

Un exemple d'éducation thérapeutique par une infirmière sur l'observance et l'efficacité du traitement par bithérapie peginterferon alpha2 - ribavirine dans l'hépatite chronique C : protocole PEGOBS

Dominique Larrey (dom-larrey@chu-montpellier.fr)

Service d'hépatogastroentérologie et transplantation, Hôpital Saint-Eloi, CHU Montpellier ; Inserm U1040-IRB, Montpellier, France

Résumé / Abstract

Introduction – Les échecs du traitement INF-PEGa2a/b et ribavirine dans l'hépatite chronique C sont principalement dus à une mauvaise observance et aux effets secondaires. Aucune étude prospective n'avait encore validé l'impact réel de l'éducation thérapeutique.

Objectif – Évaluer l'impact des consultations infirmières systématiques sur l'observance et l'efficacité du traitement par bithérapie dans l'hépatite chronique C.

Patients et méthodes – Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective avec randomisation en deux groupes : un groupe A comprenant, après la visite médicale, une consultation infirmière systématique effectuée avec une grille structurée d'évaluation et d'éducation sur la maladie et le traitement ; et un groupe B de patients ayant un suivi pragmatique. Cette étude a été menée au sein de 12 centres. Une comparaison entre un centre expérimenté en éducation thérapeutique (centre 1) et des infirmières nouvellement formées a été réalisée.

Résultats – 244 patients randomisés (groupe A : 123 ; groupe B : 121) ont été inclus. Les deux groupes avaient des caractéristiques démographiques, cliniques, virologiques et une fréquence de traitement antérieur semblables. L'observance d'une durée de traitement de 48 semaines était meilleure dans le groupe A que dans le groupe B (79,1% vs. 48,8%, $p < 0,005$). La réponse virologique soutenue (RVS) était plus fréquente dans le groupe A que dans le groupe B (37,7% vs. 25%, $p < 0,05$). Les résultats d'observance et de RVS étaient meilleurs dans le centre expérimenté.

Conclusion – La consultation infirmière systématique est associée à une meilleure observance thérapeutique et une meilleure réponse virologique. La différence était plus marquée dans le centre expérimenté en éducation thérapeutique.

An example of therapeutic education by a nurse on the adherence and efficacy of the treatment by peginterferon alpha 2 – ribavirin bithrapy in chronic hepatitis C: the PEGOBS Protocol

Introduction – Failures of PEGIFN- α 2a/b-ribavirin combination in chronic hepatitis C are mainly due to a poor adherence and side effects. No prospective study has validated the real impact of therapeutic education so far.

Objective – To assess the effect of systematic nurse-provided therapeutic education on adherence and efficiency of bithrapy in chronic hepatitis C.

Patients and methods – Multicentric, prospective study, randomized in two groups: Group A: systematic nurse consultation after medical consultation, performed with a standardised grid for assessment and education on the disease and its treatment; Group B: pragmatic follow-up. This study was performed in 12 centres. A comparison between a centre specialised in therapeutic education (centre 1) and newly trained nurses was carried out.

Results – 244 randomized patients (Group A: 123; Group B: 121) were included in the study. Baseline demographic, clinical, virological characteristics were similar, as well as the frequency of previous treatment between groups.

Adherence to the complete 48 week-treatment was better in Group A than for Group B (79.1% vs. 48.8%, $p < 0,005$). Sustained virological response (SVR) was more frequent in Group A than in Group B (37.7% vs. 25%, $p < 0.05$). Adherence and SVR were better in the specialised centre.

Conclusion – The systematic nurse-provided therapeutic education is significantly associated with a better adherence to the treatment and a better virological response. The beneficial effect was higher in the specialised centre for therapeutic education.

