

2m11.2894.9

Université de Montréal

**Impact de l'infection au virus de l'hépatite C sur l'immunogénicité du vaccin
contre l'hépatite B dans le cadre de quatre programmes de vaccination chez des
toxicomanes**

Par
Suzanne Brissette
Faculté de Médecine
Programme des Sciences Biomédicales

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M.Sc.)

Août 2000

© Suzanne Brissette, 2000



W
4
W58
2001
v. 102

1008 2 9316

Identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Impact de l'infection au virus de l'hépatite C sur l'immunogénicité du vaccin
contre l'hépatite B dans le cadre de quatre programmes de vaccination chez des
toxicomanes**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Mémoire accepté le

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Impact de l'infection au virus de l'hépatite C sur l'immunogénicité du vaccin
contre l'hépatite B dans le cadre de quatre programmes de vaccination chez des
toxicomanes**

Présenté par :

Suzanne Brissette
Département de Médecine Sociale et Préventive
Faculté de Médecine

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Mémoire accepté le

Table des matières

Sommaire	<i>i</i> 1-2
Liste des tableaux	<i>ii</i>
Lexique	<i>iii</i>
Chapitre I. Contexte théorique	p.1
Chapitre II. Méthodologie	p. 18
Chapitre III. Résultats	p. 36
Chapitre IV. Discussion	p. 60
Bibliographie	p. 70
Annexes	<i>iv</i> 1-12
Remerciements		

Sommaire

Malgré l'existence d'un vaccin efficace, l'hépatite B demeure un problème de santé publique important. Les usagers de drogues constituent le groupe le plus à risque en Amérique du Nord. Les campagnes traditionnelles de vaccination les rejoignent peu et des facteurs reliés à leur style de vie, à la consommation de substances psychotropes et à la présence d'autres infections pourraient réduire l'efficacité du vaccin dans cette population. De plus, le calendrier de vaccination, qui s'étend sur une période de six mois, ne favorise pas l'adhérence des toxicomanes à une vaccination complète.

D'autre part, la prévalence de l'infection au virus de l'hépatite C est particulièrement alarmante chez les utilisateurs de drogues injectables, pouvant dépasser les 80%. Aucun vaccin n'est encore disponible pour enrayer la propagation de ce virus. La présence simultanée des deux virus chez un individu est associée à un risque accru de développer des complications telles la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Une étude récente conclut à une réponse diminuée au vaccin contre l'hépatite B chez les personnes porteuses du virus de l'hépatite C. Si l'impact du VHC se vérifie, la réponse des toxicomanes au vaccin risque d'être d'autant plus compromise.

Le but de cette étude est de vérifier si des toxicomanes porteurs du VHC présentent une réponse diminuée au vaccin contre l'hépatite B, par rapport à des toxicomanes qui ne sont pas porteurs du VHC.

Les sujets ont été recrutés au service de toxicomanie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, dans des centres de traitement et via la cohorte Saint-Luc. Ils ont été randomisés dans quatre programmes de vaccination, issus de la combinaison de deux calendriers (recommandé et plus court) et de deux doses du vaccin Recombivax HB™

(10 μ g et 40 μ g). 271 sujets ont terminé l'étude échelonnée sur une période de 7 mois. 216 ont pu être retenus pour analyses, dont 44 (20%) étaient porteurs du VHC. L'impact de cette infection, et aussi de l'âge, du sexe, de la dose et du calendrier sur la production d'anti-HbsAg (≥ 10 ou ≥ 100 UI/L) ont été évalués.

Les résultats démontrent clairement que l'infection au virus de l'hépatite C est associée à un risque important de ne pas répondre au vaccin (RC 0,3), même lorsque l'effet des autres variables est pris en considération. Seulement 56,8% des sujets porteurs du VHC développent des anti-HbsAg supérieurs à 10UI/L, comparé à 80,8% des sujets qui n'en sont pas porteurs. Il ne semble pas y avoir d'interaction entre le VHC et l'âge, le sexe ou le calendrier. Une interaction entre le VHC et la dose de vaccin administrée a été observée; l'effet bénéfique de la dose de 40 μ g n'est plus significatif en présence du virus de l'hépatite C et lorsque des anti-HbsAg ≥ 100 UI/L sont requis pour définir la réponse au vaccin.

Ces résultats renforcent l'idée d'une vaccination précoce, avant l'initiation à l'usage de drogues et les complications qui y sont associées. Ils suggèrent aussi la pertinence d'un suivi post-vaccination et l'administration de doses de rappel chez les non-répondeurs, bien que la mise en pratique de ces deux interventions ne soit pas aisée dans cette population.

Liste des tableaux

Tableau 1.	Comparabilité des sujets VHC + et VHC –	p. 39-40
Tableau 2.	Comparabilité des sujets VHC + et VHC – Répartition selon les programmes de vaccination	p. 43
Tableau 3.	Ratio de cotes individuels et ajustés; Anti-HbsAg \geq 10 UI/L	p. 47-48
Tableau 4.	Ratios de cotes individuels et ajustés Anti-HbsAg \geq 100 UI/L	p. 53-54
Tableau 5.	Ratios de cotes individuels et ajustés (b) Anti-HbsAg \geq 100 UI/L	p. 59
Annexe VII	Calcul du nombre total de sujets	iv -9
Annexe VIII	Données descriptives des sujets non- retenus, non-éligibles et exclus	iv-10
Annexe IX	Comparabilité des sujets VHC+ et VHC – (N=182)	iv-11,12

Lexique

Anti-Hbc :	anticorps dirigé contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B
Anti-Hbs Ag :	anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
HbsAg :	antigène de surface du virus de l'hépatite B
IC _{95%} :	intervalle de confiance à 95%
RC :	ratio de cotes (« odds ratio »)
Répondeur :	ayant développé des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B selon le seuil défini
UDI :	utilisateur de drogues par injection
µg :	micro gramme
UI/L :	unité internationale par litre
VHA :	virus de l'hépatite A
VHB :	virus de l'hépatite B
VHC :	virus de l'hépatite C
VHC+ :	porteur de l'infection au virus de l'hépatite C
VHC - :	n'est pas porteur de virus de l'hépatite C
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine

Chapitre I. Contexte théorique

1. Hépatite B

1.1. Modes de transmission

La transmission de l'hépatite B est reliée à l'exposition à du sang ou à des liquides organiques contaminés ⁽⁸⁰⁾. Dans les pays où l'hépatite B est endémique, le virus se transmet surtout durant la période périnatale, d'une mère infectée à son enfant, ou durant l'enfance, par des contacts interpersonnels étroits ^(80, 84). En Occident, où l'hépatite B est moins fréquente, l'infection survient généralement plus tard, touchant surtout le groupe d'âge des 15 à 40 ans. Le virus est alors principalement transmis par des seringues contaminées, ou suite à des relations sexuelles non protégées, ou, plus rarement, suite à une exposition professionnelle ^(4, 5, 84). Notons que dans 30% des cas, aucun facteur de risque ne peut être identifié ^(5, 45). La présentation clinique de l'hépatite B aiguë est très variable, pouvant aller de l'infection asymptomatique à l'hépatite fulminante avec insuffisance hépatique. Deux à 5% des adultes infectés et 70 à 90% des nourrissons contaminés durant la période périnatale restent des porteurs chroniques du virus ⁽⁴⁾.

Chez l'adulte, quand la réplication virale persiste, la maladie progresse vers une hépatite chronique, qui peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire ⁽⁵⁾.

¹⁵⁾. Plus de 200 millions d'individus à travers le monde sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB), et on estime que 500 000 à 1 million d'entre eux en meurent annuellement ⁽⁴⁵⁾.

1.2. Épidémiologie de l'hépatite B

Depuis la dernière décennie, l'épidémiologie de l'hépatite B a changé dans plusieurs pays ^(4, 5). Une enquête épidémiologique effectuée aux États-Unis (1981-1988) a révélé que la proportion de nouveaux cas attribuables à l'utilisation intraveineuse de drogues avait augmenté de 80% durant cette période. En 1988, l'utilisation intraveineuse de drogues devenait le mode de transmission le plus important aux États-Unis, comptant pour 27% de tous les nouveaux cas d'hépatite B et jusqu'à 43% des hépatites aiguës déclarées chez les adolescents ⁽⁴⁾. Depuis 1985, le nombre de cas associé à des activités sexuelles à risque diminuerait alors que celui des cas associé à l'usage de drogues injectables augmenterait ⁽⁵⁾. De 1991 à 1997, l'injection de drogues comptait pour 21% des cas d'hépatites B aiguës ⁽⁸⁾.

Plusieurs études ont fait état de la prévalence particulièrement élevée de marqueurs d'hépatite B parmi la population d'utilisateurs de drogues injectables (UDIs) ^(39, 47, 55, 58, 59, 72, 94), cette prévalence pouvant atteindre plus de 70%. Une étude de dossiers des patients hospitalisés au service de toxicomanie a révélé la présence de marqueurs de l'hépatite B chez 46,3% des UDIs comparée à 12,7% chez les nonUDIs (1997, données non-publiées). L'acquisition de cette infection semble survenir tôt dans la « carrière » d'un UDI ; dans l'étude de Levine et coll. ⁽⁵⁸⁾, 25% des UDIs s'injectant depuis moins d'un an avaient déjà des marqueurs de l'hépatite B; dans celle de Garfein

et coll.⁽³⁹⁾, cette prévalence atteignait 49,8%. Cette dernière étude a identifié la cocaïne comme facteur de risque pour l'infection au VHB. Une enquête épidémiologique réalisée en 1991 à Sydney (Australie) a révélé une prévalence de 42% de marqueurs d'hépatite B dans cette population⁽⁹⁾. En 1990, à Stockholm (Suède), une étude auprès d'UDIs incarcérés a démontré que 75% des sujets avaient des marqueurs⁽⁹⁰⁾. Des résultats similaires ont été obtenus auprès d'une population d'UDIs à Londres (Royaume Uni), où on a pu mettre en évidence des marqueurs d'hépatite B chez 52% des sujets. Parmi ces derniers, 8,7% se sont avérés être des porteurs chroniques⁽⁸⁶⁾.

Chez les UDIs, l'intrication des facteurs de risque est bien démontrée : partage de matériel d'injection, fréquentation de "piqueries" (shooting galleries), recours à la prostitution pour l'obtention de drogue, relations sexuelles avec d'autres UDIs, promiscuité^(58, 72, 90). Les UDIs semblent aussi avoir une prévalence plus élevée d'anti-Hbc isolés (10,7-35,1%)^(58, 59) ; la signification réelle de ces marqueurs isolés demeure imprécise. Il pourrait s'agir de tests faussement positifs, de personnes dont l'HbsAg est présent mais non-délectable (« porteurs silencieux ») ou qui ont perdu les anti-HbsAg.

Les UDIs sont également exposés au virus delta, un virus incomplet nécessitant la présence de l'HBsAg pour sa répllication. Dans l'étude de Smith et coll.⁽⁸⁶⁾, 70,6% des UDIs porteurs chroniques de l'HBsAg étaient également infectés par le virus delta. Au Québec, ce virus se retrouve presque exclusivement chez les UDIs⁽¹⁰⁰⁾. La présence du virus delta est associée à une morbidité et une mortalité plus importante : hépatite aiguë plus sévère, hépatite fulminante, hépatite chronique plus agressive⁽⁸⁶⁾. Quand une immunité se développe, le vaccin contre l'hépatite B prévient l'hépatite delta.

1.3. Situation au Canada

Au Canada, l'incidence d'hépatite B aiguë a plus que doublé entre 1980 et 1991. Depuis, le nombre de nouveaux cas a diminué pour passer de 3001 à 970 en 1998 ⁽⁸¹⁾. Les nouveaux cas touchent surtout les groupes d'âge des 20-59 ans ⁽⁸¹⁾.

Au Québec, en 1990, plus de 2 000 cas d'hépatite B avaient été déclarés, principalement dans les régions de Montréal et de Québec ⁽³¹⁾. Les facteurs de risque identifiés pour les 185 cas aigus de la région de Montréal étaient les suivants : activité hétérosexuelle (32%), l'utilisation de drogues injectables (21%), activité homosexuelle (14%). Dans 25% des cas, aucun facteur de risque n'a pu être identifié ⁽³¹⁾. En 1998, le Québec se trouvait au premier rang des provinces avec 390 nouveaux cas déclarés ⁽⁸¹⁾.

2. Hépatite C

2.1. Transmission

Autrefois classé parmi les virus des hépatites nonA-nonB, le virus de l'hépatite C n'a été caractérisé qu'à la fin des années 80 et les tests sérologiques sont disponibles depuis le début des années 90 ; six génotypes et plusieurs sous-types ont été identifiés à ce jour ⁽⁷³⁾. L'hétérogénéité des génomes viraux empêche l'acquisition d'une immunité suite à l'infection. La séroconversion survient généralement dans les deux à trois mois qui suivent la contamination. Il est maintenant bien connu que la transmission de ce virus se produit lors d'exposition percutanée à du sang contaminé ^(5, 6, 7). La

transmission sexuelle est possible, mais son importance demeure controversée et probablement très faible ^(5, 100).

Contrairement à l'hépatite B, ce virus persiste sous sa forme chronique dans la majorité des cas ($\approx 85\%$) ; 20% des cas d'hépatite C chronique progresseront vers une cirrhose. L'évolution vers le carcinome hépatocellulaire se produit à un rythme de 1 à 4% par an chez les personnes qui ont atteint le stade de cirrhose. Elle serait plus rapide chez les hommes et les personnes plus âgées ⁽⁶⁸⁾. La consommation d'alcool est maintenant bien connue pour produire un effet néfaste et entraîne une progression plus rapide des complications de l'hépatite C ⁽³³⁾. Les cas d'hépatites fulminantes dues au VHC sont rares, mais plus fréquents lorsque d'autres virus sont présents, dont le VHA et le VHB ^(28, 68).

2.2. Épidémiologie de l'hépatite C

Aux Etats-Unis, on estime la prévalence du VHC à 1,8% dans la population générale. Le nombre de cas incidents aurait diminué durant les années 90, passant de 180,000 à 28,000 ⁽⁷⁾ ; il faut noter que les tests sérologiques sont devenus disponibles au début des années 90 et ont par la suite permis d'exclure les porteurs du VHC des dons de sang et d'organes. 8 000-10 000 décès par an seraient associés à l'hépatite C chronique ; on s'attend à ce que cette mortalité triple lors des 20 prochaines années, à moins que des interventions efficaces ne puissent être mises en place. Les coûts associés à cette mortalité sont estimés à 600 millions \$US. L'hépatite C est devenue la principale indication de greffe hépatique dans ce pays ⁽⁶⁸⁾.

Aux Etats-Unis, la prévalence la plus élevée est observée chez les UDI et chez

les hémophiles ; toutefois, le risque de transmission par transfusion est actuellement très faible en raison de contrôles qui sont maintenant effectués dans les banques de sang. L'usage de drogues par injection constitue à l'heure actuelle le principal facteur de risque dans les pays industrialisés, comptant pour un peu plus de 40% des cas aux États-Unis⁽⁷⁾.

Dès le début des années 90, de nombreuses études ont confirmé la prévalence très élevée du VHC chez les UDIs: en 1989, en Espagne, Esteban et coll. rapportaient que 70% des UDIs testés avaient des anticorps dirigés contre l'hépatite C, arrivant en seconde place derrière les transfusés⁽³⁵⁾. Dans une étude menée de 1987 à 1989 en Californie, la prévalence des marqueurs sérologiques du VHC étaient de 72%⁽¹⁰³⁾. Dans une autre étude réalisée aux Etats-Unis en 1990, Haverkos et coll.⁽⁴⁷⁾ mentionnaient une prévalence croissante chez les UDIs des cas d'hépatites nonA-nonB. Dans des études faites auprès d'utilisateurs de drogues injectables au Pays-Bas, Van Den Hoek et coll.⁽⁹⁵⁾ et Van Ameijden et coll.⁽⁹⁴⁾ ont observé une prévalence de 65% et une incidence allant de 10 à 23,7/100 personnes-années pour le VHC. L'interrelation des facteurs de risque pour le VIH, le VHB et le VHC a aussi été notée.

Des études plus récentes de cohortes de toxicomanes injecteurs « non-captifs » ont permis de bien caractériser les facteurs de risque associés au VHC dans ce groupe^(39, 40, 92). Ces études démontrent une prévalence de plus de 80% chez ces toxicomanes; la durée de l'usage d'injection, une fréquence d'injection ≥ 1 par jour, le partage de matériel d'injection, l'âge, la race (africaine-américaine) et l'usage de cocaïne (vs l'héroïne) constituaient des facteurs de risque dans les analyses univariées. Par contre, le sexe, les transfusions antérieures, l'éducation, le revenu, l'incarcération et l'itinérance

ne semblaient pas avoir d'impact. Dans les analyses multivariées, le statut VIH+, l'usage d'injection depuis plus de cinq ans, l'injection ≥ 1 fois par jour, et l'usage de cocaïne demeuraient des facteurs de risque indépendants. Par son association avec la durée de l'usage d'injection, l'âge perdait sa signification. Quant aux comportements sexuels, ils ne semblent pas être un facteur de risque, du moins dans cette population.

Phénomène inquiétant, l'acquisition du VHC peu de temps après l'initiation de l'injection a été bien documentée⁽⁴⁰⁾. Une prévalence de 21% a été observée chez les personnes qui déclaraient s'injecter depuis moins de deux ans, et de 49% lorsque ce mode de consommation était utilisé depuis plus de deux ans. Ce phénomène pourrait être dû au fait que l'initiation à l'injection se fait souvent par l'intermédiaire d'un injecteur plus âgé et plus « expérimenté », qui provient probablement d'un bassin où la prévalence du VHC est très élevée ; les chances de transmission du VHC par le partage de matériel d'injection sont évidemment accrues. L'usage de cocaïne (vs héroïne) constituait un facteur de risque pour l'acquisition du VHC. L'absence d'effet des comportements sexuels a de nouveau été notée. L'incidence observée dans cette étude qui s'est échelonnée sur une période de deux ans était de 16/100 personnes-années. En Australie en 1997, Crofts et coll.⁽²⁷⁾ ont étudié la prévalence de l'hépatite C chez les toxicomanes en se basant sur les registres de surveillance de l'hépatite C et sur une revue de la littérature. La prévalence variait de 47-88% pour les hommes et de 51-85% pour les femmes. La prévalence la plus basse était observée chez les personnes qui s'injectaient depuis moins de deux ans.

