traitement.

Le résultat devra être transmis à l'instance responsable (ordre professionnel ou institution d'enseignement) ainsi qu'au SERTIH. Le soignant devra se conformer aux recommandations générales énoncées au point 5.

Une mesure de charge virale détectable avec une trousse ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL) 12 semaines après la fin d'un traitement sera interprétée comme un échec au traitement (rechute).

En présence d'une confirmation de guérison (charge virale indétectable 12 semaines après la fin du traitement), le comité laisse le soin au médecin traitant de décider quant à la pertinence d'effectuer un contrôle de la charge virale, avec l'utilisation d'une trousse de détection ultrasensible (seuil minimal de détection 10-15 UI/mL), 24 semaines après la fin du traitement, surtout s'il y a augmentation des enzymes hépatiques, tel que considéré par l'AASLD-IDSA(40).

9 Conclusion

Le comité SERTIH-VHC recommande que le soignant cesse de pratiquer des actes à risque de transmission dès qu'il y a documentation de la présence d'anti-VHC ou de virémie (détection d'ARN du VHC), selon la première éventualité. Si l'infection par le VHC est uniquement documentée par un anti-VHC positif, le test de détection qualitative de l'ARN du VHC est nécessaire pour établir si le soignant infecté est virémique, c'est-à-dire s'il s'agit d'une infection active.

En absence de traitement, le soignant pourra reprendre la pratique d'actes à risque de transmission après confirmation d'une guérison spontanée, soit deux mesures de charge virale de l'ARN du VHC non détectable, à 12 semaines d'intervalle.

En présence d'un traitement, le soignant peut recommencer la pratique d'actes à risque de transmission dès que la charge virale est indétectable. La reprise d'actes à risque de transmission ne se fera que lorsque le résultat de ce prélèvement sera connu. Ces recommandations s'appliquent tant que le traitement est en cours de façon continue. Si le traitement est interrompu avant d'être complété, les actes à risque de transmission doivent être suspendus. Une fois le traitement complété, le soignant doit à nouveau cesser la pratique d'actes à risque de transmission. Il pourra reprendre la pratique d'actes à risque de transmission si la guérison est confirmée par un résultat de charge virale non détectable sur un prélèvement effectué 12 semaines après la fin du traitement. Le comité laisse le soin au médecin traitant de décider quant à la pertinence d'effectuer un contrôle de la charge virale 24 semaines après la fin du traitement, surtout s'il y a augmentation des enzymes hépatiques.

L'accessibilité aux nouveaux traitements antiviraux AAD contre le VHC au Québec, l'excellente tolérance au traitement et le haut taux de guérison observé rendront plus sécuritaire la prestation des soins et permettront aux soignants de poursuivre leur carrière.

10 Références

1. Agence de la santé publique du Canada. Ligne directrice pour la prévention de la transmission de virus à diffusion hématogène par des travailleurs de la santé infectés en milieux de soins. 2019.
2. Institut national de santé publique du Québec, SERTIH, Comité directeur SERTIH, Tremblay M, Kimpton A, Wassef M, et al. Guide de référence du SERTIH sur les actes à risque de transmission d'infections hématogènes [En ligne]. Montréal : Institut national de santé publique du Québec; 2017 [cité le 5 juin 2019]. Disponible: <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INSPQ/9782550776000.pdf>
3. Esteban JI, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med.* 29 févr 1996;334(9):555-60.
4. Duckworth GJ, Heptonstall J, Aitken C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health.* sept 1999;2(3):188-92.
5. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2004;38(11):1592-8.
6. Cardell K, Widell A, Frydén A, Akerlind B, Månsson A-S, Franzén S, et al. Nosocomial hepatitis C in a thoracic surgery unit; retrospective findings generating a prospective study. *J Hosp Infect.* avr 2008;68(4):322-8.
7. Olsen K, Dahl PE, Paulssen EJ, Husebekk A, Widell A, Busund R. Increased risk of transmission of hepatitis C in open heart surgery compared with vascular and pulmonary surgery. *Ann Thorac Surg.* nov 2010;90(5):1425-31.
8. Public Health Laboratory Service. Two hepatitis C lookback exercises--national and in London. *Commun Dis Rep CDR Wkly.* 7 avr 2000;10(14):125, 128.
9. Public Health Laboratory Service. Hepatitis C lookback exercise. *Commun Dis Rep CDR Wkly.* 9 juin 2000;10(23):203, 206.
10. Public Health Laboratory Service. Hepatitis C lookback in two trusts in the South of England. *Commun Dis Rep CDR Wkly.* 24 mai 2001;11(21).
11. Ross RS, Steinbrückner B, Böhm S, Viazov S, Jilg W, Roggendorf M. Outcome of an exercise to notify patients treated by a general surgeon infected with the hepatitis C virus. *J Clin Virol.* avr 2008;41(4):314-7.
12. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol.* avr 2002;66(4):461-7.
13. Public Health Laboratory Service. Transmission of hepatitis C virus from surgeon to patient prompts lookback. *Commun Dis Rep CDR Wkly.* 29 oct 1999;9(44):387.
14. Ross RS, Viazov S, Thormählen M, Bartz L, Tamm J, Rautenberg P, et al. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: results of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med.* 8 avr 2002;162(7):805-10.