Mots-clés / Keywords

Traitement de l'hépatite C, observance, éducation thérapeutique / Hepatitis C treatment, adherence, therapeutic education

Introduction

Le traitement de l'hépatite chronique C basé sur une bithérapie associant un interféron pégylé et de la ribavirine est associé à une réponse virologique prolongée dans un peu plus de 50% des cas, avec des variations selon le génotype [1-4]. Un pourcentage important de patients reste en échec thérapeutique. La mauvaise observance en est une cause majeure [1-4], liée à des conditions de traitement défavorables (alcoolisme, insulino-résistance, situation sociale, diminution des doses optimales de traitement) [1-5]. Une des causes majeures réside dans les effets secondaires du traitement [1-5]. Ceci a conduit depuis quelques années à souligner l'importance de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et l'accompagnement du malade, par analogie avec la prise en charge de l'infection par le VIH [6]. Une prise en charge multidisciplinaire plaçant le patient au centre d'un dispositif de soins, ainsi que le soutien des associations de patients, sont considérés comme des facteurs d'optimisation du traitement [7].

Toutefois, l'efficacité de cette prise en charge, considérée comme idéale mais potentiellement coûteuse [8], sur l'observance du traitement et la réponse virologique n'avait pas été scientifiquement démontrée.

Le but principal de cette étude a été d'évaluer l'impact sur l'observance du traitement de l'éducation systématisée du malade et de son entourage par une infirmière (protocole PEGOBS). Les objectifs secondaires ont été de 1) définir les motifs et les modalités d'une mauvaise observance ; 2) mesurer l'impact de l'intervention sur l'efficacité du traitement, la qualité de vie des malades et les conséquences médico-économiques.

Il faut souligner que cette étude a été réalisée avant la mise sur le marché des nouvelles antiprotéases actives dans l'hépatite C. Néanmoins, la bithérapie par interféron pégylé et la ribavirine restant un élément majeur du traitement par trithérapie, les problèmes d'observance et d'efficacité thérapeutique sont conceptuellement les mêmes.

Patients et méthodes

L'étude a été prospective, multicentrique, comparative, randomisée, coordonnée par le service d'hépatogastroentérologie et transplantation du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Montpellier (centre 1), avec la participation du réseau hépatites Languedoc-Roussillon. Les malades ont été randomisés en deux groupes (1:1) : un groupe A avec consultation infirmière standardisée systématique et un groupe B de malades ayant un suivi pragmatique. Les 12 centres participants étaient des services hospitaliers publics d'hépatogastroentérologie, universitaires (n=2) ou non (n=10).

Les critères d'inclusion étaient simples et ouverts à tout patient adulte tiré au sort, volontaire pour participer et ayant une indication de bithérapie pour hépatite chronique C, soit en première intention (patients naïfs), soit en raison d'un échec thérapeutique antérieur (rechuteurs ou non répondeurs).

Tableau 1 Observance du traitement antiviral vis-à-vis du VHC selon la durée du traitement prévue et l'existence d'un programme d'éducation thérapeutique (groupe A) ou non (groupe B), étude PEGOBS, France / *Table 1* Adherence to HCV treatment according to the scheduled duration and application of a therapeutic education program (group A) or not (group B), PEGOBS Study, France

Toute durée prévue de traitement (24 ou 48 semaines)	Tous les patients (N=244)			Patients inclus centre 1 (N=128)		
	Groupe A	Groupe B	p	Groupe A	Groupe B	p
Observance du traitement complet (24 ou 48 semaines)	91 (74,0%)	76 (62,8%)	0,06	54 (83,1%)	39 (61,9%)	0,007
Traitement prévu pour 24 semaines	Tous patients (N=80)			Patients inclus centre 1 (N=37)		
	Groupe A	Groupe B	p	Groupe A	Groupe B	p
Observance à 24 semaines	31 (83,6%)	35 (76,7%)	NS	16 (94,1%)	18 (90,0%)	NS
Traitement prévu pour 48 semaines	Tous patients (N=164)			Patients inclus centre 1 (N=91)		
	Groupe A	Groupe B	p	Groupe A	Groupe B	p
Observance du traitement complet à 48 semaines	60 (69,7%)	41 (53,2%)	0,03	38 (79,1%)	21 (48,8%)	0,002