2.3. Situation au Canada

Au Canada, peu d'études se sont attardées à la prévalence du VHC. En 1998, un rapport de Santé et Bien-Être Canada fait état d'une prévalence estimée de 0,75-1% et d'une incidence de 2 000 et plus infections par année ⁽⁹¹⁾. En 1991, une étude comparative réalisée à Montréal et à Toronto observait une prévalence de 49,2% (Montréal) et de 58,3% (Toronto) chez des UDIs ⁽⁹⁶⁾. En 1997, la prévalence du VHC chez les UDIs de Vancouver était évaluée à 88% ⁽⁸⁹⁾ et à 70,1% à Montréal, où l'incidence était évaluée à 27,1/personnes-année ⁽⁵⁶⁾.

Ces études confirment l'importance de l'infection au VHC chez les UDIs. Ils constituent à l'heure actuelle le réservoir le plus important pour ce virus et malheureusement, aucun vaccin n'est encore disponible pour en prévenir la propagation.

3. Co-infection aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C

On commence maintenant à documenter l'impact de la présence simultanée des deux virus chez un individu. Cette double infection est associée à un risque accru d'hépatite fulminante ^(28, 101), d'évoluer vers la cirrhose ^(3, 28, 93, 102), et ce, à un rythme accéléré, et de développer un carcinome hépatocellulaire ^(3, 28). De plus, la présence des 2 virus diminuerait l'efficacité du traitement à l'interféron ⁽²⁸⁾.

Puisque les toxicomanes sont à risque pour ces deux virus et qu'ils ont été peu

rejoins à date par les programmes de prévention traditionnels, il est urgent de développer des interventions adéquates afin de réduire la transmission de ces deux virus. A date, dans cette population, la transmission du VHC ne peut se prévenir que par des campagnes d'information sur les comportements à risque, par des interventions conçues pour induire des changements de ces comportements et par la distribution de matériel d'injection stérile et facilement disponible. Par contre, on dispose d'un moyen efficace pour prévenir l'hépatite B : la vaccination.

4. Immunisation

4.1 Population générale

Depuis plusieurs années, différents vaccins contre l'hépatite B sont disponibles. Deux de ces vaccins sont couramment utilisés au Canada : Recombivax HB™ (Merck Frosst)⁽⁶⁶⁾ et Engérix B™ (SmithKline Beecham)⁽⁸⁷⁾. Ils contiennent de l'antigène de surface (HBsAg) du virus de l'hépatite B, produit par génie génétique. Ces vaccins se sont révélés très efficaces, induisant une immunité chez plus de 90% des adultes en bonne santé ayant complété leur calendrier de vaccination^(10, 23, 30, 43,45).

Le calendrier de vaccination actuellement recommandé consiste en 3 doses administrées aux temps 0, 1 mois et 6 mois. Un autre schéma posologique (approuvé pour Engérix B) de 0, 1, 2 et 12 mois peut également être envisagé selon la situation. La dose recommandée de Recombivax HB pour la population adulte en bonne santé est

de 10µg et de 40µg pour les individus immunocompromis ^(45, 66, 80).

Les proportions de séroconversion ou les moyennes géométriques d'anti-HBsAg (anticorps contre l'antigène de surface du VHB) sont utilisées pour comparer l'efficacité de différents schémas posologiques ⁽⁴⁵⁾. On considère qu'un individu est protégé contre le VHB s'il a développé un titre d'anti-HBsAg de plus de 10 UI/L. Toutefois, comme les titres d'anticorps développés chutent avec le temps, certains auteurs estiment qu'on devrait plutôt viser un titre d'au moins 100 UI/L ^(45, 67, 98).

Plusieurs auteurs ont évalué l'efficacité de grilles plus courtes ^(17, 46, 49, 62, 63) et suggèrent une efficacité comparable à celle du calendrier recommandé. L'objectif de ces grilles plus courtes est souvent double, soit d'assurer une meilleure adhérence au calendrier complet et d'obtenir plus rapidement des taux protecteurs d'anti-HBsAg (>10UI/L), en particulier lorsque le vaccin est destiné à une population à risque d'être fréquemment exposée au virus de l'hépatite B, telle la population d'usagers de drogues.

4.2. Populations à risque

Actuellement, au Canada, il est recommandé de vacciner certains groupes à risque, dont les toxicomanes qui prennent de la drogue injectable ⁽⁸⁰⁾. Étant donné le style de vie de certains toxicomanes, en particulier le recours à la prostitution et le haut taux de criminalisation de cette population, il est probable que la population des toxicomanes recoupe en partie d'autres groupes pour qui la vaccination est recommandée, dont:

- les hommes homosexuels ou bisexuels qui ont plusieurs partenaires sexuels;

- les personnes hétérosexuelles qui ont plusieurs partenaires sexuels ou qui ont eu récemment une maladie transmise sexuellement;
- les détenus qui purgent une peine prolongée dans un établissement correctionnel;
- les personnes qui ont des contacts sexuels ou qui vivent avec un porteur du VHB.

Les porteurs du VHC sont maintenant inclus parmi les groupes à risque qui doivent être vaccinés contre l'hépatite B, étant donné les complications importantes associées à la présence simultanée de ces 2 virus chez un individu ⁽⁶⁸⁾.

Bien qu'ils fassent partie des groupes à risque et qu'ils constituent un réservoir d'infection important pour la population générale ^(45, 58, 83), les expériences locales et internationales ont montré que les UDIs avaient été peu rejoints jusqu'à maintenant par les programmes de vaccination.

Anderson et coll. ont montré que seulement 7,1% des UDIs vus à une clinique de MTS à Sydney étaient vaccinés contre l'hépatite B, et ce malgré que plusieurs aient reçu des conseils concernant le vaccin lors de visites antérieures ⁽⁹⁾. Cet échec a également été constaté dans d'autres pays ^(13, 45). Certains auteurs vont même jusqu'à croire que les toxicomanes ne pourraient être rejoints par des campagnes de vaccination en raison de leur instabilité sociale ⁽¹³⁾. Peu d'études à date se sont attardées à ce problème. Toutefois, une étude de Grob et coll. ⁽⁴²⁾ indique que la vaccination des UDIs est suivie d'une diminution importante (40-50%) de l'incidence d'hépatite B même si seulement 70% des UDIs éligibles avaient reçu la deuxième des trois doses du vaccin

4.3. Réponse des usagers de drogues au vaccin

Pendant longtemps, les toxicomanes ont été considérés comme étant immunocompromis ; par exemple, Brown et coll. ont étudié la réponse immunologique d'héroïnomanes et ont démontré que tant la réponse humorale que la réponse cellulaire sont anormales ⁽¹⁹⁾. Peu d'études avaient toutefois étudié ce phénomène avant l'épidémie au VIH. Depuis, plusieurs études, in vitro, animales et in vivo, se sont intéressées aux effets des substances psychoactives (opiacés, cocaïne, tétrahydrocannabinol, éthanol, etc.) sur la réponse immunitaire ^(12, 14, 32, 48, 52, 53, 54, 64, 69, 70, 71, 78, 85, 97). Ces études révèlent des effets délétères de la plupart de ces substances sur la réponse immunitaire, tant humorale que cellulaire, quoique les mécanismes précis de ces effets ne soient que partiellement élucidés. Les conséquences de ces observations obtenues par des études in vitro ou animales demeurent incertaines. De plus, plusieurs auteurs ^(36, 53, 69, 70, 97) soulignent l'importance d'autres facteurs associés à cette diminution de l'immunocompétence, tels la malnutrition, la présence de maladies cliniques ou subcliniques, l'usage simultané de plusieurs psychotropes, la surcharge antigénique et finalement les épisodes erratiques d'intoxication et de sevrage. Ces facteurs sont fréquemment retrouvés, à des degrés variables, dans la population toxicomane de la région de Montréal. L'infection au VIH dans la population des UDI pourraient aussi diminuer la réponse au vaccin contre l'hépatite B, tel que l'indique l'étude de Collier et coll. ⁽²⁴⁾ où seulement 56% des sujets séropositifs ont développé une immunité adéquate (>10 UI/L) comparé à 91% chez les séronégatifs. Une étude réalisée auprès d'UDIs à Montréal montre que l'incidence annuelle de séroconversion pour le VIH se situe à environ 5% et que la prévalence est d'environ 11% ^(20, 21).

Postulant un effet néfaste des drogues sur la réponse immunitaire, Schlam et coll.⁽⁸²⁾ ont entrepris de réaliser une étude portant sur la vaccination de toxicomanes; le personnel de la clinique servait de groupe contrôle. Des 75 toxicomanes recrutés, seulement 43 ont reçu les trois doses de vaccin, dont 34 ont complété l'étude. Ces 34 sujets ont tous développé une réponse au vaccin, alors que 91% des sujets du groupe contrôle l'ont développée. Il faut mentionner ici que cette étude comprenait une majorité de toxicomanes inscrits à un traitement résidentiel.

Une étude de Rumi et coll.⁽⁷⁹⁾ réalisée auprès d'une population de 55 toxicomanes en traitement résidentiel semble par ailleurs suggérer que les toxicomanes répondent moins bien au calendrier et à la dose actuellement recommandés, possiblement en raison d'une réponse immunologique diminuée dans cette population. Cette étude présente malheureusement des problèmes méthodologiques (dont le nombre restreint de sujets étudiés) qui soulèvent un doute la validité des résultats observés. Kunches et coll.⁽⁵⁵⁾ ont par ailleurs observé une bonne réponse au vaccin chez des toxicomanes enrôlés dans un programme de méthadone (89% de réponse après 2 doses de vaccin); malheureusement, le très petit nombre de sujets (11) compromet l'interprétation de ces résultats.

Borg et coll.⁽¹⁸⁾ ont examiné la réponse au vaccin de clients d'une clinique de méthadone à New York. 37 des 43 sujets recrutés ont complété le programme de vaccination (86%) et 32 ont été suivis sur une période de un an post-vaccination. 70% de ces 31 sujets ont développé une réponse au vaccin, dont un sujet VIH+. Sur ces 31 sujets, 10 étaient positifs pour le VHC et six ont développé des taux d'anti-HbsAg égaux ou supérieurs à 10 UI/L. Ces auteurs concluent à l'efficacité du vaccin dans cette

population et à l'absence d'une relation entre l'infection au VHC et la réponse au vaccin. Cette conclusion doit cependant être remise en question, étant donné un nombre trop faible de sujets.

4.4. Réponse des personnes infectées au VHC au vaccin contre l'hépatite B

La seule étude à date qui a spécifiquement étudié la réponse au vaccin des porteurs du VHC est celle de Wiedman et coll. ⁽⁹⁹⁾. Dans cette étude, 59 personnes infectées par le VHC (78% de femmes ; hépatite C documentée depuis plus de 10 ans) ont été comparées à 58 employés d'un hôpital (68% de femmes). Le pourcentage de réponse au vaccin était significativement plus élevé chez les sujets VHC – (93%) que chez les sujets VHC + (69%). Cette différence s'accroît lorsque le niveau d'anti-HbsAg mesuré est de 100 UI/L ou plus : seulement 54% des sujets VHC + atteignent ce seuil, contre 74% des sujets du groupe contrôle. 15 des 18 sujets VHC+ qui n'ont pas répondu au vaccin initialement ont reçu une dose de rappel plus forte (40µg) ; 12 de ces 15 personnes se sont séroconverties (10 : anti-HbsAg \geq 100 et 2 : $10 \leq$ anti-HbsAg \leq 10 UI/L) suite à ce rappel.

Les caractéristiques des non-répondeurs et répondeurs du groupe VHC+ ont été examinées et aucune différence n'a été observée pour les facteurs suivants : l'âge, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'étude histologique du foie, la présence de cirrhose compensée et la charge virale. Certains phénotypes HLA associés à une faible réponse au vaccin ont par contre été retrouvés à une plus grande fréquence dans le groupe VHC+ non-répondeur au vaccin. Toutefois, les auteurs ne croient pas que la présence accrue de ces phénotypes HLA soient la cause du pourcentage élevé de non-

réponse au vaccin chez les VHC+. Les auteurs concluent à une réponse diminuée au vaccin chez les personnes VHC + plutôt qu'à une absence complète de réponse, puisqu'une dose de rappel de 40 µg peut induire une réponse. Finalement, la vaccination ne semble avoir eu aucun impact négatif sur l'évolution de l'infection chronique au virus de l'hépatite C.

Un débat est actuellement en cours dans la littérature concernant la réponse au vaccin de personnes infectées par le VHC, les doses qui doivent leur être administrées et le calendrier à utiliser. En 1994, Kamel et coll. ⁽⁵⁰⁾ rapportaient des taux similaires de non-réponse au vaccin chez des travailleurs de la santé porteurs ou non du VHC; cependant, seulement 19 étaient porteurs du VHC. Dans une étude portant sur la vaccination contre l'hépatite A de personnes atteintes de maladies hépatiques chroniques, Keefe et coll. ⁽⁵¹⁾ avaient déjà observé que 100% des 63 sujets porteurs du VHC ayant reçu trois doses de vaccin avaient développé une réponse adéquate un mois après la dernière dose.

De Maria et coll. ⁽²⁹⁾ rapportent les résultats d'une étude non-publiée dans laquelle la réponse au vaccin des personnes VHC + atteint 83,3% lorsqu'une dose de 40µg est administrée plutôt que de 10µg, et lorsqu'un calendrier accéléré est utilisé (0, 1 et 2 mois). La réponse était toutefois diminuée chez les sujets qui avaient une cirrhose ; les autres facteurs mentionnés (âge, race, sexe, charge virale, et génotypes VHC) ne semblent pas avoir d'influence sur la réponse immunitaire au vaccin. Dans un abrégé publié récemment, Durand et coll. ⁽³⁴⁾ rapporte un taux de répondeurs de 76% chez des sujets VHC + alors qu'il est de 87% chez les sujets VHC -. Cette étude utilisait le

vaccin Engérix B™ dont la dose recommandée est de 20µg. Le groupe de sujets VHC + étudiés comportait une proportion plus élevée de femmes, un indice de masse corporelle plus bas et une charge virale basse.

L'impact de l'infection au VHC sur la réponse au vaccin contre l'hépatite B n'a à date été étudiée que chez des sujets non-toxicomanes. Chez les toxicomanes, la présence d'autres facteurs, tels un état de santé précaire ou la consommation active de drogues, peuvent avoir des effets encore plus négatifs sur la réponse au vaccin.

5. But de l'étude

Cette étude a pour but de vérifier l'impact de la présence du virus de l'hépatite C sur la réponse au vaccin contre l'hépatite B dans le cadre de quatre programmes de vaccination auprès d'une population de toxicomanes. Ces quatre programmes seront décrits ultérieurement.

L'hypothèse de cette étude est que la proportion de sujets porteurs du VHC qui répondront au vaccin (anti-HbsAg \geq 10 UI/L) sera inférieure à celle des sujets qui n'en sont pas infectés. La même hypothèse sera vérifiée pour des niveaux d'anti-HbsAg \geq 100 UI/L. L'influence d'autres facteurs connus pour avoir un impact sur la réponse au vaccin, tels l'âge et le sexe sera aussi examinée. Finalement, le calendrier utilisé, la dose de vaccin administrée, la consommation durant l'étude et la présence isolée d'anti-

Hbc seront aussi étudiés.

Chapitre II. Méthodologie

La méthodologie présentée est celle d'une étude plus large, actuellement en cours, portant sur la comparaison de quatre programmes de vaccination contre l'hépatite B chez des toxicomanes. Les quatre programmes sont issus de la combinaison de deux calendriers (recommandé et plus court) et de deux doses de vaccin (recommandée et plus forte). Lorsque cette étude a débuté, il n'avait pas été prévu d'effectuer de tests pour vérifier la présence du VHC. Mais tôt après le début de l'étude, suite à la publication d'un abrégé portant sur l'impact du VHC sur l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B, il a été décidé d'ajouter une mention spécifique sur le fait que ces tests seraient effectués au formulaire de consentement signé par les sujets.

1. Population à l'étude

Les sujets de l'étude sont des hommes et des femmes possédant une connaissance suffisante du français ou de l'anglais. Pour être inclus dans l'étude ils doivent répondre aux critères suivants :

- être âgé d'au moins 18 ans ;
- présenter une histoire de consommation régulière de cocaïne ou d'héroïne

depuis au moins six mois. La consommation régulière est définie comme étant de trois jours ou plus par semaine ;

- ne pas avoir cessé l'usage de drogues depuis plus de six mois au moment de l'entrée dans l'étude.

Les sujets qui présentent les caractéristiques suivantes sont exclus de l'étude :

- HbsAg positif ou anti-HbsAg positif (supérieur à 10 UI/L), confirmé par un test sérologique au moment de l'entrée dans l'étude (retirés de l'étude et considérés comme non-éligibles à posteriori);
- les personnes ayant déjà reçu au moins une dose de vaccin contre l'hépatite B ;
- les personnes chez qui des facteurs impliquant l'impossibilité à terminer l'étude (ex. déménagement, incarcération prochaine, etc.) sont identifiés ;
- la grossesse ;
- les personnes qui présentent une condition médicale sévère (ex. endocardite) qui justifie de retarder la vaccination ;
- les personnes incapables de signer un consentement éclairé.

Pour les fins de ce mémoire, seuls les sujets ayant signé le formulaire de consentement mentionnant le VHC ou nous ayant autorisé à consulter leur dossier médical ont été inclus.

2. Recrutement (cf. annexe I)

Les sujets sont recrutés parmi les personnes consultant le service de désintoxication de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, dans les centres de réadaptation de

la région montréalaise ou parmi les participants de la cohorte Saint-Luc. Cette cohorte ouverte a débuté en 1989 et comprend des UDI de la région de Montréal recrutés de la rue ou de centres de traitement. Elle vise à évaluer l'incidence et la prévalence de l'infection au VIH dans cette population. Finalement, certains sujets ont été recrutés de la rue ou par des sujets participant déjà à l'étude.