15. Public Health England. UK Advisory Panel for Healthcare Workers Infected with Bloodborne Viruses - Annual Report [En ligne]. 2004. Disponible: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140712041319/http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/BloodborneVirusesAndOccupationalExposure/UKAP/>
16. Public Health England. UK Advisory Panel for Healthcare Workers Infected with Bloodborne Viruses - Second Report [En ligne]. 2006. Disponible: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140712041319/http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/BloodborneVirusesAndOccupationalExposure/UKAP/>
17. Rutherford, A. More hepatitis C cases linked to ex-Gwent health worker. . FreePress. [En ligne]. 29 nov 2013 [cité le 20 déc 2019]; Disponible: <https://www.freepressseries.co.uk/news/10844084.more-hepatitis-c-cases-linked-to-ex-gwent-health-worker/>
18. Cody SH, Nainan OV, Garfein RS, Meyers H, Bell BP, Shapiro CN, et al. Hepatitis C virus transmission from an anesthesiologist to a patient. *Arch Intern Med*. 11 févr 2002;162(3):345-50.
19. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofmann F, Seipp HM, Roggendorf M. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med*. 21 déc 2000;343(25):1851-4.
20. Mawdsley J, Teo CG, Kyi M, Anderson M. Anesthetist to patient transmission of hepatitis C virus associated with non exposure-prone procedures. *J Med Virol*. mars 2005;75(3):399-401.
21. Stark K, Hänel M, Berg T, Schreier E. Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients--epidemiologic and molecular evidence. *Arch Virol*. mai 2006;151(5):1025-30.
22. Roy KM, Galmés-Truyols A, Giménez-Duran J, Anderson E, Prempeh H, González-Candelas F, et al. Epidemiology and molecular investigation of hepatitis C infection following holiday haemodialysis. *J Hosp Infect*. nov 2012;82(3):158-63.
23. Bourigault C, Nael V, Garnier E, Coste-Burel M, Chevaliez S, Villers D, et al. Acute hepatitis C virus infection: hospital or community-acquired infection? *J Hosp Infect*. oct 2011;79(2):175-7.
24. Muir D, Chow Y, Tedder R, Smith D, Harrison J, Holmes A. Transmission of hepatitis C from a midwife to a patient through non-exposure prone procedures. *J Med Virol*. févr 2014;86(2):235-40.
25. Lot F, Delarocque-Astagneau E, Thiers V, Bernet C, Rimlinger F, Desenclos J-C, et al. Hepatitis C virus transmission from a healthcare worker to a patient. *Infect Control Hosp Epidemiol*. févr 2007;28(2):227-9.
26. Public Health Laboratory Service. Nationally Coordinated Hepatitis C Look-Back: England and Scotland. *Commun Dis Rep CDR Wkly*. 2 mars 2005;15(5).
27. Ministère de la Santé et des Services sociaux. La prise en charge et le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. nov 2019;
28. Shafran, SD, Angel, JB, Coffin, CS, Grant, DR, Jaeschke, R, Wong, DK. Les médecins atteints d'infections transmissibles par le sang : Quels sont les risques pour les patients et que constitue une approche appropriée à l'égard des médecins? *ACPM*; 2010.

29. Communicable Diseases network Australia. Australian national guidelines for the management of healthcare workers living with blood borne viruses and healthcare workers who perform exposure prone procedures at risk of exposure to blood borne viruses. 2019.
30. NHS Trust. Management of Hepatitis C Infected Health Care Workers. 2008.
31. Public Health England. Integrated guidance on health clearance of healthcare workers and the management of healthcare workers living with bloodborne viruses (hepatitis B, hepatitis C and HIV) - Guidance from the UK Advisory Panel for Healthcare Workers Infected with Bloodborne Viruses (UKAP). 2019.
32. Ireland, Department of Health and Children. The prevention of transmission of blood-borne diseases in the health-care setting. Dublin : Department of Health and Children; 2005.
33. Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes – VHB, VHC, VIH. 2011.
34. Office fédéral de la santé publique (OFSP) - Confédération Suisse. Recommandations pour le personnel de santé infecté par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou de l'immunodéficience humaine : prévention du risque de transmission aux patients. 2013.
35. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *InfectControlHospEpidemiol.* mars 2010;31(1559-6834 (Electronic)):203-32.
36. CDC. Should HCV-infected health care personnel be restricted in their work? [cité le 9 déc 2019]; Disponible: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#f4>
37. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, et al. The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. *CMAJ.* 4 juin 2018;190(22):E677-87.
38. Conseil national du sida et des hépatites virales - France. Prise en charge thérapeutique et le suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C - Rapport de recommandations 2016. 2016.
39. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* août 2018;69(2):461-511.
40. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2018.
41. Hepatitis C Virus Infection Consensus Statement Working Group - Gastroenterological Society of Australia. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018). Melbourne; 2018.
42. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 15 mai 2014;370(20):1889-98.
43. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 24 avr 2014;370(17):1594-603.

44. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 22 mai 2014;370(21):1993-2001.
45. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 7 juill 2015;163(1):1-13.
46. Agarwal K, Patel K, Samuel D, Bourliere M, Younes Z, Morgan T, et al. SAT-195 - SOF/VEL for 12 Weeks Results in High SVR12 Rates in Subjects with Negative Predictors of Response to Treatment: An Integrated Analysis of Efficacy from the Astral-1, Astral-2 and Astral-3 Studies. *Journal of Hepatology*. 1 janv 2016;64(2, Supplement):S787-8.
47. AbbVie Corporation - CADTH Common Drug Reviews. Clinical Review Report: Glecaprevir / Pibrentasvir (Maviret): (AbbVie Corporation): Indication: Hepatitis C genotype 1 to 6 [En ligne]. Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [cité le 20 janv 2020]. (CADTH Common Drug Reviews). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533768/>

www.inspq.qc.ca