Les patients inclus dans le groupe A étaient suivis selon le planning de visite avec une consultation médicale assurée par le médecin investigateur et une consultation infirmière de complément systématique à J0, au démarrage du traitement, à S4, S8, S12, S24, et S36. Les patients inclus dans le groupe B étaient suivis de façon pragmatique selon le planning des visites, avec une consultation médicale sans consultation infirmière systématique. Le suivi pragmatique comprenait des consultations médicales d'hépatologie au moins à S4, S12, S24, S36, S48 et plus souvent si nécessaire. Il était ouvert en termes de contenu et de support selon les habitudes du centre. Après la fin du traitement, les patients étaient évalués à 12 et 24 semaines pour mesurer la réponse virologique soutenue (définie par un ARN VHC non détectable 24 semaines après la fin du traitement).

L'infirmière utilisait un questionnaire standardisé pour déterminer les connaissances du patient sur sa maladie et les effets secondaires des traitements. Ce questionnaire a été établi par des infirmières spécialisées en éducation thérapeutique et relu par un médecin. Il n'a pas fait l'objet d'une validation spécifique. Cependant, il a été élaboré à partir de questionnaires déjà utilisés dans d'autres pathologies, en particulier l'infection par le VIH. Il était centré sur la connaissance de l'infection virale C par le patient, du traitement,

de sa conduite et des effets secondaires, ainsi que sur des éléments pouvant intervenir comme comorbidité. Ces éléments ont été analysés à partir de 2 questionnaires dont le contenu détaillé est publié *in extenso* par ailleurs [8].

L'infirmière devait répondre aux questions posées par le patient et l'informer le plus largement possible avec les moyens mis à sa disposition (texte, dessin, etc.). Elle guidait cette consultation avec l'objectif de renforcer l'observance du traitement. Les infirmières d'ETP de chaque centre ont disposé de supports identiques et ont bénéficié d'une série de formations pour standardiser et homogénéiser la démarche d'ETP entre les centres.

L'observance du traitement, définie par sa poursuite selon le schéma prévu, était correcte quand la durée prévue de traitement était complète.

Une analyse médico-économique prospective de la prise en charge thérapeutique a été réalisée sur un échantillon aléatoire de patients dans les deux groupes.

Résultats

Au total, les 250 patients sollicités pour participer à l'étude ont tous accepté, et ont été randomisés. Six d'entre eux (tous du groupe B) n'ont pas reçu de traitement. L'analyse a donc porté sur 244 patients, 123 étant inclus dans le

groupe A, et 121 dans le groupe B. Les patients des groupes A et B n'étaient pas différents en termes d'âge moyen (47 ans) et de sexe ratio H/F (respectivement 64% et 36% vs. 61% et 39%), de fréquence de fibrose étendue F3/F4 (29,4% vs. 32,1%) et de traitement antiviral antérieur (patients non répondeurs ou rechuteurs : 42,6% vs. 36,1%).

Adhésion au traitement selon le projet thérapeutique initial

Les résultats sont présentés dans le tableau 1. Sur l'ensemble des patients, l'adhésion au traitement tendait à être un peu supérieure dans le groupe A (éducation thérapeutique), cette tendance s'accroissant avec la durée prévue de traitement ($p=0,06$). L'adhésion au traitement, analysée selon la durée de traitement prévue, n'était pas différente dans les deux groupes pour une durée de 24 semaines. En revanche, pour une durée de traitement prévue de 48 semaines, l'adhésion était meilleure dans le groupe A à 24 semaines (72,1% vs. 57,1%) et à 48 semaines (69,7% vs. 53,2%), ($p < 0,03$).

Motifs d'arrêt prématuré du traitement et perdus de vue

Les causes principales d'arrêt prématuré du traitement étaient les effets indésirables, la survenue d'une affection annexe, le souhait du patient, l'absence de réponse virologique en cours de suivi, la rechute d'une consommation excessive d'alcool antérieure. Par ailleurs, les patients perdus de vue ont été considérés comme des échecs d'observance. Le pourcentage d'arrêt prématuré de traitement pour non-réponse virologique n'était pas différent entre les deux groupes ($p=0,09$) même s'il tendait à être plus élevé dans le groupe B (8,2% vs. 3,2%).