Cette méthode de recrutement présente l'inconvénient, du moins en théorie, de n'atteindre qu'une partie de la population toxicomane qui est difficile à recenser, pour des raisons évidentes. Il est possible que l'échantillon de sujets sélectionné possède des caractéristiques différentes de la population toxicomane en général, en particulier en ce qui a trait aux facteurs de santé et de fonctionnement social. Par exemple, les résultats obtenus à partir des données de suivi de la cohorte Saint-Luc semblent indiquer que les toxicomanes qui consultent le réseau de désintoxication ou de réadaptation à Montréal présentent un taux cumulatif de séroconversion pour le VIH beaucoup plus bas que ceux qui ne le consultent pas (9% vs 22% à 2 ans ; 16% vs 35% à 3 ans)⁽⁸⁸⁾.

Malgré le fait que la méthode de recrutement puisse poser un problème de validité externe, elle est la seule pratique et réalisable, surtout si l'on tient compte de l'importance du respect des dates de rendez-vous, tel qu'il sera indiqué plus bas. Elle augmente aussi les chances de suivre les sujets tout au long de l'étude, via les différents centres de traitement, par opposition à un échantillon essentiellement recruté de la rue, qui risquerait d'être constitué d'un segment plus instable de la population toxicomane. Levine et coll.⁽⁵⁸⁾ reconnaissent que tout en présentant un

biais de la population sélectionnée, les centres de traitement demeurent les meilleurs lorsqu'il s'agit d'atteindre des toxicomanes pour des interventions de ce type.

3. Programmes de vaccination

Tel que mentionné, les programmes de vaccination dans lesquels les sujets sont randomisés sont issus de la combinaison de deux calendriers et de deux doses de vaccin. Les calendriers utilisés sont celui recommandé pour la vaccination contre l'hépatite B⁽⁶⁶⁾, de 0, 1 et 6 mois, et un calendrier plus court suggéré par Bock et coll.⁽¹⁷⁾ de 0, 2 et 4 semaines. Le choix du calendrier suggéré par Bock et coll. plutôt que celui étudié par Marchou et coll.^(62, 63), de 0, 1 et 3 semaines, repose sur des considérations pratiques. En effet, des limites strictes quant aux retards de rendez-vous ont du être définies afin d'éviter tout chevauchement dans les calendriers de vaccination. Un calendrier trop court aurait eu comme conséquence l'exclusion d'un plus grand nombre de sujets. Il aurait aussi rendu plus difficile la relance des sujets par le personnel.

Ces deux calendriers ont été combinés à deux doses de vaccin, soit celle recommandée de 10 µg pour le Recombivax HB (Merck-Frosst™) et celle de 40 µg, recommandée pour les sujets immunocompromis (ex. insuffisants rénaux, personnes porteuses du VIH, etc.)(cf. annexe II)

4. Insu

Cette étude n'a été effectuée ni en simple insu, ni en double insu par rapport au calendrier ou à la dose. Pour effectuer le simple insu (sujet) par rapport au calendrier, il aurait fallu augmenter le nombre de visites de 25%, ce qui aurait alourdi le protocole et aurait pu avoir un impact négatif sur le taux de rétention. D'autre part, il existe un problème éthique important à administrer des placebos par injection et à effectuer des prélèvements placebos, donc à augmenter le nombre de « piqûres », chez des sujets toxicomanes pour qui la vue d'une seringue ou d'un garrot peut augmenter le désir de consommer et déclencher une rechute d'utilisation de drogues.

5. Déroulement de l'étude

Pour faciliter la compréhension des informations qui suivent, un tableau récapitulatif est présenté à l'annexe III.

5.1. Première visite : Processus de randomisation

Lors de cette visite, l'infirmière administre un questionnaire anonymisé (cf. annexe IV) visant à évaluer l'éligibilité de la personne et à colliger les données qui seront par la suite étudiées. Les personnes retenues et ayant accepté de participer à l'étude sont randomisées dans l'un des quatre programmes en utilisant la dichotomie UDI/nonUDI comme variable de stratification. Étant donné que la population étudiée

provient de 7 sources (cf. annexe II), des listes de randomisation ont été préparées pour chaque combinaison STRATE (UDI/nonUDI) x SOURCE afin de minimiser l'impact de variables potentiellement confondantes. En effet, il se peut que les sujets recrutés de la source « x » présentent des caractéristiques différentes de ceux recrutés de la source « y ». Par exemple, certains centres ont de longue date attiré la clientèle héroïnomane que d'autres centres n'attirent pas. Des blocs de permutation de 4 éléments ont été utilisés pour chaque liste de randomisation.

Des tests sérologiques pour déterminer la présence d'HbsAg, d'anti-HbsAg et d'anti-Hbc sont également effectués lors de cette visite et une première dose de vaccin est administrée.

Les sujets chez qui on a démontré la présence d'HbsAg ou d'anti-HbsAg ($\geq 10\text{UI/L}$) à la première visite ont par la suite été exclus de l'étude et considérés comme non-éligibles, puisque ces résultats indiquent soit une infection actuelle au VHB ou une immunité déjà acquise. Ils ont tous été informés de leur résultat et de la signification clinique de celui-ci. Dans les cas appropriés (HbsAg positif), les recommandations d'usage ont été données et une référence médicale proposée. La procédure de randomisation est détaillée à l'annexe V.

Les sujets se sachant VIH +, pour qui la dose de 40 μg est recommandée ⁽⁸⁰⁾ ont été randomisés dans les groupes expérimentaux 1 et 3 (cf. annexe III). Ils n'ont toutefois pas été retenus pour les fins de la présente étude. Le dépistage VIH dépassait le cadre de l'étude et n'a pas été fait pour les autres sujets.

5.2. Visites subséquentes

Chaque sujet répond à un questionnaire anonymisé portant sur la consommation de drogues depuis la visite précédente (cf. annexe VI). Des prélèvements pour évaluer les titres d'anti-HbsAg sont effectués et sont suivis de l'administration du vaccin selon le groupe auquel appartient le sujet.

Les sujets sont systématiquement rappelés par l'infirmière deux semaines et une semaine avant la date prévue du rendez-vous. Le non-respect du rendez-vous a été traité de la façon suivante :

- une dose de vaccin ne peut être administrée plus de 48 heures avant la date prévue du rendez-vous ;
- les sujets randomisés dans les groupes où le calendrier recommandé est utilisé (groupe contrôle et expérimental 1) sont exclus de l'analyse s'ils se présentent plus de deux semaines après la date prévue d'un rendez-vous, sauf pour la dernière visite à 28 semaines ;
- les sujets randomisés dans les groupes où le calendrier expérimental est utilisé (groupes expérimentaux 2 et 3) sont exclus s'ils se présentent plus d'une semaine après la date prévue de la deuxième visite et plus de trois semaines après celle prévue pour la troisième visite ;
- tous les sujets qui ne se présentent pas à la date prévue de leur rendez-vous sont relancés afin d'en fixer un à l'intérieur du délai prescrit ;
- aucune restriction n'est appliquée pour les quatrième et cinquième visite, fixées à 28 et 32 semaines.

Tous les sujets exclus pour cause de retard dans le calendrier de vaccination se voient toutefois offrir les doses complémentaires de vaccin selon le calendrier recommandé.

5.3. Quatrième visite

Tous les sujets sont revus pour un prélèvement d'anti-HbsAg et d'anti-Hbc. Tel qu'indiqué à l'annexe III, les sujets des groupes expérimentaux 2 et 3 reçoivent une dose de rappel à la 28^{ème} semaine après l'administration du vaccin, ce qui permet à tous les sujets d'avoir reçu une vaccination standard, advenant que les grilles plus courtes de vaccination s'avèrent moins efficaces.

5.4. Dernière visite

Tous les sujets sont rencontrés à 32 semaines et sont avisés des résultats des derniers tests et de l'efficacité de la vaccination. Un prélèvement pour évaluer les titres d'anti-HbsAg est effectué chez les sujets des groupes où le calendrier court est utilisé. Une dose de rappel (10µg) est offerte aux sujets qui n'auront pas développé une réponse immunitaire adéquate (> 10 UI/L).

6. Variables à l'étude

6.1. Variables dépendantes

La variable dépendante principale est le titre d'anti-HbsAg égal ou supérieur à 10 UI/L. La variable dépendante secondaire est le titre d'anti-HbsAg égal ou supérieur à 100 UI/L. Les titres d'anti-HbsAg sont mesurés par le test immuno-enzymatique indirect de la compagnie Roche (Cobas Core Anti-HBs EIA II®) dont la sensibilité et la

spécificité sont respectivement de 98,3-100% et de 98,4-99,9%⁽⁷⁶⁾. Ce test est effectué au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Saint-Luc pour tous les sujets.

6.2. Variables indépendantes

6.2.1. Virus de l'hépatite C (VHC)

Tous les sujets participant à l'étude se voient demander s'ils connaissaient leur statut VHC. Une autorisation de consulter le dossier médical a été obtenue pour les sujets ayant répondu qu'ils connaissaient leur statut VHC et qui avaient été testés à l'Hôpital Saint-Luc. Les sujets dont le statut positif a été confirmé par la consultation du dossier médical ont été considérés comme VHC positif. Par contre, ceux chez qui cette confirmation n'a pu être obtenue (absence de résultat de test sérologique au dossier) ont été considérés comme de statut inconnu.

La même procédure a été appliquée pour les sujets disant ne pas être porteurs du VHC. Toutefois, pour être considéré comme véritablement de statut VHC négatif, le test sérologique devait avoir été effectué dans les deux mois précédant l'entrée dans l'étude. En effet, la période d'incubation du VHC étant d'environ 60 jours, il aurait été possible de considérer comme VHC négatif des sujets qui étaient en phase de séroconversion. Ceux chez qui le test avait été effectué plus de deux mois avant l'entrée dans l'étude ont été classés comme de statut inconnu. En ce qui concerne les sujets dont le statut VHC négatif a été confirmé par le dossier, leurs séra prélevés lors de la dernière visite (28 semaines) ont été retestés afin d'identifier ceux qui se sont séroconvertis durant l'étude. Seuls ceux dont ce quatrième sérum était négatif pour le

VHC ont été considérés comme VHC négatif. Finalement, les sujets ne connaissant pas leur statut et ceux n'ayant jamais été testés pour le VHC ont été considérés de statut inconnu.

Les séra de la première visite et de la quatrième visite de tous les sujets de statut inconnu ont été testés. Encore une fois, seuls ceux dont les deux séra sont négatifs sont considérés comme VHC négatifs.

Le statut VHC a été déterminé par le test immuno-enzymatique de la compagnie Roche (Cobas Core Anti-HCV EIA®) dont la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 99,6% et de 99,8% ⁽⁷⁷⁾. Dans les cas où le test s'est avéré positif, un test de confirmation a par la suite été fait par deux tests immuno-enzymatiques EIA de la compagnie Abbott (l'un dirigé contre les anti-corps structuraux et l'autre dirigé contre les anti-corps non-structuraux) (jusqu'en décembre 1999) ou par le test qualitatif immuno-enzymatique microparticulaire (MEIA) AXSYM® HCV (version 3.0) de la compagnie Abbott (à partir de janvier 2000) dont les sensibilités sont de 100% et les spécificités de 99,6 à 99,8% ⁽¹⁾. Tous ces tests ont été effectués en juin et juillet 2000 au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Saint-Luc.

6.2.2. Variables concomitantes

6.2.2.1. Dose de vaccin

Les sujets du groupe contrôle et du groupe expérimental 2 (cf. annexe II) reçoivent la dose recommandée pour le vaccin Recombivax HB™, soit de 10 µg (1cc)

en une injection intramusculaire dans le deltoïde. Les sujets des groupes expérimentaux 1 et 3 reçoivent une dose de 40 µg (1cc), en une injection intramusculaire dans le deltoïde.

6.2.2.2. Calendrier de vaccination

Les sujets du groupe contrôle et du groupe expérimental 1 (cf. annexe III) sont vaccinés selon le calendrier recommandé (0, 1 et 6 mois), alors que les sujets des groupes expérimentaux 2 et 3 sont vaccinés selon le calendrier plus court (0, 2 et 4 semaines) suggéré par Bock et coll. ⁽¹⁷⁾.

6.2.2.3. Âge et sexe

L'âge et le sexe des sujets sont considérés comme deux variables à l'étude, puisqu'il a été démontré que le fait d'être un homme ou d'avoir plus de 40 ans peut avoir un impact négatif sur la réponse immunitaire induite par le vaccin contre l'hépatite B ^(22, 23, 26, 57). La variable « sexe » semble toutefois surtout significative lorsque les taux géométriques d'anti-HbsAg sont étudiés et est considérée comme un facteur mineur ⁽⁴⁵⁾ alors que la variable « âge » semble avoir un effet plus important que le sexe lorsque ces deux variables sont incluses dans un modèle de régression ⁽²³⁾. D'autres variables connues pour avoir un tel impact n'ont toutefois pas été analysées dans cette étude, telles que le tabagisme et un indice corporel élevé ; la très grande majorité des toxicomanes sont fumeurs et la mesure de l'indice corporel aurait alourdi le protocole surtout qu'une très petite proportion de toxicomanes est obèse.

6.2.2.4. Drogue consommée

Au moment de l'entrée dans l'étude, chaque sujet doit identifier quelle est sa drogue de choix (cocaïne ou héroïne ou les deux). Trois catégories ont donc été créées pour cette variable. Il faut néanmoins mentionner que cette classification ne tient pas compte de la consommation concomitante d'autres substances, telles l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines. Il est possible que ces substances aient aussi une influence sur la réponse au vaccin, mais le nombre de combinaisons possibles pour l'ensemble des substances aurait compromis les analyses statistiques en créant un très grand nombre de catégories et en diminuant le nombre de sujets dans chacune de ces catégories. Il a donc été choisi de ne conserver que les drogues principales (cocaïne et héroïne) dans les analyses.

6.2.2.5. Anti-Hbc

La présence d'anti-Hbc est déterminée par le test immuno-enzymatique de la compagnie Roche (Cobas Core Anti-HBc EIA®) ⁽⁷⁴⁾. Ce test est effectué à la première et à la quatrième visite. La signification de marqueurs isolés d'anti-Hbc isolés demeure imprécise. McMahon et coll. ⁽⁶⁰⁾ suggèrent qu'ils peuvent provenir de quatre catégories de personnes : celles qui sont dans la période de fenêtre entre la disparition de l'HbsAg et l'apparition des anti-HbsAg, celles qui avaient des anti-HbsAg qui sont disparus avec le temps, celles qui sont des porteurs de l'HbsAg, sans que celui-ci ne soit détectable et finalement celles chez qui le test anti-Hbc est faussement positif. Ils ont démontré que moins de 20% des sujets anti-Hbc positifs et anti-HbsAg négatifs ont une réponse de type anamnétique à une dose de vaccin. Pour cette raison, les sujets ayant un test

positif isolé pour l'anti-Hbc sont considérés comme éligibles. Ces tests sont effectués au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM.

6.2.2.6. Consommation durant l'étude

Cette variable est établie à partir d'un questionnaire administré par l'infirmière à chaque visite (cf. annexe VI). Tel que mentionné précédemment, il est possible que les drogues aient elles-mêmes une action sur le système immunitaire et modifient la réponse au vaccin. Pour être considéré comme ayant consommé durant l'étude, un sujet doit rapporter une histoire de consommation de plus de trois jours par semaine pendant au moins un mois consécutif.

6.2.2.7. Site de recrutement

Malgré le fait que des blocs de randomisation aient été créés pour chacun des sites potentiels de recrutement, cette variable a été étudiée afin de vérifier tout effet possible.

6.2.2.8. Variable de stratification à priori : Utilisation de drogue par injection (UDI vs nonUDI)

Cette variable est documentée lors de la première visite par la question « comment consommez-vous la cocaïne (ou héroïne ou autre) ». Elle n'indique toutefois que le mode de consommation au moment de l'entrée dans l'étude. Il est donc possible que certains sujets qui ne s'injectent plus l'aient fait dans le passé et se déclarent non UDI à la première visite. Il est probable que cette variable soit fortement

corrélée au statut VHC puisqu'il est bien connu que de 50 à 90% des UDIs sont porteurs du VHC ^(27, 37, 40, 92). D'autre part, selon les indicateurs traditionnellement utilisés auprès de cette population (corps policiers, informateurs clés, saisies, autopsies, etc.), la majorité des héroïnomanes utilisent l'injection comme mode de consommation, ce qui n'est pas nécessairement le cas des cocaïnomanes. Toutefois, la stratification UDI-nonUDI lors de la randomisation devrait augmenter les chances de répartir équitablement les consommateurs de cocaïne et d'héroïne dans les quatre groupes.

6.3. Variables d'exclusion

6.3.1. HbsAg

Tel que mentionné dans la section sur la population cible, les sujets dont le test HbsAg est positif lors de la première visite sont retirés de l'étude et considérés comme non-éligibles à posteriori. Le statut HbsAg est mesuré par le test immuno-enzymatique de type sandwich de la compagnie Roche (Cobas Core HbsAg II EIA®) dont la spécificité est de 99,9% ⁽⁷⁵⁾.

6.3.2. Anti-HbsAg

Sont retirés de l'étude et considérés comme non-éligibles à posteriori les sujets dont le test anti-HbsAg est supérieur à 10 UI/L à la première visite. La technique utilisée pour ces tests a été décrite à la section 6.1 de ce chapitre.

7. Taille de l'échantillon

L'hypothèse principale de cette étude est que la proportion de sujets VHC + présentant une réponse immunitaire adéquate au vaccin contre l'hépatite B sera inférieure à celle des sujets qui sont VHC -. En ce qui concerne l'hypothèse secondaire, elle stipule que la proportion de sujets VHC + ayant développé un taux d'anti-HbsAg supérieur à 100 UI/L sera inférieure à celle des sujets VHC -. Étant donnée la population cible, il est postulé que le vaccin produira une immunité chez 80% des sujets VHC -. Ce taux d'immunité est inférieur à ce que Hadler et Margolis ⁽⁴⁵⁾ ont observé chez des adultes en bonne santé (supérieur à 90%).

Wiedmann et coll. ⁽⁹⁹⁾ ont observé un taux de réponse de 69% des sujets ayant une hépatite C chronique et de 91% chez les sujets du groupe contrôle. Si un taux de réponse de 80% est postulé pour les sujets VHC - plutôt que de 90% comme dans la population dite normale, et si le même raisonnement est appliqué, un taux de réponse d'environ 60% est attendu chez les sujets toxicomanes VHC+ (69% - 10%). Considérant cette différence de 20% entre les proportions de sujets « répondeurs » des deux groupes comme étant significative, 164 sujets au total devront avoir été inclus dans l'étude pour tester statistiquement cette hypothèse au seuil de signification de $\alpha = 0,05$ et avec une puissance de test de $(1 - \beta)$ de 0,80 ⁽⁶¹⁾ avec une approche bilatérale. Si une différence plus conservatrice de 15% est jugée significative, le nombre total de sujets devra par compte être de 276.

Ce calcul suppose cependant que la proportion de sujets VHC + dans l'étude est égale à la proportion de sujets VHC -. Comme l'étude comprend des sujets non UDIs,

chez qui la prévalence du VHC est nettement inférieure, il a fallu explorer différents scénarios pour tenir compte de différentes proportions de sujets VHC + possibles. Le calcul des nombres de sujets par catégorie de VHC est présentée à l'annexe VII. Le nombre total de sujets pour une différence significative de 20% (80% - 60%) varie de 168 à 262 pour des proportions de sujets VHC+ qui vont de 0,20 à 0,80. Pour une différence de 15% (80% - 65%), ce nombre varie de 285 à 443. La puissance des résultats obtenus sera vérifiée à posteriori selon les proportions de sujets VHC + et VHC – observées.

Enfin, seule une étude d'efficacité potentielle sera effectuée. En effet, les sujets qui ont été exclus de l'étude n'ont pas été testés pour le VHC pour des considérations budgétaires. Il n'a donc pas été possible de déterminer leur statut VHC et les analyses d'efficacité réelle (« intent to treat ») n'ont pu être faites.

8. Analyses statistiques

8.1. Vérification des hypothèses

L'hypothèse a été testée à partir des résultats des titres d'anti-HbsAg obtenus à la 28^{ème} semaine, à savoir un mois après la fin du calendrier recommandé.

8.2. Comparabilité des deux groupes (VHC + et –)

Pour la variable continue (âge), après vérification de la normalité de la distribution,

un test T de Student a été utilisé au seuil de signification $\alpha = 0,05$. En ce qui concerne les variables dépendantes et les variables concomitantes (voir section 6.3 de ce chapitre), les proportions respectives seront comparées à l'aide du test Chi-carré au seuil de signification $\alpha = 0,05$ ⁽³⁸⁾. La méthode de Bonferroni sera utilisée afin de tenir compte de la multiplicité des tests.

8.3. Vérification des hypothèses

Afin de mesurer l'impact de l'infection au VHC et d'examiner quels sont les facteurs influençant la réponse au vaccin et étant en présence de phénomènes binomiaux, c'est-à-dire qu'un sujet est considéré comme répondeur si son titre d'anti-HbsAg est supérieur à 10 UI/L (ou 100 UI/L), les analyses statistiques reposeront sur des approches développées pour données catégorielles ⁽²⁾.

A cette fin, une régression logistique « pas-à-pas » sera utilisée (seuil de signification $\alpha = 0,05$). La variable indépendante à l'étude (VHC) sera testée en premier lieu, puis les variables « dose » et « calendrier ». Par la suite, les variables connues pour avoir un effet sur l'immunogénicité du vaccin seront testées (« âge » et « sexe »). Finalement, les autres variables concomitantes (« drogues », « anti-Hbc », « consommation durant l'étude », « site de recrutement » et « UDI-nonUDI ») seront testées une par une. La statistique d'Hosmer et Lemeshow sera utilisée pour vérifier la qualité de l'ajustement et la mesure de Cook pour déterminer la présence de données aberrantes (« outliers »).

En dernier lieu, les interactions possibles, et en particulier celles comprenant la

variable indépendante, seront examinées. Les interactions étudiées seront « VHC x âge », « VHC x sexe », « VHC x dose » et « VHC x calendrier ». Dans le cas où une interaction s'avérerait significative, chaque niveau de l'interaction sera examiné. Encore une fois, la correction de Bonferroni sera utilisée si nécessaire pour tenir compte de la multiplicité des tests.

Le logiciel SPSS (10.0.5)TM a été utilisé pour effectuer les analyses statistiques.

Chapitre III. Résultats

1. Généralités

L'étude maîtresse a débuté en janvier 1998 et se poursuit encore actuellement. Elle se terminera lorsqu'un nombre suffisant de sujets (environ 1 000) auront été recrutés, ce qui devrait permettre d'atteindre l'objectif fixé à 400 sujets terminés pour cette étude. Le taux d'attrition attendu de 50-60% peut sembler très surprenant mais est habituel lorsque la population toxicomane est étudiée, en raison d'un style de vie plus instable.

Au début juillet 2000, 789 sujets avaient été recrutés et 139 étaient encore activement enrôlés dans l'étude. 263 sujets ont été exclus pour cause de retard (cf. section 5.1 du chapitre II) ou d'abandon; 116 ont été considérés comme non-éligibles à posteriori. 271 sujets ont terminé l'étude, dont 216 ont pu être retenus pour les fins du présent mémoire. Des 55 sujets non-retenus, 33 n'avaient pas signé le formulaire de consentement autorisant à effectuer des tests sérologiques pour le VHC et pour 11 sujets, les données concernant le statut VHC n'étaient pas encore disponibles. Cinq sujets se sont séroconvertis pour le VHC durant l'étude. Comme l'impact d'une séroconversion VHC aiguë n'a jamais été étudié et comme il n'était pas possible de savoir à quel moment dans l'étude ces sujets se sont séroconvertis, ils

n'ont pas été retenus pour les analyses. Trois sujets se sont séroconvertis pour l'anti-Hbc, ce qui témoigne d'une infection à l'hépatite B durant l'étude. Il aurait donc été illogique d'attribuer leur niveau d'anti-HbsAg à la vaccination et de les considérer comme des répondeurs, alors qu'ils constituent véritablement un échec à la vaccination. Encore une fois, il était impossible de déterminer à quel moment dans l'étude ces sujets se sont positivés pour l'anti-Hbc, seuls les séra de la première et quatrième semaine ayant été testés. Des trois sujets qui se sont séroconvertis, deux ont développé des anti-HbsAg ≥ 100 UI/L et un n'avait pas d'anti-HbsAg détectables. Un suivi est actuellement assuré pour déterminer l'évolution de l'infection chez cet individu. Finalement dans le cas de 3 sujets, les tests anti-Hbc étaient positifs à la première visite et négatifs à la dernière visite, ce qui témoigne vraisemblablement de premiers tests faussement positifs. Les séra de ces sujets devront être re-testés.

Pour information, les caractéristiques des sujets non-retenus dans l'étude, non-éligibles et exclus sont présentées à l'annexe VIII. La puissance des analyses qui seront présentées pour un nombre total de sujets de 216 est de 76,7%, lorsqu'une différence de 20% (80% - 60%) est jugée significative.

Au tout début de l'étude, des erreurs de randomisation sont survenues, qui ont attribué à de nouveaux sujets les allocations de randomisation de sujets exclus. Ces erreurs sont survenues dans le cas de 34 sujets dont le statut VHC était connu. Toutefois, il faut préciser que ces erreurs ne sont pas survenues pour des sujets enrôlés de façon consécutive, puisqu'il s'écoulait un délai de plusieurs semaines entre le moment où un sujet était randomisé, exclu et le moment où son enveloppe d'allocation était remise dans le tirage. Étant donné la variable à l'étude (anti-

HbsAg), il est d'autre part peu probable que ces erreurs aient eu une influence sur une réponse immunologique. Par contre, elles ont pu favoriser un groupe (contrôle, expérimental 1, expérimental 2, expérimental 3) au détriment d'un autre et biaiser les analyses. Des vérifications ont été effectuées a posteriori pour toutes les analyses statistiques en excluant ces 34 sujets et comme les résultats étaient en tous points comparables à ceux obtenus chez l'ensemble des 216 sujets (cf. Annexe IX), mais que la puissance des analyses était diminuée (67%), il a été décidé de conserver les 216 sujets dans l'étude.

Tableau 1. Comparabilité des sujets VHC + et VHC –

	VHC + N = 44 N (%)	VHC – N = 172 N (%)		N = 216 N (%)
Anti-HbsAg > 10 UI/L	25 (56,8)	139 (80,8)	P = 0,001* (**)	164 (75,9)
Anti-HbsAg > 100 UI/L	10 (22,7)	86 (50,0)	P = 0,001* (**)	96 (44,4)
Âge (moyenne ± écart-type)	36,97 (± 8,35)	32,20 (±7,01)	P < 0,001*** (**)	33,18 (±7,52)
Âge (> 40 ans)	18 (40,9)	23 (13,4)	P < 0,001* (**)	41 (19,0)
Hommes	31 (70,5)	113 (65,7)	P = 0,550	144 (66,7)
UDIs	33 (75,0)	34 (19,8)	P < 0,001* (**)	67 (31,0)
Anti-Hbc +	10 (22,7)	3 (1,7)	P < 0,001* (**)	13 (6,0)

Test Chi-carré ($\alpha = 0,05$) sauf pour la variable âge (moyenne)

* significatif; test Chi-carré ($\alpha = 0,05$)

** significatif lorsque la correction de Bonferroni est appliquée

*** significatif; test T de Student ($\alpha = 0,05$)

Tableau 1. Comparabilité des sujets VHC + et VHC - (suite)

	VHC + N = 44 N (%)	VHC - N = 172 N (%)		Tous les sujets N = 216 N (%)
Dose			P = 0,995	
10 µg	21 (47,7)	82 (47,7)		103 (47,7)
40 µg	23 (52,3)	90 (52,3)		113 (52,3)
Calendrier Recommandé			P = 0,139	
Court	15 (34,1)	80 (53,5)		95 (44,0)
	29 (65,9)	92 (53,5)		121 (56,0)
Drogues			P = 0,307	
Cocaïne	24 (54,5)	115 (66,9)		139 (64,4)
Héroïne	15 (34,1)	44 (25,6)		59 (27,3)
Cocaïne + héroïne	5 (11,4)	13 (7,6)		18 (8,3)
Consommation durant l'étude (oui)			P = 0,734	
	21 (47,7)	73 (42,4)		94 (43,5)
Site de recrutement			P = 0,181	
Hôpital Saint-Luc	25 (56,8)	88 (51,2)		113 (52,3)
Centres résidentiels	9 (20,5)	58 (33,7)		67 (31,0)
Autres	10 (22,7)	26 (15,1)		36 (16,7)

Tests Chi-Carré ($\alpha = 0,05$)

Lorsque l'ensemble des sujets est considéré (cf. tableau 1. page précédente), seulement 75,9% développent des taux d'anticorps supérieurs à 10 UI/L et 44,4% des taux supérieurs à 100 UI/L. La proportion de sujets VHC + est de 20%. L'échantillon est constitué d'une majorité d'hommes, un phénomène bien connu lorsque la population de toxicomanes étudiée provient de centres de traitement^(11, 16, 25). Seulement 13 sujets avaient des anti-Hbc positifs sans HbsAg ou anti-HbsAg détectables. La majorité des sujets (64,4%) disait consommer de la cocaïne. Il faut rappeler que trois catégories ont été créées à partir de l'histoire rapportée par les sujets et ne tiennent pas compte de la consommation d'autres substances.

En ce qui concerne les sept sites de recrutement, ils ont dû être regroupés en trois catégories (variable « provenance ») pour les analyses, certains sites n'ayant permis de recruter qu'un très petit nombre de sujets. La première catégorie est constituée des sujets recrutés au service de toxicomanie de l'Hôpital Saint-Luc ; la deuxième, des centres le Portage et l'Équilibre et nommée centres résidentiels. Quant à la troisième catégorie, elle est constituée des sujets recrutés dans des centres de traitement ambulatoire (22), de la cohorte Saint-Luc (9) et de la rue (5). Plus de 50% des sujets ont été recrutés au service de toxicomanie de l'Hôpital Saint-Luc. 43,5% des sujets rapportaient avoir consommé durant l'étude, c'est-à-dire au moins 3 jours par semaine pendant au moins un mois consécutif.

2. Comparabilité des sujets VHC + et VHC –

Le tableau 1. montre les résultats obtenus lorsque les sujets VHC + sont comparés au sujets VHC – pour les variables dépendantes principale et secondaire ainsi que pour toutes les variables concomitantes.

Seulement 56,8% des sujets VHC + développent des anti-HbsAg ≥ 10 UI/L contre 80,8% des sujets VHC –. Une différence semblable est observée lorsque le niveau d'anti-HbsAg ≥ 100 est examiné (22,7% contre 50%). Par contre, le groupe VHC + est plus âgé et comprend une proportion plus élevée de sujets de plus de 40 ans. Or l'âge est connu pour engendrer une moins bonne réponse au vaccin ^(22, 23, 43, 45, 57) ; il peut aussi être associé indirectement au statut VHC puisqu'il est un marqueur de la durée d'usage de drogues, facteur de risque important de l'infection au VHC ^(27, 92). La possibilité d'un effet de confusion (« confounding ») entre l'âge et le VHC sera discutée au chapitre suivant.

Une proportion plus élevée de sujets VHC + avait des marqueurs anti-Hbc isolés au moment de l'entrée. Il faut toutefois tenir compte du très petit nombre de sujets anti-Hbc + dans les deux groupes.

Les deux groupes étaient comparables pour toutes les autres variables étudiées, soit le sexe, la dose de vaccin reçu, le calendrier de vaccination, le type de drogues consommées, la consommation durant l'étude, et la provenance des sujets.

Tableau 2. Comparabilité des sujets VHC – et VHC + : répartition selon les programmes de vaccination

a. anti-HbsAg \geq 10UI/L (N répondeurs / N alloués; %)

	VHC –			VHC +		
	10 μ g	40 μ g		10 μ g	40 μ g	
Cal. court*	28/46	41/46	69/92	2/11	13/18	15/29
	60,9%	89,1%	75,0%	18,2%	72,2%	51,7%
Cal. long**	27/36	43/44	70/80	6/10	4/5	10/15
	75,0%	97,7%	87,5%	60,0%	80,0%	66,7%
	55/82	84/90		8/21	17/23	
	67,1%	93,3%		38,1%	73,9%	

b. anti-HbsAg \geq 100UI/L

	VHC –			VHC +		
	10 μ g	40 μ g		10 μ g	40 μ g	
Cal. court*	4/46	23/46	27/92	1/11	2/18	3/29
	8,7%	50,0%	29,3%	9,2%	11,1%	10,3%
Cal. long**	19/36	40/44	59/80	4/10	3/5	7/15
	52,8%	90,9%	73,7%	40,0%	60,0%	46,7%
	23/82	63/90		5/21	5/23	
	28,0%	70,0%		23,8%	21,7%	

Le tableau 2. de la page précédente donne les résultats selon la répartition dans les 4 programmes de vaccination. Pour les sujets VHC -, lorsqu'un niveau de réponse de 10UI/L est retenu, le calendrier court semble démontrer une bonne efficacité lorsque jumelé à la dose de 40 μ g (89,1% de répondeurs); cette efficacité diminue lorsque ce calendrier est utilisé avec la dose recommandée de 10 μ g (60,9%). Quant au calendrier long, lorsque jumelé à une dose de 40 μ g, il semble le plus efficace (97,7%); cette efficacité diminue lorsqu'utilisé avec la dose de 10 μ g (75,0%). Pour les sujets VHC+, les résultats indiquent une efficacité diminuée pour tous les calendriers, lorsque comparés aux sujets VHC-; le calendrier court jumelé à la dose de 10 μ g présente une efficacité de 18,2% alors que son efficacité, lorsque jumelé à la dose de 40 μ g, est de 72,2%. A nouveau, le calendrier long jumelé à la dose de 40 μ g semble être le plus efficace (80,0% vs 60,0% si jumelé à 10 μ g).

Les résultats pour la variable anti-HbsAg \geq 100 UI/L sont nettement inférieurs dans tous les programmes. Seul le programme long jumelé à une dose de 40 μ g semble conserver une efficacité de 90%.

Le nombre total de sujets étant très petit, il n'est pas possible, à ce stade-ci, d'évaluer le degré de signification de ces différences avec une puissance satisfaisante. Le nombre de sujets VHC+ est nettement insuffisant pour permettre une analyse plus approfondie. Seule l'étude maîtresse permettra de faire les analyses statistiques nécessaires afin de déterminer l'efficacité comparée de ces 4 programmes de vaccination.

3. Vérification de l'hypothèse

Des modèles de régression logistique ont été construits afin de vérifier l'hypothèse que l'infection au VHC a un impact négatif sur la réponse au vaccin contre l'hépatite B. Ces modèles ont été construits de la façon décrite à la section 8.3 du chapitre précédent.

Afin de faciliter la compréhension des résultats qui seront présentés plus bas, il faut rappeler la définition et le calcul du ratio de cotes. Le ratio de cotes se définit comme une mesure de la force d'une association entre 2 variables et est une estimation du risque relatif, ce dernier étant réservé aux études de cohorte. Il se calcule de la façon suivante :

En supposant un tableau 2 x 2 où 2 variables sont considérées, par exemple VHC et anti-HbsAg \geq 10UI/L,

		Anti-HbsAg				Anti-HbsAg*	
		+	-			+	-
VHC	+	P11	P12	VHC	+	0,568	0,432
	-	P21	P22		-	0,808	0,192

P11 = proportion de sujets VHC+/anti-HbsAg+

P21 = proportion de sujets VHC-/anti-HbsAg+

• cf tableau 1

P12 = proportion de sujets VHC+/anti-HbsAg-

P22 = proportion de sujets VHC-/anti-HbsAg-

le ratio de cotes est calculé en établissant le rapport des cellules (P11/P12) / (P21/P22). Dans le cas de l'effet du VHC sur la variable anti-HbsAg \geq 10UI/L, le ratio de cotes sera donc de $(0,568/0,432) / (0,808/0,192) = 0,312$.

La variable UDI n'a pas été incluse dans ces modèles étant donné son association avec la variable indépendante VHC.

(Le mot « risque » sera utilisé dans son sens statistique et peut peut-être porter à confusion. En effet un ratio de cotes inférieur à 1 implique un effet négatif sur la variable dépendante, alors qu'un ratio de cotes supérieur à 1 implique un effet positif. Dans ce cas, la langue française voudrait que l'on parle de « chance » plutôt que de « risque », ce dernier comportant un élément de dangerosité et une connotation négative.)