Résultats virologiques

La réponse virologique soutenue (RVS) est présentée dans le tableau 2. Sur l'ensemble des traitements, la RVS était significativement plus importante dans le groupe A que dans le groupe B à 24 semaines (38,2% vs. 24,8%).

L'impact de l'éducation thérapeutique variait selon la durée de traitement initialement prévue. En effet, pour les traitements de 24 semaines, le pourcentage de RVS n'était pas différent entre les deux groupes même si ce pourcentage était plus élevé dans le groupe A (70,6% vs. 55%). En revanche, pour les traitements de 48 semaines, le pourcentage de RVS était significativement plus élevé dans le groupe A (39,6% vs. 9,3% ; $p=0,009$).

Facteurs pronostiques de réponse virologique soutenue

Les facteurs significatifs ($p<0,05$) de RVS dans l'analyse bivariée (tableau 3) étaient l'éducation thérapeutique (patients du groupe A), le traitement de première intention (patient naïf de traitement), l'infection par un génotype VHC 2/3 et un ARN VHC sérique indétectable à 12 semaines de traitement. En revanche, étaient non significatifs : une fibrose extensive F3/F4, le sexe, une virémie faible inférieure à 715 000 UI/mL à l'inclusion, l'âge <45 ans, les ALAT à l'inclusion et la prise en charge dans le centre 1.

Tableau 2 Réponse virologique soutenue (RVS), 24 semaines après la fin du traitement antiviral vis-à-vis du VHC (charge virale VHC <50 IU/mL) selon la durée prévue de traitement et l'existence d'un programme d'éducation thérapeutique (groupe A) ou non (groupe B), étude PEGOBS, France / *Table 2* Sustained virological response (SVR), 24 weeks after the end of HCV treatment (viral load <50IU/mL) according to the scheduled duration and application of a therapeutic education program (group A) or not (group B), PEGOBS Study, France

Toute durée prévue de traitement 24 ou 48 semaines	Total des patients (N=244)			Patients centre 1 (N=128)		
	Groupe A	Groupe B	p	Groupe A	Groupe B	p
RVS à semaine 24	47 (38,2%)	30 (24,8%)	0,02	31 (47,7%)	15 (23,8%)	0,004
Traitement prévu pour 24 semaines	Total des patients (N=80)			Patients centre 1 (N=37)		
	Groupe A	Groupe B	p	Groupe A	Groupe B	p
RVS à semaine 24	21 (56,8%)	20 (46,5%)	NS	12 (70,6%)	11 (55%)	NS
Traitement prévu pour 48 semaines	Total des patients (N=163)			Patients centre 1 (N=91)		
	Groupe A	Groupe B	p	Groupe A	Groupe B	p
RVS à semaine 24	26 (30,2%)	10 (13,0%)	0,008	19 (39,6%)	4 (9,3%)	0,0009

Tableau 3 Réponse virologique soutenue : analyse bivariée des facteurs pronostiques. Étude PEGOBS, France / Table 3 Sustained virological response: bivariate analysis of prognosis factors. PEGOBS Study, France

N=244	Charge virale VHC indétectable 24 semaines après la fin du traitement N=77	Charge virale VHC détectable, 24 semaines après la fin du traitement N=167	p
Inclus dans groupe A*	47 (61,0%)	76 (45,5%)	0,02
Pris en charge dans le centre 1	46 (59,7%)	82 (49,1%)	0,12
Naïf de traitement antiviral	56 (73,7%)	90 (54,5%)	0,005
Infecté par génotype VHC 2/3	42 (54,5%)	48 (28,7%)	0,0001
Fibrose hépatique F3-F4 à l'inclusion**	21 (28,8%)	49 (31,6%)	NS
Sexe masculin	49 (63,6%)	104 (62,3%)	NS
Charge virale VHC à l'inclusion ≤715 000 IU/mL (ARN VHC)	44 (58,7%)	70 (45,7%)	0,06
Âge ≤45 ans	40 (51,9%)	77 (46,1%)	NS
Taux d'Alat à l'inclusion (x limite supérieure de la normale)	2,0	1,9	NS
Charge virale VHC indétectable à la semaine 12 de traitement	69 (95,8%)	81 (51,6%)	<0,0001

*Groupe A : patients bénéficiant d'un programme d'éducation thérapeutique ; **Score Métavir.