Tableau 3. Ratios de cotes individuels et ajustés : Anti-HbsAg >10

	Ratios de cotes individuels	(IC _{95%})	P	Ratios de cotes ajustés (**)	(IC _{95%})	P
VHC (+)	0,312	(0,154-0,634)	P=0,001*	0,328	(0,135-0,797)	P=0,014*
Dose(40µg)	5,344	(2,607-10,954)	P<0,001*	7,188	(3,139-16,460)	P<0,001*
Calendrier (court)	0,426	(0,217-0,835)	P=0,013*	-----	-----	
Âge	0,896	(0,854-0,941)	P<0,001*	0,898	(0,847-0,953)	P<0,001*
Sexe (H)	0,593	(0,293-1,200)	P=0,146	-----	-----	
Drogues :						
Cocaïne	3,088	(1,134-8,408)	P=0,027*	4,444	(1,212-16,298)	P=0,024*
Héroïne	5,554	(1,732-17,805)	P=0,004*	9,922	(2,230-44,1422)	P=0,003*

* significatif au seuil $\alpha = 0,05$

** statistique d'Hosmer & Lemeshow : 0,498

Tableau 3. Ratios de cotes individuels et ajustés : Anti-HbsAg >10 (suite)

	Ratios de cotes individuels	(IC _{95%})	Ratios de cotes ajustés (**)	(IC _{95%})
Anti-Hbc +	0,342	(0,109-1,068)	-----	-----
			P=0,065	
Consommation Durant l'étude (oui)	0,793	(0,424-1,483)	-----	-----
			P=0,468	
UDI	0,516	(0,270-0,986)	-----	-----
			P=0,045*	
Site de recrutement				
Hôpital Saint-Luc	1,472	(0,640-3,388)	-----	-----
			P=0,609	
Centres résidentiels	1,525	(0,612-3,799)	-----	-----
			P=0,363	
			P=0,365	

*significatif au seuil $\alpha = 0,05$

**statistique d'Hosmer & Lemeshow : 0,498

- si la variable « calendrier » est incluse dans le modèle :

Ratio de cotes = 0,458 IC_{95%} (0,204 – 1,026)
p = 0,058

- si la variable « sexe » est incluse dans le modèle :

Ratio de cotes = 0,927 IC_{95%} (0,410 – 2,096)
p = 0,856

3.1. Anti-HbsAg \geq 10 UI/L

3.1.1. Ratio de cotes individuels : Effet négatif

Tel qu'indiqué au tableau 3., le fait d'être porteur de l'infection au VHC a un impact négatif sur la réponse au vaccin lorsqu'on considère qu'un sujet est répondeur si son titre d'anti-HbsAg est égal ou supérieur à 10 UI/L. Le ratio de cotes individuel calculé signifie qu'un individu VHC + a un risque de 0,312 de développer des anti-HbsAg \geq 10 UI/L lorsque comparé à un individu VHC -. A l'inverse, un individu VHC - a un risque (chance) de 3.33 (1/0,3) de développer des anti-HbsAg \geq 10 lorsque comparé à un individu VHC +. Il n'est pas surprenant que la variable UDI ait un effet similaire étant donné son association avec la variable VHC.

Quant à la variable âge, le résultat observé signifie que le risque de répondre au vaccin diminue d'un facteur de 0,896 pour chaque année d'âge ajoutée.

Le même raisonnement s'applique pour les variables calendrier (RC 0,426), anti-Hbc (0,342), sexe (RC 0,593) et consommation durant l'étude (RC 0,793). Toutefois, seule la variable calendrier est significative, ce qui indique qu'un individu qui est vacciné selon le calendrier court a un risque de 0,4 de développer des anti-HbsAg \geq 10 lorsque comparé à un individu qui reçoit le calendrier long; un individu vacciné selon le calendrier long a un risque (chance) de 2,5 de développer dans anti-HbsAg \geq 10 lorsque comparé à un sujet qui reçoit le calendrier court.

3.1.2. Ratio de cotes individuels : Effet positif

A l'inverse, la variable dose a un impact positif sur la réponse immunitaire. Une dose de 40 μ g est associée à un risque (chance) de 5,344 de produire des anti-HbsAg positifs lorsque comparée à la dose de 10 μ g.

En ce qui concerne la variable drogues, il peut sembler paradoxal que le fait de consommer de la cocaïne ait un effet positif (RC 3,088). Il faut mentionner ici que les sous-catégorie « cocaïne » et « héroïne » sont comparées à la sous-catégorie « cocaïne + héroïne ». Un consommateur de cocaïne a un risque (chance) de 3 de répondre au vaccin lorsque comparé à un consommateur de cocaïne et d'héroïne. Un consommateur d'héroïne a un risque (chance) de 5,554 de répondre au vaccin lorsque comparé à un consommateur de cocaïne et d'héroïne. Ces résultats sont cependant peu robustes étant donné le petit nombre de sujets dans la catégorie cocaïne et d'héroïne (n = 18). La même remarque que précédemment sur la présence d'autres substances (alcool, cannabis, benzodiazépines, etc.) s'impose.

La variable provenance n'a pas d'effet (p = 0,609) étant donné des ratios de cotes près de la valeur 1, pour les sous-catégories « Hôpital Saint-Luc » et « centres résidentiels » lorsque comparées à la sous-catégories « autres ». De toute façon, cette variable n'atteint pas le seuil de signification.

3.1.3. Ratio de cotes ajustés

Le modèle complet qui a été obtenu selon la technique décrite précédemment a retenu les variables qui avaient un impact individuel significatif, qu'il soit positif ou non ; seule la variable calendrier n'a pas été retenue par le modèle. Les variables dont l'effet individuel n'était pas significatif n'ont pas été retenues par le modèle. Quant à la variable UDI, elle n'a pas été incluse dans le modèle pour la raison citée précédemment. La mesure de la distance de Cook a confirmé l'absence de données aberrantes et la statistique d'Hosmer & Lemeshow (0,498) confirme la qualité de l'ajustement.

Encore une fois, la variable VHC + a le même impact négatif sur la réponse au vaccin (RC 0,328) lorsque l'effet de la dose, de l'âge et du type de drogue sont contrôlés. La variable âge conserve aussi le même effet (RC 0,898), lorsque les variables VHC, dose et type de drogues sont contrôlés, avec un RC ajusté identique au RC individuel (0,896). Le fait que les ratios de cotes individuel et ajusté de cette variable soit identique sera discuté au chapitre suivant.

Quant à la variable dose (40 μ g), elle est associée à un risque (chance) de 7,1 fois de développer des anti-HbsAg ≥ 10 UI/L lorsque l'effet des autres variables retenues dans le modèle est contrôlé, comparé à la dose de 10 μ g. Le fait que le ratio de cotes soit plus élevé dans le modèle que dans l'analyse individuelle (7,188 vs 5,344) peut témoigner du fait que cet effet est encore plus prononcé en présence des autres variables comparé à son effet isolé.

En dernier lieu, la même prudence que mentionnée ci-haut prévaut dans l'interprétation de l'effet des sous-catégories « cocaïne » et « héroïne », qui est

similaire à leur effet individuel quoique les valeurs des ratios de cotes individuels soient un peu plus élevées (cocaïne : 4,444 vs 3,088 ; héroïne : 9,922 vs 5,554).

Quatre interactions ont été testées pour inclusion dans le modèle, soit « VHC et dose » ($p = 0,579$), « VHC et calendrier » ($p = 0,738$), « VHC et âge » ($p = 0,831$) et finalement « VHC et sexe » ($p = 0,229$). Aucune de ces interactions n'a franchi le seuil de signification de 0,05 et par conséquent, aucune n'a été retenue. Les ratios de cotes des variables sexe et calendrier sont présentés à la fin du tableau, étant donné leur intérêt théorique. L'exclusion de la variable calendrier, qui avait un effet négatif significatif lorsque testée individuellement, sera discutée au chapitre suivant.

3.2. Anti-HbsAg \geq 100 UI/L

Le tableau 4. présente les résultats obtenus lorsque la variable dépendante est le niveau d'anti-HbsAg \geq 100 UI/L.

Tableau 4. Ratios de cotes individuels et ajustés : Anti-HbsAg >100

	Ratio de cotes individuels	(IC 95%)		Ratio de cotes ajustés (***)	(IC 95%)	
VHC (+)	0,294	(0,137-0,633)	P=0,002*	0,790	(0,194-3,216)	**
				0,086	(0,018-0,405)	**
Dose(40µg)	4,048	(2,278-7,191)	P<0,001*	1,449	(0,233-9,007)	**
				13,242	(5,290-33,147)	**
Calendrier (court)	0,145	(0,079-0,264)	P<0,001*	0,081	(0,035-0,190)	P<0,001*
Âge	0,916	(0,879-0,954)	P<0,001*	0,942	(0,892-0,995)	P=0,031*
Sexe (H)	0,467	(0,263-0,830)	P=0,009*	0,353	(0,159-0,784)	P=0,011*
Drogues :						
Cocaïne	2,506	(0,785-8,004)	P=0,121*	2,457	(0,553-10,916)	P=0,237
Héroïne	4,760	(1,398-16,209)	P=0,013*	6,837	(1,396-33,491)	P=0,018*

* significatif au seuil $\alpha = 0,05$

** interaction significative p = 0,30

*** statistique d'Hosmer & Lemeshow : 0,877

Tableau 4. Ratios de cotes individuels et ajustés : Anti-HbsAg >100 (suite)

	Ratio de cotes individuels	(IC _{95%})	Ratio de cotes ajustés (***)	(IC _{95%})
Anti-Hbc+	0,536	(0,160-1,798)	-----	-----
				P=0,313
Consommation Durant l'étude (oui)	0,960	(0,558-1,652)	-----	-----
				P=0,882
UDI	0,654	(0,362-1,180)	-----	-----
				P=0,158
Provenance				P=0,684
Hôpital Saint-Luc	1,388	(0,646-2,984)	-----	-----
				P=0,401
Centres résidentiels	1,199	(0,525-2,740)		P=0,666

*significatif au seuil $\alpha = 0,05$

***statistique d'Hosmer & Lemeshow : 0,877

3.2.1. Ratios de cotes individuels : Effet négatif

Ces analyses individuelles montrent sensiblement les mêmes effets des variables que les précédentes, avec des ratios de cotes légèrement inférieurs, sauf pour la variable anti-Hbc qui a un ratio plus élevé ($RC_{\text{ajusté}} 0,536$ vs $RC_{\text{indiv.}} 0,342$) mais qui n'est de toute façon pas significative. La diminution des ratios de cotes n'est pas surprenante étant donné une exigence plus élevée quant à la réponse immunitaire.

Le fait d'être VHC + est associé à un risque de 0,294 (vs $RC_{\text{indiv.}} 0,312$) de développer des anti-HbsAG ≥ 100 UI/L. Quant à la variable âge, elle conserve un ratio de cotes presque identique à celui des analyses précédentes (0,916 vs 0,896).

Seul l'effet de la variable sexe, qui n'atteignait pas le niveau de signification requis pour la variable dépendante ≥ 10 devient cependant significative pour une réponse immunitaire plus sévère ($RC 0,467$ vs 0,593). Le fait d'être un homme comporte un risque de 0,467 de développer des anti-HbsAg ≥ 100 comparé au fait d'être une femme ; une autre façon d'interpréter ce ratio serait de dire qu'une femme a un risque (chance) de 2 de développer des anti-HbsAg ≥ 100 comparée à un homme, lorsque la variable sexe est considérée isolément.

La variable calendrier voit son ratio de cotes (0,145) devenir significatif dans cette analyse univariée. Le fait d'être vacciné dans un calendrier court correspond à un risque de 0,145 de développer des anti-HbsAg ≥ 100 UI/L lorsque ce facteur est considéré seul. Quant aux variables anti-Hbc et consommation durant l'étude, leurs ratios de cotes vont dans le même sens que décrit précédemment et n'atteignent pas le seuil de signification.

3.2.1. Ratios de cotes : Effet positif

Les variables dose (40 μ g) et drogues conservent leur effet positif sur la réponse au vaccin à plus de 100 UI/L, à un niveau significatif. Le fait d'avoir reçu la dose de 40 μ g est associé à une chance 4,048 supérieure d'obtenir cette réponse ; le fait d'être cocaïnomanie comporte une chance de 2,5 lorsque comparé au fait de consommer de la cocaïne + de l'héroïne, et celui d'être héroïnomanie comporte une chance 4,76 lorsque comparé au fait de consommer les 2 drogues. Encore une fois, ces résultats sont peu robustes étant donné le nombre de sujets dans la catégorie cocaïne héroïne. Tout comme pour les variables à effet négatif, les ratios de cotes sont légèrement diminués par rapport à ceux obtenus lors des analyses pour la variable dépendante ≥ 10 UI/L. La variable provenance n'atteint pas le seuil de signification et les ratios de cotes très près de la valeur « 1 » démontrent son peu d'impact.

3.2.2. Ratios de cotes ajustés

Ce modèle a été élaboré exactement de la façon déjà décrite. Toutefois, étant en présence d'une interaction significative entre les variables dose et VHC, chaque niveau de l'interaction a du être analysé. Comme les mêmes quatre interactions ont été testées (« VHC x âge », « VHC x sexe », « VHC x dose » et VHC x calendrier), on pourrait considérer que cette interaction n'est pas significative si la correction de Bonferroni est appliquée ; le seuil de signification devient alors de 0,0125 ; or l'interaction « dose et VHC » n'est significative qu'au seuil de 0,030. Tenant compte de son intérêt clinique, elle a tout de même été incluse. Pour fins de comparaison, les

résultats de la régression sans l'interaction sont présentées au tableau 5. à la fin du chapitre. L'interaction « VHC x sexe » se situe légèrement au-dessus du seuil de signification non-corrigé de 0,05 et n'est pas présentée ici.

La statistique d'Hosmer & Lemeshow (0,877) témoigne toujours de la qualité de l'ajustement et à nouveau, la mesure de la distance de Cook n'a détecté aucune donnée aberrante.

L'examen de l'interaction « VHC x dose » démontre que la dose de 40 μ g conserve un impact positif sur la production d'anti-HbsAg; cependant, cet impact est beaucoup moins prononcé dans le groupe des sujets VHC+ que dans celui des VHC – (RC 1,449 vs 13,242). L'intervalle de confiance du ratio de cotes dose_{40 μ g} obtenu pour le groupe VHC+ témoigne d'ailleurs de l'absence de signification de l'effet dans ce groupe, puisqu'il inclut la valeur « 1 ». Quant à la variable VHC, elle maintient un impact négatif, sans toutefois atteindre le seuil de signification, tant pour les sujets ayant reçu la dose de 10 μ g que pour ceux ayant reçu 40 μ g. La signification de cette interaction sera discutée au chapitre suivant.

Les variables calendrier et sexe sont cette fois-ci retenues dans le modèle. Ainsi, le fait d'avoir été vacciné dans un calendrier court comporte un risque de 0,081 lorsque comparé au fait d'avoir été vacciné selon le calendrier recommandé et lorsque l'effet des autres variables et de l'interaction sont maintenus constants. Ce résultat sera discuté au chapitre suivant. Quant à la variable sexe, le fait d'être un homme représente un risque de 0,353 d'entraîner une production d'anti-HbsAg \geq 100 UI/L

lorsque comparé au fait d'être une femme et lorsque l'effet des autres variables et de l'interaction sont contrôlés.

Les variables âge (RC 0,942) et drogues (RC 2,457 pour la cocaïne et RC 6,837 pour l'héroïne) présentent des effets similaires à ceux décrits pour les analyses précédentes. Tel qu'on s'y attend, les variables anti-Hbc, consommation, et provenance n'ont pas été retenues par le modèle.

Tableau 5. Ratios de cotes individuels et ajustés : Anti-HbsAg >100

	Ratio de cotes individuels	(IC _{95%})	Ratio de cotes ajustés (***)	(IC _{95%})	
VHC (+)	0,294	(0,137-0,633)	0,240	(0,087-0,661)	P=0,006*
Dose(40µg)	4,048	(2,278-7,191)	9,231	(4,007-21,269)	P<0,001*
Calendrier (court)	0,145	(0,079-0,264)	0,081	(0,035-0,190)	P<0,001*
Âge	0,916	(0,879-0,954)	0,942	(0,892-0,995)	P=0,031*
Sexe (H)	0,467	(0,263-0,830)	0,353	(0,159-0,784)	P=0,011*
Drogues :					
Cocaïne	2,506	(0,785-8,004)	2,457	(0,553-10,916)	P=0,021* P=0,237
Héroïne	4,760	(1,398-16,209)	6,837	(1,396-33,491)	P=0,013* P=0,018*

*significatif au seuil $\alpha = 0,05$

** interaction significative p = 0,30

*** statistique d'Hosmer & Lemeshow : 0,661

Chapitre IV. Discussion

Les résultats présentés précédemment démontrent clairement l'importance de l'effet négatif du VHC sur la réponse au vaccin. Qu'il soit pris isolément ou concomitamment à d'autres facteurs, le VHC réduit de façon significative la production d'anti-HbsAg dans cette population : un toxicomane porteur du VHC a trois fois moins de chance de répondre efficacement à la vaccination qu'un toxicomane qui n'en est pas porteur. Des facteurs biologiques reliés au VHC sont peut-être en jeu (degré d'activité de l'infection, typage HLA, génotype de VHC, etc.). Wiedman et coll.⁽⁹⁹⁾ n'ont toutefois pas trouvé de différences entre les VHC + répondeurs et non-répondeurs quant à ces facteurs et l'étude présentée ne s'y est pas adressée.

Il se pourrait que le groupe de sujets VHC + comprenne un nombre plus élevé de sujets qui sont porteurs du VIH, ces deux virus partageant des facteurs de risque dans la population toxicomane ⁽³⁹⁾. Dans l'étude de Van Ameijden et coll. ⁽⁹⁴⁾, 38% des sujets VHC + étaient aussi porteurs du VIH, contre 19% des sujets VHC - . Dans une étude de cohorte d'UDIs, Thomas et coll. ⁽⁹²⁾ ont observé que 93,4% des sujets porteurs du VIH étaient aussi porteurs du VHC, alors que 86,7% des sujets VIH- l'étaient . Dans cette étude, la prévalence du VHC était de 88,7%. La plupart des participants de notre étude provenait de centres de traitement et la plupart avaient déjà été testés pour le VIH. Les sujets porteurs du VIH n'ont pas été inclus dans

les analyses, mais ceci n'exclut pas que certains sujets aient été infectés par ce virus sans qu'ils ne le sachent. L'action combinée des 2 virus sur la réponse immunitaire au vaccin contre l'hépatite B n'a jamais été étudiée. L'effet additif de ces deux virus sur la réponse au vaccin ne peut donc pas être exclu. Un dépistage VIH aurait sans doute permis d'identifier certains de ces sujets. Toutefois, il dépassait le cadre de la présente étude.

Même si l'échantillon de sujets VHC + était plus âgé, l'impact du VHC demeure présent de façon indépendante. En effet, le facteur « âge » aurait pu avoir un effet de confusion étant donné sa relation tant avec la réponse au vaccin ^(22, 23, 45) qu'avec la variable indépendante principale, le VHC, par sa corrélation avec la durée d'injection ^(27, 92). Or les analyses effectuées, et en particulier le fait que le ratio de cotes ajusté est identique au ratio de cotes individuel permettent de conclure qu'il n'y a pas eu d'effet de confusion de cette variable. Le ratio de cotes inférieur à « 1 » et qui se maintient dans tous les modèles signale l'effet négatif de l'accroissement de l'âge sur la réponse immunitaire au vaccin contre l'hépatite B, qui était déjà connu. Ceci renforce la pertinence d'une intervention universelle précoce, avant l'exposition à d'autres facteurs pouvant influencer négativement la réponse au vaccin.

Tel que démontré par les analyses de l'interaction « VHC x Dose » des modèles de régression logistique obtenus, même une dose plus forte de vaccin n'est pas aussi efficace lorsqu'administrée à des sujets porteurs du VHC pour un niveau anti-HbsAg supérieur à 100. Par contre, cette interaction ne semble pas avoir d'effet lorsque des niveaux moins stricts d'anti-HbsAg sont requis.

Finalement, le fait que seulement 20% des sujets inclus dans cette étude ait été

porteurs du VHC doit être considéré dans le contexte où les nonUDIs constituaient la majorité de l'échantillon (79%) et il ne représente évidemment pas la prévalence réelle de cette infection. Quant au fait que 75% des sujets VHC + soient des UDIs, comparé à 19,8% des VHC -, il n'a rien de surprenant étant donné que l'usage de drogues par injection est le facteur de risque principal pour l'infection au VHC dans les pays occidentaux ^(4, 5, 6, 7, 40).

Le fait que seulement 75% de l'ensemble des toxicomanes vaccinés dans cette étude aient répondu à la vaccination constitue en soi un résultat troublant. Ce taux de réponse est nettement inférieur au taux de 90% observé dans la population générale ⁽⁴⁵⁾. Considérant qu'il représente un taux d'efficacité potentielle et jumelé au fait que les toxicomanes ont probablement plus de difficulté à compléter une vaccination qui s'étend sur une période de six mois, il faut s'attendre à ce qu'il soit encore plus bas dans des conditions cliniques réelles. Les raisons de cette pauvre réponse peuvent être d'ordres différents et concomitants: la présence d'autres infections, en particulier le VHC et le VIH, le degré d'activité de ces infections, un état de santé précaire, et l'effet spécifique des substances consommées pourraient intervenir.

Certains auteurs croient qu'une réponse initiale de 100 UI/L ou plus est nécessaire pour assurer une protection à long terme ^(45, 67, 98), puisque les taux d'anti-HbsAg décroissent avec le temps. Si cette hypothèse est vraie, les résultats obtenus dans l'étude présentée ici sont encore plus alarmants. A peine 44,4% des toxicomanes étudiés ont atteint ce seuil plus conservateur, dont seulement 22,7% des sujets VHC +. Ce niveau d'anti-HbsAg n'est toutefois généralement pas utilisé pour mesurer

l'efficacité du vaccin contre l'hépatite B. D'autre part, sa pertinence clinique reste aussi à préciser ; en raison d'une réponse anamnétique, il est possible que les sujets qui ont développé une séroconversion initiale comprise entre 10 et 100 UI/L soient bien protégés et soient donc moins à risque de développer une hépatite clinique et les complications qui y sont associées, s'ils sont à nouveau exposés au virus

Sous un angle plus positif, on pourrait considérer que 75% des toxicomanes vaccinés seront protégés, réduisant ainsi la possibilité de développer une hépatite clinique et de devenir porteur du virus, réduisant ainsi le risque de contagion. Comme les usagers de drogues constituent un réservoir important du VHB, la vaccination de cette population constitue une importante intervention de santé publique pour prévenir la transmission de cette infection dans la population générale

Les programmes de vaccination universelle, comme celui récemment développé au Québec, pourraient avoir un bénéfice additionnel à celui pour lequel ils ont été conçus, soit de rejoindre les individus avant qu'ils ne deviennent usagers de drogues et ne développent les complications médicales associées à la toxicomanie.

L'effet de la dose de 40 μ g, entraîne une chance sept fois plus grande de développer des anti-HbsAg ≥ 10 UI/L lorsque comparé à l'effet de la dose recommandée de 10 μ g et lorsque l'effet des autres facteurs est contrôlé. Comme le critère de 10 UI/L est généralement utilisé pour évaluer la réponse au vaccin, l'effet de cette dose plus forte pourrait présenter un avantage intéressant dans la population toxicomane. Toutefois cet effet est contré par la présence du VHC pour des niveaux supérieurs d'anti-HbsAg, tel que discuté précédemment. Les résultats qui découleront

de l'étude maîtresse encore en cours permettront de vérifier l'efficacité comparée de la dose de 10 μ g et de celle de 40 μ g.

Plusieurs auteurs ont étudié l'efficacité de calendriers courts de vaccination chez des sujets sains ^(17, 46, 49, 62, 63). Leurs résultats démontrent des taux d'efficacité variant de 70% à 100%. Dans cette étude, les taux associés au calendrier court varient de 51,7% (VHC -) à 75% (VHC +) pour des niveaux d'anti-HbsAg de 10UI/L, ce qui semble encore une fois indiquer une réponse au vaccin diminuée chez les toxicomanes. Le calendrier court, qui avait un effet négatif sur la réponse au vaccin (≥ 10 UI/L) lorsqu'examiné de façon isolée, perd cet effet lorsque d'autres variables sont considérées simultanément. Comme la dose est la seule variable qui, sur un plan logique, pourrait avoir un effet bénéfique, il se peut que l'impact négatif du calendrier court soit contrebalancé par le fait d'administrer une dose plus forte. Par contre, le calendrier court comporte un avantage certain sur le plan clinique. Il est évident que les chances de compléter la vaccination sont plus grandes si les trois doses requises sont administrées sur une période de un mois plutôt que de six mois.

L'impact du calendrier court prend de l'importance dans le modèle où la réponse immunitaire étudiée est plus exigeante. Les mêmes considérations que précédemment doivent être appliquées, étant donné que le seuil de 100 UI/L n'est généralement pas utilisé en clinique pour déterminer l'efficacité de la réponse au vaccin. Encore une fois, l'étude maîtresse permettra de préciser l'avantage ou l'inconvénient réel de ce calendrier.

L'effet du sexe sur la réponse au vaccin a déjà été bien étudié^(23, 30, 41), et est généralement considéré comme un facteur mineur⁽⁴⁵⁾. Dans cette étude, et malgré un effet négatif démontré par un ratio de cotes individuel de 0,59, le facteur sexe n'a pas été retenu dans le modèle complet construit pour une réponse au vaccin de plus de 10 UI/L. Toutefois, il devient plus important dans le modèle où le niveau d'anti-HbsAg supérieur à 100 UI/L est examiné. Ceci reflète peut-être le phénomène déjà noté que le fait d'être un homme semble surtout avoir un effet sur les taux géométriques d'anti-HbsAg qui sont légèrement inférieurs à ceux observés chez les femmes⁽²³⁾. Si elle se maintient après l'inclusion de sujets additionnels, la présence d'une interaction entre le VHC et le sexe, qui n'a pas été retenue ici ($p > 0,05$), pourra probablement être analysée plus adéquatement.

Il peut sembler paradoxal que les drogues aient un impact positif sur la production d'anti-HbsAg. Il faut toutefois rappeler que cette étude ne comportait que des sujets consommateurs de drogues qui dans leur ensemble ont répondu à 75% au vaccin; seule une étude comprenant un groupe de sujets non-consommateurs permettrait de conclure sur l'effet intrinsèque de consommer ou non des drogues quant à la réponse au vaccin. Il ne faut évidemment donc pas conclure que la consommation de drogues constitue en soi un facteur positif. La robustesse des résultats est aussi douteuse étant donné le petit nombre de sujets dans la catégorie cocaïne + héroïne.

D'autre part, cette variable comprend trois catégories, « cocaïne », « héroïne » et « cocaïne + héroïne ». Cette dernière constitue la catégorie à laquelle les deux

autres sont comparées et les résultats doivent être interprétés en tenant compte de ce fait. Ainsi, le fait de consommer seulement de la cocaïne a un impact « positif » (RC de 3,088) lorsqu'il est comparé au fait de consommer de la cocaïne et de l'héroïne. Cet effet soi-disant positif perd toutefois sa signification statistique dans le modèle où la réponse d'anti-HbsAg ≥ 100 UI/L est étudiée. De la même façon, le fait de consommer de l'héroïne a un effet positif (RC de 5,554) lorsque comparé au fait de consommer de l'héroïne et de la cocaïne, effet qui persiste lorsqu'une réponse plus exigeante est analysée (≥ 100 UI/L). L'impact positif plus grand de la consommation d'héroïne que celui de la consommation de cocaïne pourrait refléter une différence d'effet de ces deux drogues sur la réponse immunitaire. Il est aussi connu que la cocaïne comporte un risque plus grand d'acquisition du VIH dans la population toxicomane UDI de Montréal ⁽²¹⁾ et pour le VHC ^(39, 40). Si le type de drogues est associé indépendamment au fait d'être porteur du VHC et au fait de répondre au vaccin, un effet de confusion aurait pu intervenir. Toutefois, la stabilité des ratios de cotes individuels et ajustés pour les sous-catégories de la variable drogues ne permet pas de conclure à un effet de confusion.

Il n'a malheureusement pas été possible d'inclure la consommation d'autres substances dans cette étude. Or, l'impact de la consommation d'alcool sur l'évolution de l'infection au virus de l'hépatite C est bien connu et néfaste ^(33, 68) et est aussi associée à une moins bonne réponse au vaccin ⁽⁶⁵⁾. D'autre part, rien ne permet d'exclure un effet négatif d'autres substances, telles le cannabis et les hallucinogènes, sur la réponse immunitaire. La validité réelle des résultats obtenus pour la variable « drogues » est donc discutable d'autant plus que le nombre de sujets dans la

catégorie cocaïne = héroïne est très petit.

Le fait de consommer des substances durant la vaccination ne semble pas avoir d'effet sur la réponse immunitaire. Il est rassurant de constater que la consommation active de substances psychotropes ne semble pas avoir d'influence sur la réponse au vaccin, étant donné qu'il serait été illusoire d'exiger un arrêt complet de la consommation pour vacciner cette population qui est justement à risque d'acquérir l'infection lorsqu'elle fait activement usage de drogues.

La fiabilité de cette variable est toutefois sujette à caution. Il se peut que certains sujets n'aient pas admis avoir consommé des drogues, surtout s'ils étaient recrutés d'un centre de traitement résidentiel et même si le questionnaire était administré de façon confidentielle. En effet, la consommation de substances peut entraîner des sanctions lorsqu'une personne est en traitement dans un centre résidentiel. Ainsi, certains sujets ont pu affirmer qu'ils n'avaient pas consommé afin d'éviter ces sanctions. Même si le questionnaire a été administré de façon confidentielle, la véracité des informations ne peut être garantie et la prudence s'impose quant à l'interprétation de ces résultats. L'usage de tests de dépistage pour confirmer la présence de drogues aurait été tant invasif que coûteux. De plus, les résultats de ces tests sont toujours sujets à beaucoup de prudence lorsque vient le temps de les interpréter ; le moment où ils ont été effectués par rapport à la dernière consommation, la méthode de mesure utilisée, la manière dont ils sont prélevés (supervision directe ou non) peuvent entraîner une grande variabilité des résultats.

Il n'est pas surprenant d'observer qu'une proportion plus grande de sujets VHC+ sont aussi anti-Hbc + (isolé), la prévalence de ce marqueur isolé étant de 10,7-35,1% chez les UDIs. Il ne semble pas avoir d'impact significatif sur la réponse au vaccin lorsque mis en présence des autres facteurs. Cependant il est intrigant de constater que les RC observés pour cette variable (0,342, 0,536), indiquent un impact négatif sur la production d'anti-HbsAg. On pourrait croire qu'ayant déjà été exposés au VHB et s'étant débarrassé du virus (HbsAg négatifs), ces sujets devraient présenter une réponse anamnétique et répondre au vaccin. Comme le phénomène ne semble pas se produire, cela pourrait signifier que ces sujets sont en fait de faux « anti-Hbc » positifs et n'ont jamais été exposés au virus ; ou qu'ils sont encore porteurs de l'HbsAg mais que celui-ci ne serait pas détectable. Dans tous les cas, l'interprétation d'un résultat anti-Hbc+ isolé s'avère complexe. Le très petit nombre de sujets anti-Hbc+ (3 VHC – et 10 VHC +) dans l'étude commande toutefois la plus grande prudence quant à l'interprétation à y accorder.

En conclusion, cette étude démontre clairement l'impact négatif de l'infection au virus de l'hépatite C sur la réponse au vaccin contre l'hépatite B dans une population de toxicomanes ; elle confirme aussi les observations antérieures de l'impact de l'âge et du sexe sur la réponse au vaccin. La pertinence de procéder à des campagnes de vaccination précocement, avant le début de l'usage de drogues, qui survient généralement durant l'adolescence, et avant l'acquisition de complications médicales secondaires se trouve renforcée.

Le taux de réponse observé dans cette étude (75%) suggère d'effectuer un

suivi de la réponse vaccinale afin de vérifier la réponse d'un individu et d'offrir une dose de rappel si nécessaire. Mais un suivi post-vaccination et l'utilisation de doses de rappel demeurent controversée^(44, 49) et peuvent s'avérer difficiles à réaliser auprès de la population toxicomane. Ils pourraient toutefois demeurer pertinents pour cette population reconnue à risque pour le VHB et qui s'expose à ce virus de façon répétée.

La plus grande prudence s'impose quant aux conclusions à tirer des résultats observés quant aux variables « dose » et « calendrier ». L'objectif de cette étude n'était pas d'évaluer si la dose de 40 μ g était plus efficace que la dose de 10 μ g, ni d'évaluer si le calendrier court était aussi efficace que le calendrier long. Ces questions font actuellement l'objet de l'étude maîtresse en cours. Le nombre de sujets requis pour évaluer ces hypothèses (400 sujets terminés) est nettement supérieur à celui de la présente étude. Une interaction « calendrier x dose » pourrait intervenir et l'effet de la dose pourrait dépendre du calendrier selon laquelle elle est administrée. Par ailleurs, il serait prématuré de conclure que le calendrier court est inefficace dans tous les cas. De plus, seules les analyses finales permettront de vérifier l'adhérence à la vaccination dans les quatre programmes. Ceci pourrait avoir un impact important sur l'interprétation des résultats, étant donné sa pertinence clinique. Des conclusions prématurées pourraient avoir des conséquences néfastes si elles ne sont pas supportées par des analyses suffisamment puissantes. Ces analyses seront effectuées dans le cadre de l'étude maîtresse.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT (1999). Monographie de AXSYM HCV (version 3.0)
2. AGRESTI, A. (1990). Categorical Data Analysis. John Wiley & Sons, New York.
3. ALBERTI, A, PONTISSO, P, CHEMELLO, L, FATTOVICH, G, BENVEGNÙ, L, BELUSSI, F, DE MITRI, MS. (1995). The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. Journal of Hepatology, 22 (suppl. 1), pp. 38-41
4. ALTER, MJ, HADLER, SC, MARGOLIS, HS, ALEXANDER, WJ, HU, PY, JUDSON, FN, MARES, A, MILLER, JK, MOYER, LA. (1990). The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: Need for alternative vaccination strategies. JAMA, vol. 263 (9), pp. 1218-1222.
5. ALTER, MJ, MAST, EE. (1994). The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterology Clinics of North America, vol. 23 (3), pp. 437-455.
6. ALTER, MJ. (1997). Epidemiology of hepatitis C. Hepatology, vol. 26 (3)(suppl. 1), pp. 62s-65s.
7. ALTER, MJ, MOYER, LA. (1998). The importance of preventing hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States. Journal of Acquired Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, vol. 18 (suppl. 1), pp. s6-s10.
8. ALTER, MJ, GOLSTEIN, S. (2000). The changing epidemiology of HBV in the United States. Dans: Management of Hepatitis B: 2000, Center for Disease Control and Prevention.
9. ANDERSON, B, BODSWORTH, NJ, ROHRSHEIM, RA, DONOVAN, BJ. (1994). Hepatitis B virus infection and vaccination status of high risk people in Sydney: 1982 and 1991. Medical Journal of Australia, vol. 161, pp. 368-371.
10. ANDRÉ, F, COATES, J, WILSON, R, PATRICK, G, WATSON, V. (2000). Meta-analysis of published clinical studies on two yeast-derived hepatitis B vaccines to determine attainable seroprotection rates. (abrégé). Antiviral Therapy 2000, vol. 5 (suppl. 1), pp. b-45-46.

11. ANGLIN, MD, HSER, Y, BOOTH, MW. (1987). Sex differences in addict careers. 4. Treatment. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, vol. 13 (3), pp. 253-280.
12. BAGASRA, O, POMERANTZ, RJ. (1993). Human immunodeficiency virus type I replication in peripheral blood mononuclear cells in the presence of cocaine. Journal of Infectious Diseases, vol. 168, pp. 1157-1164
13. BAYAS, JM., BRUGUERA, M, MARTIN, V, VIDAL, J, RODES, J, SALLERAS, LY. (1993). Hepatitis B vaccination in prisons: The Catalanian experience. Vaccine, vol. 11 (14), pp. 1441-1444.
14. BAYER, BM, FLORES, CM. (1990). Effects of morphine on lymphocyte function : Possible mechanisms of interaction. Dans: Watson, R.R. (ed.), Drugs of Abuse and Immune Function, CRC Press, Boca Raton, pp. 151-174.
15. BEASLEY, RP. (1988). Hepatitis B virus: The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer, vol. 61, pp. 1942-1956.
16. BLUME, SB. (1988). Chemical dependency in women: Important issues. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, vol. 16 (3,4), pp. 297-307.
17. BOCK, HL, FANGIER, J-D, WIESE, M, DUTZ, W, SCHEIERMANN, N, LÖSCHER, T, HARENGS, K, CLEMENS, R. (1993). Short vaccination course for active immunization against hepatitis B: Initial findings. Présentation au Congrès de Tropical Medecine and Parasitology, 20 sept. - 2 oct. Constance.
18. BORG, L, KHURI, E, WELLS, A, MELIA, D, BERGASA, NV, HO, A, KREEK, MJ (1999). Methadone-maintained former heroin addicts, including those who are anti-HIV-1 seropositive, comply with and respond to hepatitis B vaccination. Addiction, vol. 94 (4), pp. 489-493.
19. BROWN, SM, STIMMEL, B, TAUB, RN, KOCHWA, S, ROSENFELD, RE. (1974). Immunologic dysfunction in heroin addicts. Archives of Internal Medecine, vol. 134, pp. 1001-1006.
20. BRUNEAU, J, LAMOTHE, F, FRANCO, E, LACHANCE, N, VINCELETTE, J, SOTO, J. (1995). Needle exchange program (NEP) attendance and HIV-1 infection in Montréal: Report of a paradoxical association. Présentation au Congrès International de Reduction of Drug Related Harm, Florence, Italie, 26 - 30 mars 1995.
21. BRUNEAU, J, LAMOTHE, F, FRANCO, EL, LACHANCE, N, DÉSY, M, SOTO, J, VINCELETTE, J. (1997). High rates of HIV infection among

- injection drug users participating in needle exchange programs in Montréal: Results of a cohort study. American Journal of Epidemiology, vol. 146, pp. 1007-1010.
22. CLEMENTS, ML, MISKOVSKY, E, DAVIDSON, M, CUPPS, T, KUMWENDA, N, SANDMAN, LA, WEST, D, HESLEY, T, IOLI, V, MILLER, W, CALANDRA, G, KRUGMAN, S. (1994). Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen (S) or preS2+S antigens. Journal of Infectious Diseases, vol. 170, pp. 510-516.
 23. COATES, RA, HALLIDAY, ML, RANKIN, JG, STEWART, JD, BRISTOW, NJ, GRANERO, R, WEST, DJ. (1988). Immunogenicity and safety of a yeast-derived recombinant DNA hepatitis B vaccine in health care workers. Dans : Viral Hepatitis and Liver Disease, Alan R. Riss, pp. 1038-1042.
 24. COLLIER, AC, COREY, L, MURPHY, VL, HANDSFIELD, HH. (1988). Antibody to Human Immunodeficiency Virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. Annals of Internal Medicine, vol. 109, pp. 101-106.
 25. COPELAND, J, HALL, W. (1992). A comparison of women seeking drug and alcohol treatment in a specialist women's and two traditional mixed-sex treatment services. British Journal of Addiction, vol. 87, pp. 1293-1302.
 26. CRAVEN, DE, AWDEH, ZL, KUNCHES, LM, YUNIS, EJ, DIENSTAG, JL, WERNER, BG, POLK, BF, SNYDMAN, DR, PLATT, R, CRUMPACKER, CS, GRADY, G.F., ALPER, CA. (1986). Nonresponsiveness to Hepatitis B vaccine in health care workers: Results of revaccination and genetic typings. Annals of Internal Medicine, vol. 105 (3), pp. 356-360.
 27. CROFTS N, JOLLEY, D, KALDOR, J, VAN BEEK, I, WODAK, A. (1997). Epidemiology of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Australia. Journal of Epidemiology and Community Health, vol. 51, pp. 692-697.
 28. CROPLEY, I, MAIN, J. (2000). Hepatitis C virus infection: co-infection with HIV and HBV. Clinical Gastroenterology, vol. 14 (2), pp. 265-275.
 29. De MARIA, N, IDILMAN, R, COLANTONI, A, HARIG, JM, VAN THIEL, DH. (2000). Antibody response to hepatitis B virus vaccination in individuals with hepatitis C virus chronic infection. Lettre à l'éditeur, Hepatology, vol. 32 (2), pp. 444.
 30. DIENSTAG, JL, WERNER, BG, POLK, BF, SNYDMAN, DR, CRAVEN, DE, PLATT, R, CRUMPACKER, CS, OUELLET-HELLSTROM, R, GRADY, GF. (1984). Hepatitis B vaccine in health care personnel: Safety,

- immunogenicity, and indicators of efficacy. Annals of Internal Medicine, vol. 101 (1), pp. 34-40.
31. DION, R, BÉDARD, L, REMIS, RS. (1991). Épidémiologie de l'hépatite B au Québec, 1990. Présentation au Colloque sur les Maladies Transmissibles : L'épidémiologie appliquée au quotidien, 1991.
 32. DONAHOE, RM, NICHOLSON, JKA, MADDEN, JJ, DONAHOE, F, SHAFER, DA, GORDON, D, BOKOS, P, FALEK, A. (1986). Coordinate and independent effects of heroin, cocaine and alcohol abuse on T-cell E-rosette formation and antigenic marker expression. Clinical Immunology and Immunopathology, no. 41, pp. 254.
 33. DONATO, F, TAGGER, A, CHIESA, R, RIBERO, ML, TOMASONI, V, FASOLA, M, GELATTI, U, PORTERA, G, BOFFETTA, P, NARDI, G. (1997). Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: A case-control study in Italy. Hepatology, vol. 26 (3), pp.579-584.
 34. DURAND, M, BOURLIÈRE, M, ABERGEL, A, TRAN, A, BAUD, M, PLAGES, A, LEROY, V, ZARSKI, JP. (2000). Efficacy and tolerability of HBV vaccine in chronic hepatitis C patients. (abrégé). Antiviral Therapy, vol. 5 (suppl.1), p. b-53.
 35. ESTEBAN, JI, VILADOMIO, L, GONZÁLEZ, A, ROGET, M, GENESCÀ, J, ESTEBAN, R, LOPEZ-TALAVERA, JC, HERNANDEZ, JM, VARGAS, V, BUTI, M. (1989). Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet, vol. 5, pp. 294-297.
 36. FALEK, A. (1993). Psychological stress, immunity and immune depression. Dans: Friedman, H. (ed.), Drugs of Abuse, Immunity, and AIDS, Plenum Press, New York, pp. 7-11.
 37. FINGERHOOD, MI, JASINSKI, DR, SULLIVAN, JT. (1993). Prevalence of hepatitis C in a chemically dependent population. Archives of Internal Medicine, vol. 153, pp. 2025-2030.
 38. FLEISS, JL. (1981). Statistical Methods for Rates and Proportion. John Wiley & Sons, New York, 2^{ème} édition.
 39. GARFEIN, RS, VLAHOV, D, GALAI, N, DOHERTY, MC, NELSON, KE. (1996). Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, Human Immunodeficiency, and Human T-Lymphotropic Viruses. American Journal of Public Health, vol. 86 (5), pp. 655-661.
 40. GARFEIN, RS, DOHERTY, MC, MONTERROSSO, ER, THOMAS, DL,

- NELSON, KE, VLAHOV, D. (1998). Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, vol. 18 (suppl.1), pp. s-11-s19.
41. GREEN, MS, KERTZMAN, H, BRAUTBAUER, C, SHOUVAL, D. (2000). The effect of behavioral and genetic factors on the immune response to hepatitis B vaccine in adults: implications for vaccine dosing and schedule. (abrégé). Antiviral Therapy 2000, vol. 5 (suppl. 1), p. b-49.
 42. GROB, PJ, RICKENBACH, M, STEFFEN, R, WAGNER, S, KISTLER, G, SCHMID, M, GUTZWILLER, F. (1985). Hepatitis B vaccination campaign in a low endemicity area. European Journal of Clinical Microbiology, vol. 4 (4), pp. 408-411.
 43. HADLER, SC, FRANCIS, DP, MAYNARD, JE, THOMPSON, SE, JUDSON, FN, ECHENBERG, DF, OSTROW, DG, O'MALLEY, PM, PENLEY, KA, ALTMAN, NL, BRAFF, E, SHIPMAN, GF, COLEMAN, PJ, MANDEL, EJ. (1986). Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. New England Journal of Medicine, vol. 315 (4), pp. 209-214
 44. HADLER, SC. (1988). Hepatitis B prevention and Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. Annals of Internal Medicine, pp. 92-94.
 45. HADLER, SC, MARGOLIS, HS. (1992). Hepatitis B immunization: Vaccine types, efficacy, and indications for immunization. Current Clinical Topics in Infectious Diseases, vol. 12, pp. 282-308.
 46. HARRIES, AD, CLARK, M, BEECHING, NJ, LAVELLE, J, MUTTON, KJ. (1991). Early anti-HBs antibody response to accelerated and to conventional hepatitis B vaccination regimens in healthy persons. Journal of Infection, vol. 23, pp. 251-254.
 47. HAVERKOS, W, LANGE, R. (1990). Various infections other than Human Immunodeficiency Virus among intravenous drug users. The Journal of Infectious Diseases, vol. 161, pp. 894-902.
 48. HOLSAPPLE, MP, MATULKA, RA, STANULIS, ED, JORDAN, SD. (1993). Cocaine and immunocompetence : possible role of reactive metabolites. Dans: Friedman, H. (ed.), Drugs of Abuse, Immunity, and AIDS, Plenum Press, New York, pp. 121-126.
 49. JILG, W, SCHMIDT, M, DEINHARDT, F. (1989). Vaccination against hepatitis B: Comparison of three different vaccination schedules. Journal of Infectious Diseases, vol. 160 (5), pp. 766-769.

50. KAMEL, M, el MANIALAWI, M, DeWOLFE MILLER, F. (1994). Recombinant hepatitis B vaccine immunogenicity in presence of hepatitis C virus seropositivity. (lettre à l'éditeur). Lancet, vol. 343, p. 552.
51. KEEFE, EB, IWARSON, S, McMAHON, BJ, LINDSAY, KL, KOFF, RS, MANNIS, M, BAUMGARTEN, R, WIESE, M, FOURNEAU, M, SAAFARY, A, CLEMENS, R, KRAUSE, DS. (1998). Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology, vol. 27 (3), pp. 881-886.
52. KLEIN, TW, NEWTON, CA, FRIEDMAN, H. (1988). Suppression of human and mouse lymphocyte proliferation by cocaine. Advances in Biochemical Psychopharmacology, vol. 44, Psychological, Neuropsychiatric and Substance Abuse Aspects of AIDS, Raven Press, New York, pp. 139-143.
53. KLEIN, TW, FRIEDMAN, H. (1990). Modulation of murine cell function by marijuana components. Dans: Watson, R.R. (ed.), Drugs of Abuse and Immune Function, CRC Press, Boca Raton, pp. 87-112.
54. KROL, A, FLYNN, C, VLAHOV, D, MIEDEMA, F, COUTINHO, RA, VAN AMEIJDEN, EJC. (1999). New evidence to reconcile in vitro and epidemiologic data on the possible role heroin on CD4+ decline among HIV-infected injecting drug users. Drug and Alcohol Dependence, vol. 54, pp. 145-154.
55. KUNCHES, LM, CRAVEN, DE, WERNER, BG. (1986). Seroprevalence of Hepatitis B virus and Delta agent in parenteral drug abusers. American Journal of Medicine, vol. 81, pp. 591-595.
56. LAMOTHE, F, BRUNEAU, J, FRANCO, EL, VINCELETTE, J, LACHANCE, N. (1997). Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C infection among injection drug users participating in the Saint-Luc cohort. Rapport final, contrat 5498 PNRDS.
57. LEMON, SM, THOMAS, DL. (1997). Vaccines to prevent viral hepatitis. New England Journal of Medicine, vol. 336 (3), pp. 196-204.
58. LEVINE, OS, VLAHOV, D, NELSON, KE. (1994). Epidemiology of hepatitis B virus infection among injecting drug users: Seroprevalence, risk factors, and viral interactions. Epidemiologic Reviews, vol. 16 (2), pp. 418-436.
59. LEVINE, OS, VLAHOV, D, KOEHLER, J, COHN, S, SPRONK, AM, NELSON, KE. (1995). Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users. American Journal of Epidemiology, vol. 142 (3), pp. 331-341.

60. McMAHON, BJ, PARKINSON, AJ, HELMINIAK, C, WAINWRIGHT, RB, BULKOW, L., KELLERMAN-DOUGLAS, A, SCHOENBERG, S, RITTER, D. (1992). Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology, vol. 103 (2), pp. 590-594.
61. MAKUCH, R, SIMON, R. (1978). Sample size requirement for evaluating a conservative therapy. Cancer Treatment Reports, vol. 62 (7), pp. 1037-1040.
62. MARCHOU, B, PICOT, N, CHAVANET, P, AUVERGNAT, JC, ARMENGAUD, M, DEVILLIERS, P, CERISIER, JE, MARIÉ, FN, EXCLER, JL. (1993). Three-week hepatitis B vaccination provides protective immunity. Vaccine, vol. 11 (14), pp. 1383-1385.
63. MARCHOU, B, EXCLER, J-L, BOURDERIOUX, C, SALAUN, J, PICOT, N, YVONNET, B, CERISIER, JE, SALOMON, H, AUVERGNAT, J-C. (1995). A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: A multi-center, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. Journal of Infectious Diseases, vol. 172, pp. 258-260.
64. MATSUI, K, FRIEDMAN, H, KLEIN, TW. (1993). Molecular mechanisms associated with cocaine-induced modulation of human T lymphocytes proliferation. Dans: Friedman, H. (ed.), Drugs of Abuse, Immunity, and AIDS, Plenum Press, New York, pp. 127-133.
65. MENDENHALL, C, ROSELLE, GA, LYBECKER LA, MARSHALL, LE, GROSSMAN, CJ, MYRE, SA, WEESNER, RE, MORGAN, DD. (1988). Hepatitis B vaccination: response of alcoholic with and without liver injury. Digestive Diseases and Sciences, vol. 33 (3), pp. 263-269.
66. Merck Frosst (1992). Monographie du Recombivax HB.
67. MORRIS, DJ, O'NEIL, EM, McCLOY, EC, HUI, E, GATLEY, MS. (1993). Hepatitis B surface antibody responses following accelerated vaccination. Journal of Hospital Infection, vol. 23 (4), pp. 317-319.
68. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C (1997). Hepatology, vol. 26 (3) (suppl. 1), pp. 2s-10s.
69. PETERSON, PK, MOLITOR, TW, CHAO, CC, SHARP, B. (1990). Opiates and cell-mediated immunity. Dans: Watson, R.R. (ed.), Drugs of Abuse and Immune Function, CRC Press, Boca Raton, pp. 1-18

70. PETERSON, PK, GEKKER, G, CHAO, CC, SCHUT, R, MOLITOR, TW, BALFOUR, HH. (1991). Cocaine potentiates HIV-1 replication in human peripheral blood mononuclear cell cocultures: Involvement of transforming growth factor. Journal of Immunology, vol. 146 (1), pp. 81-83.
71. PETERSON, PK, GEKKER, G, SCHUT, R, HU, S, BALFOUR, HH, CHAO, CC. (1993). Enhancement of HIV-1 replication by opiates and cocaine : the cytokyne connection. Dans: Friedman, H. (ed.), Drugs of Abuse, Immunity, and AIDS, Plenum Press, New York, pp. 181-188.
72. PIOT, P, GOILAV, C, KEGELS, E. (1990). Hepatitis B: transmission by sexual contact and needle sharing. Vaccine, vol. 8, supplement 1990, pp. s37-s39.
73. PURCELL, R. (1997). Hepatitis C Virus: Overview. NIH Consensus Development Conference. Hepatology, vol. 26, no. 3 (suppl. 1), pp. 11S-14S
74. ROCHE. (1995). Monographie du test COBAS CORE anti-Hbc EIA.
75. ROCHE. (1998). Monographie du test COBAS CORE HbsAg EIA.
76. ROCHE. (1998). Monographie du test COBAS CORE anti-HbsAg Quant II EIA
77. ROCHE. (1998). Monographie du test COBAS CORE anti-Hcv.
78. ROSELLE, GA, MENDENHALL, CL, GROSSMAN, CJ. (1990). Ethanol and overall immunoregulation. Dans: Watson, R.R. (ed.), Drugs of abuse and Immune Function, CRC Press, Boca Raton, pp. 185-200.
79. RUMI, M, COLOMBO, M, ROMEO, R, BOSCHINI, A, ZANETTI, A, GRINGERI, A, MANNUCCI, PM. (1991). Suboptimal response to hepatitis B vaccine in drug users. Archives of Internal Medicine, vol. 151, pp. 574-578.
80. SANTÉ ET BIEN-ÊTRE SOCIAL Canada. (1993). Relevé des maladies transmissibles au Canada. Déclaration sur le vaccin contre l'hépatite B. Rapport du Comité consultatif national de l'immunisation.
81. SANTÉ ET BIEN-ÊTRE SOCIAL Canada. (2000). Sommaire annuel des maladies à déclaration obligatoire. Vol. 26S5 (supp).
82. SCHLAM, SW, HEYTINK, RA, MANNAERTS, H, VREUGDENHIL, A. (1983). Immune response to hepatitis B vaccine in drug addicts. Journal of Infection, vol. 7 (suppl. 1), pp. 41-45.
83. SCHEUTZ, F, SKINHOJ, P, MARK, I. (1983). Viral hepatitis among

- parenteral drug addicts attending a danish addiction clinic. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, vol. 15, pp. 139-143.
84. SHERMAN, M. (1994). Hepatitis B vaccination strategies. Canadian Journal of Gastroenterology, vol. 8 (3), pp. 177-178.
 85. SIDDIQUI, NS, BROWN, LS, MAKUCH, RW. (1993). Short-term declines in CD4 levels associated with cocaine use in HIV-1 seropositive, minority injecting drug users. Journal of the Medical Association, vol. 85 (4), pp. 293-296.
 86. SMITH, HM, ALEXANDER, GJM, WEBB, G, McMANUS, T, McFARLANE, IG, WILLIAMS, R. (1992). Hepatitis B and delta virus infection among "at risk" populations in south east London. Journal of Epidemiology and Community Health, vol. 42, pp. 144-147.
 87. SMITH KLINE & FRENCH. (1987). Monographie de l'Engérix B.
 88. SOTO, J, LAMOTHE, F, BRUNEAU, J, VINCELETTE, J, BRABANT, M, FAUVEL, M. (1992). High risk of seroconversion among street intravenous drug users in Montréal. Présentation à la VIII^e Conférence Internationale sur le SIDA, Amsterdam, Pays-Bas, 19-24 juil. 1992.
 89. STRATHDEE, SA, PATRICK, DM, CURRIE, SL, ET COLL. (1997). Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study. AIDS, vol. 11 (8), pp. F59-F65
 90. STRUVE, J, KÄLL, K, STENDAHL, P, SCALIA-TOMBA, G, GIESECKE, J, WEILAND, O. (1993). Prevalence of hepatitis B virus markers among intravenous drug abusers in Stockholm: Impact of heterosexual transmission. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, vol. 25, pp. 8-13.
 91. TEPPER, M. (1998). The epidemiology of hepatitis C in Canada. Rapport du Bureau des Maladies Infectieuses, Santé et Bien-Être Canada.
 92. THOMAS, DL, VLAHOV, D, SOLOMON, L, COHN, S, TAYLOR, E, GARFEIN, R, NELSON, KE. (1995). Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. Medicine, vol. 74 (4), pp. 212-220.
 93. TSAI, J-F, JENG, J-E, HO, M-S, CHANG, W-Y, LIN, Z-Y, TSAI, J-H. (1996). Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. Journal of Hepatology, vol. 24, pp. 271-276.
 94. VAN AMEIJDEN, EJC, VAN DEN HOEK, JAR, MIENTJES, GHC, COUTINHO, RA. (1993). A longitudinal study on the incidence and

- transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. European Journal of Epidemiology, vol. 9 (3), pp. 255-262.
95. VAN DEN HOEK, JAR, VAN HAASTRECHT, HJA, GOUDSMIT, J, DE WOLF, F, COUTINHO, RA. (1990). Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. Journal of Infectious Diseases, vol. 162, pp. 823-826.
 96. VINCELETTE, J, SOTO, J, BRUNEAU, J, LAMOTHE, F, ARSHINOFF, R, COATES, R, RANKIN, J, BRABANT, M, FAUVEL, M. (1991). Hepatitis C antibodies among intravenous drug users in Montréal and Toronto. Abrégé présenté au International Congress for Infectious Diseases, Montréal, 15-19 juillet 1990.
 97. WATSON, RR, LEONARD-GREEN, TK. (1990). Alcohol-produced malnutrition and immunosuppression. Dans: Watson, R.R. (ed.), Drugs of Abuse and Immune Function, CRC Press, Boca Raton, pp. 125-138.
 98. WESTMORLAND, D, PLAYER, V, HEP, DC, HAMMOND, A. (1990). Immunization against hepatitis B: what can we expect? Epidemiology of Infections, vol. 104, pp. 499-509.
 99. WIEDMAN, M, LIEBERT, UG, OESEN, U, PORST, H, WIESE, M, SCHROEDER, S, HALM, U, MÖSSNER, J, BERR, F. (2000). Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. Hepatology, vol. 31 (1), pp. 230-234.
 100. WILLEMS, B. (1994). L'hépatite virale : de la transmission à l'immunisation. L'Actualité Médicale, Janvier 1994, pp. 3-6.
 101. YASHINA, T, KLIMOVA, E, ZNOIKO, O, SHKURKO, T, SEVALL, S, GOLDBERG, E, GENDLER, I, BRAGINSKY, DM, MALISHEV, NA, YUSCHUCK, ND, FAVOROV, MO. (2000). Multiple infection as a common etiologic cause of fulminant viral hepatitis. (abrégé). Antiviral Therapy 2000, vol. 5 (suppl. 1), p. f-4.
 102. ZARSKI, JP, BASTIE, BB, PAWLOTSKY, JM, BAUD, M, BOST-BEZEAX, F, TRAN VAN NHIEU, J, SEIGNEURIN, J.M, BUFFET, C, DHUMEAUX, D. (1998). Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. Journal of Hepatology, vol., 28 (1), pp. 27-33.
 103. ZELDIS, JB, JAIN, S, KURAMOTO, IK, RICHARDS, C, SAZAMA, K, SAMUELS, S, HOLLAND, PV, FLYNN, N. (1992). Seroepidemiology of viral infections among intravenous drug users in Northern California. The Western Journal of Medicine, vol. 156, pp. 30-35.

Annexe I Sites de recrutement

- | | |
|--|---|
| 1. Hôpital Saint-Luc :
(CHUM) | Clinique externe et unité d'hospitalisation |
| 2. Centre le Portage : | Centre résidentiel |
| 3. Centre l'Équilibre : | Centre résidentiel |
| 4. Centre l'ASPA : | Centre de jour |
| 5. Cohorte Saint-Luc : | cohorte ouverte de toxicomanes « non-captifs » |
| 6. Rue : | sujets auto-référés |
| 7. Centre Dollard-Cormier :
(et autres) | Centre de réadaptation (ambulatoire) de la région
montréalaise |

Pour les sujets VIH+ :

1. CHUM
2. Autres

Annexe II Programmes de vaccination

Les programmes de vaccination sont issus de la combinaison de deux calendriers et de deux doses du vaccin Recombivax (Merck-Frosst™) :

Calendrier recommandé :	1 ^{ère} dose :	au temps 0
	2 ^{ème} dose :	1 mois après la première dose
	3 ^{ème} dose :	6 mois après la première dose
Calendrier expérimental :	1 ^{ère} dose :	au temps 0
	2 ^{ème} dose :	2 semaines après la première dose
	3 ^{ème} dose :	4 semaines après la première dose
Dose recommandée :	10 µg (Recombivax HB, Merck-Frosst™)	
Dose expérimentale :	40 µg (Recombivax HB, Merck-Frosst™)	

Programmes de vaccination :

1. Groupe contrôle.

Calendrier recommandé (0, 1, 6 mois) combiné à la dose recommandée (10µg) .

2. Groupe expérimental 1.

Calendrier recommandé (0, 1, 6 mois) combiné à la dose expérimentale (40 µg)

3. Groupe expérimental 2.

Calendrier expérimental (0, 2 et 4 semaines) combiné à la dose recommandée (10 µg)

4. Groupe expérimental 3.

Calendrier expérimental (0, 2 et 4 semaines) combiné à la dose expérimentale (40 µg)

Annexe III
Déroulement de l'étude

Groupe (calendrier – dose)	Semaines					
	0	2	4	24	28	32
Contrôle (recommandé – 10 µg)	<u>Tests :</u> HbsAg Anti-Hbc Anti-HbsAg Vaccin		<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-Hbc Anti-HbsAg	Dose de rappel (si nécessaire)
Expérimental 1. (recommandé – 40 µg)	<u>Tests :</u> HbsAg Anti-Hbc Anti-HbsAg Vaccin		<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-Hbc Anti-HbsAg	Dose de rappel (si nécessaire)
Expérimental 2. (expérimental – 10 µg)	<u>Tests :</u> HbsAg Anti-Hbc Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin		<u>Tests :</u> Anti-Hbc Anti-HbsAg	<u>Tests :</u> Anti-Hbc Anti-HbsAg
Expérimental 3. (expérimental – 40 µg)	<u>Tests :</u> HbsAg Anti-Hbc Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin	<u>Tests :</u> Anti-HbsAg Vaccin		Dose de rappel <u>Tests :</u> Anti-Hbc Anti-HbsAg	Dose de rappel <u>Tests :</u> Anti-Hbc Anti-HbsAg

Annexe IV

Questionnaire administré lors de la première visite

1. Code d'identification confidentiel
2. Site de recrutement
3. VACCINATION ANTÉRIEURE
 - Avez-vous déjà reçu une ou plusieurs doses d'un vaccin contre l'hépatite B (Heptavax, Recombivax, Engérix)? Si oui, sujet exclu de l'étude
 - oui
 - non
 - ne sais pas
4. EXPOSITION ANTÉRIEURE AU VIRUS
 - a) "Avez-vous déjà subi des tests pour savoir si vous aviez déjà fait une hépatite B?"
 - oui
 - non
 - ne sais pas
 - b) Si oui,
 - quand : _____
(date, ie. année)
 - où : Hôpital Saint-Luc
 - autre
 - résultat : positif
 - négatif
 - inconnu
 - c) Si déjà testé à Saint-Luc :
 - "Nous permettez-vous de consulter votre dossier pour vérifier votre résultat?"
 - oui
 - non
 - Si oui : formulaire de consentement de divulgation à faire signer.

Si un résultat HBsAg ou anti-HBsAg positif est présent au dossier, le patient sera informé de son résultat et exclu de l'étude. Si le résultat l'exige (HBsAg +), les conseils appropriés lui seront donnés (ie. risque de contagion, consultation auprès d'un médecin de famille ou spécialiste, etc.). Si un résultat HBsAg ou anti-HBsAg négatif est présent au dossier ou si aucun résultat n'est retrouvé, le processus d'admission dans l'étude se poursuivra.

Si non : le sujet sera traité comme un sujet n'ayant jamais subi de test et le processus d'admission dans l'étude se poursuivra.

Annexe IV (suite)

5. DROGUES CONSOMMÉES :
- héroïne
- cocaïne
- r-oh
- médicaments
- lesquels : benzodiazépines
- narcotiques
- autres
- lesquels: _____
- _____

Drogue de choix (cocaïne, héroïne ou les deux)

6. MODES D'UTILISATION
- injection
- intra-nasal
- inhalation
- per os
- (à vérifier pour chaque substance consommée)
7. PATTERN D'UTILISATION
- # jours/semaine _____
- # semaines/mois _____
- # mois d'utilisation _____
- dernière consommation _____
- quantité consommée/jour _____
- (à vérifier pour chaque substance consommée)

8. INCAPACITÉ À TERMINER L'ÉTUDE
- a) "Pensez-vous être capable de revenir pour les visites suivantes qui s'échelonnent sur une période de 7 mois?"
- oui
- non
- b) "Y a-t-il à votre connaissance des facteurs qui pourraient vous empêcher de revenir aux visites suivantes? (traitement résidentiel, hospitalisation, incarcération, etc.)"
- oui
- non
- Notez le cas échéant : _____

Annexe IV (suite)

c) “Prévoyez-vous déménager dans les mois qui suivent?

oui

non

Si oui, connaissez-vous déjà votre nouvelle adresse?

oui

non

Notez le cas échéant : _____

d) Prévoyez-vous suivre un traitement de désintoxication ou de réadaptation dans les mois qui suivent?

oui

non

Si oui, savez-vous dans quel centre?

oui

non

Notez le cas échéant : _____

Si oui, nous autorisez-vous à le contacter advenant que nous ayons de la difficulté à vous rejoindre afin de vérifier vos coordonnées?

oui

non

e) “Êtes-vous actuellement suivi dans un centre de désintoxication ou de réadaptation?

oui

non

Notez le cas échéant : _____

Si oui, nous autorisez-vous à le contacter advenant que nous ayons de la difficulté à vous rejoindre, afin de vérifier vos coordonnées?

oui

non

9) STATUT VIH

“Avez-vous déjà eu un test de dépistage pour le VIH (SIDA)?”

oui

non

Si oui, quand _____
(date, ie. année)

résultat :

positif
négatif
inconnu

Annexe V Procédure de randomisation

Première visite : Vérification des critères d'éligibilité et d'exclusion



Sujet éligible



Signature du consentement et des formules d'autorisation



Randomisation
Tests (HbsAg, anti-HbsAg, anti-Hbc)
1^{ère} dose de vaccin



1^{er} HbsAg ou anti-HbsAg positif → sujet retiré de l'étude (sujet non-éligible)

1^{er} HbsAg et anti-HbsAg négatifs → poursuite de l'étude



sujet retenu dans l'étude



Visites subséquentes : retards, abandon, etc. → exclusion de l'étude (sujet exclus)

sinon

Complétion de l'étude (28^{ème} semaine)(sujet terminé)

Annexe VI
Questionnaire des visites # 2, #3 et #4

1) "Avez-vous consommé de l'héroïne ou de la cocaïne depuis votre dernière visite?"

oui

non

2) Si oui : substance :

cocaïne

héroïne

autre

Notez le cas échéant : _____

quantité _____

jours/semaine _____

semaines _____

mode d'utilisation :

injection

intra-nasal

inhalation

per os

3. "Avez-vous observé des réactions ou avez-vous éprouvé des symptômes suite à votre dernière injection de vaccin?"

oui

non

Si oui, notez: _____

Annexe VII
Calcul du nombre de sujets selon les proportions de sujets VHC + et VHC -

	% attendu de sujets VHC+ répondeurs* = 60,0% % attendu de sujets VHC - répondeurs = 80,0%	% attendu de sujets VHC + répondeurs = 65,0% % attendu de sujets VHC- répondeurs = 80,0%
Proportion attendue VHC+ vs VHC-	N sujets VHC +, N sujets VHC - (N total)	N sujets VHC +, N sujets VHC - (N total)
0,20 vs 0,80	VHC + 53 VHC - 209 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (262)	VHC+ 89 VHC - 354 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (443)
0,30 vs 0,70	VHC + 60 VHC - 138 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (198)	VHC + 101 VHC - 234 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (335)
0,40 vs 0,60	VHC + 69 VHC - 103 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (172)	VHC + 117 VHC - 175 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (292)
0,50 = 0,50	VHC + = VHC - = 82 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (164)	VHC + = VHC - = 138 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (276)
0,60 vs 0,40	VHC + 101 VHC - 67 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (168)	VHC + 171 VHC - 114 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (285)
0,70 vs 0,30	VHC + 131 VHC - 56 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (187)	VHC + 224 VHC - 96 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (320)
0,80 vs 0,20	VHC + 192 VHC - 48 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (240)	VHC + 328 VHC - 82 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> (410)

au seuil de signification $\alpha = 0,05$ avec une puissance $(1 - \beta)$ de 0,80

* répondeurs : sujet ayant développé des taux d'anti-HbsAg ≥ 10 ou 100

Annexe VIII
Données descriptives pour les sujets terminés/non-retenus, non-éligibles et exclus

	Terminés Non-retenus N = 55 N (%)	Non-éligibles N= 116 N (%)	Exclus N = 154/263
Anti-HbsAg ≥10	45 (81,8)	-----	-----
Anti-HbsAg ≥100	30 (54,5)	-----	-----
VHC			
+	4 (7,2)	23 (19,8)	11 (7,2)
-	26 (47,2)	18 (15,5)	18 (11,8)
inconnu	25 (45,5)	75 (64,7)	76 (49,7)
Âge (moyenne ± écart-type)	31,8 (± 8,04)	34,09 (±9,06)	32,35 (±8,05)
Âge (> 40 ans)	8 (14,5)	27 (23,3)	31 (20,3)
Hommes	42 (76,4)	81 (69,8)	103 (67,3)
UDIs	19 (34,5)	62 (53,4)	56 (36,6)
Anti-Hbc + *	6	71 (61,2)	19 (12,4)
HbsAg +	-----	2 (1,7)	-----
Anti-HbsAg +	-----	110 (94,8)	-----
Drogues			
Cocaïne	36 (65,4)	75 (64,7)	110 (71,9)
Héroïne	16 (29,0)	33 (28,4)	39 (25,5)
Cocaïne + héroïne	1 (1,8)	8 (6,9)	4 (2,6)
Site de recrutement			
Hôpital Saint-Luc	30 (54,5)	52 (44,8)	98 (64,1)
Centres Résidentiels	18 (32,7)	30 (25,9)	21 (13,7)
Autres	5 (9,1)	34 (29,3)	34 (22,2)

*37 des 43 sujets anti-Hbc négatif avaient des anti-HbsAg > 10, témoignant d'une vaccination antérieure probable

- plusieurs cellules ont des données manquantes

Annexe IX
Comparabilité des sujets VHC + et VHC -
N = 182

	VHC + N = 33 N (%)	VHC - N = 149 N (%)	Tous les sujets N = 182 N (%)
Anti-HbsAg > 10 UI/L	20 (60,6)	120 (80,5)	140 (76,9)
Anti-HbsAg > 100 UI/L	7 (21,2)	74 (49,7)	81 (44,5)
Âge (moyenne ± écart-type)	37,00 (± 8,77)	32,03 (±6,90)	32,93 (7,48)
Âge (> 40 ans)	13 (39,4)	16 (10,7)	29 (15,9)
Hommes	23 (69,7)	99 (66,4)	122 (67,0)
UDIs	25 (75,8)	30 (20,1)	55 (30,2)
Anti-Hbc +	7 (21,2)	1 (0,7)	8 (4,4)

Test Chi-carré ($\alpha = 0,05$) sauf pour la variable âge (moyenne)

* significatif; test Chi-carré ($\alpha = 0,05$)

** significatif lorsque la correction de Bonferroni est appliquée

*** significatif; test T de Student ($\alpha = 0,05$)

Annexe IX (suite)
Comparabilité des sujets VHC + et VHC - (suite)

	VHC + N = 33 N (%)	VHC - N = 149 N (%)	Tous les sujets N = 182 N (%)
Dose			
10 µg	16 (48,5)	70 (47,0)	86 (47,3)
40 µg	17 (51,5)	79 (53,0)	96 (52,7)
			P = 0,875
Calendrier			
Recommandé	9 (27,3)	67 (45,0)	76 (41,8)
Court	24 (72,7)	82 (55,0)	106 (58,2)
			P = 0,062
Drogues			
Cocaïne	19 (57,6)	101 (67,8)	120 (65,9)
Héroïne	11 (33,3)	36 (24,2)	47 (25,8)
Cocaïne + héroïne	3 (9,1)	12 (8,1)	15 (8,2)
			P = 0,511
Consommation durant			
l'étude (oui)	16 (48,5)	59 (39,6)	75 (41,2)
			P = 0,591
Provenance			
Hôpital Saint-Luc	17 (51,5)	71 (47,7)	88 (48,4)
Centres résidentiels	9 (27,3)	54 (36,2)	63 (34,6)
Autres	7 (21,2)	24 (16,1)	31 (17,0)
			P = 0,570

Tests Chi-Carré ($\alpha = 0,05$)

Mes plus sincères remerciements vont

à

Madame Marina Gomez, infirmière de recherche
Par sa gentillesse, son tact et son professionnalisme
elle a su convaincre plus de 800 toxicomanes à
participer à cette étude
Un exploit absolument remarquable

à

Messieurs Jean Lambert et Bernard Willems, co-directeurs
pour leurs judicieux conseils, leurs critiques et ...
leur grande patience

à

Mesdames Julie Bruneau et Geneviève Hudon, et Monsieur Robert Boileau
pour leur support technique et moral

et

Enfin, à tous les toxicomanes qui ont
généreusement donné de leur temps