Les facteurs associés à une RVS (analyse multivariée, tableau 4) étaient les génotypes 2/3 (odds ratio (OR) : 2,9), le fait d'être traité dans le groupe A avec éducation thérapeutique (OR:2,5), d'être un patient naïf de traitement antérieur (OR:2,3), d'avoir une virémie faible à l'inclusion (OR:1,8) et d'être pris en charge dans le centre 1 (OR:1,8).

La probabilité d'avoir une RVS a été également déterminée en prenant en compte la réponse virologique non détectable à 12 semaines (tableau 4). On retrouvait un OR de 2,4 pour les patients naïfs de traitement antérieur : OR de 2,3 pour le groupe A avec éducation thérapeutique et OR de 1,9 pour les génotypes 2/3.

Analyse médico-économique

L'analyse médico-économique, réalisée à partir d'un échantillon aléatoire de 63 patients du groupe A et 58 patients du groupe B [9] a permis d'estimer la somme des coûts directs et indirects à 14 012 euros pour le groupe A et à 12 379 euros pour le groupe B pour un traitement de 24 semaines (différence non significative), et à 25 909 euros (groupe A) et 21 622 euros (groupe B) pour le traitement de 48 semaines (différence non significative).

Discussion

Sur l'ensemble des patients, l'adhésion au traitement tendait à être un peu supérieure dans le groupe avec éducation thérapeutique. Elle variait selon la durée prévue de traitement ; pour la durée la plus courte, de 24 semaines, il n'y avait pas d'avantage.

Sur l'ensemble des traitements, la réponse virologique soutenue (RVS) augmentait de plus 50% par rapport au résultat du traitement fait de façon pragmatique, quels que soient la durée de traitement et le génotype (38,2% vs. 24,8%). Cette différence était principalement marquée pour les traitements prévus de 48 semaines mais n'était pas significative pour les traitements de 24 semaines.

Les pourcentages de RVS observés étaient tous plus faibles comparés aux résultats des essais « pivotaux » de bithérapie [1-4]. Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs : a) la présence de patients non répondeurs dans les deux groupes ; b) une sélection des patients moins stricte que dans les essais thérapeutiques visant à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ; c) l'inclusion de patients dans cette étude correspondant beaucoup plus à ceux observés dans la « vraie vie ».

Les facteurs intervenant potentiellement dans la RVS ont été analysés, en particulier *a priori* le type de traitement de première intention ou non, le génotype et l'extension de la fibrose.

Sur l'ensemble des patients, les patients naïfs de traitement antérieur avaient une RVS nettement plus importante dans le groupe A comparé au groupe B.

Chez les malades ayant eu un traitement antérieur, avec non-réponse ou rechute virologique, la RVS était globalement 2 fois plus faible que chez les patients naïfs de traitement, quel que soit le groupe A ou B. Pour ceux traités antérieurement, non répondeurs ou rechuteurs, la RVS

était dans le groupe A nettement et significativement supérieure au groupe B.

Chez les patients ayant une fibrose extensive F3/F4 ou une cirrhose, la réponse virologique soutenue était dans le groupe A plus de 2 fois supérieure au groupe B.

Les facteurs de RVS évalués en analyse bivariée identifiaient de façon significative : l'éducation thérapeutique dans le groupe A, un traitement de première intention, l'infection par un génotype VHC 2 ou 3, l'ARN VHC indétectable à 12 semaines de traitement. Ces facteurs sont ceux habituellement retrouvés dans les essais thérapeutiques sur la bithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine. La probabilité d'avoir une RVS ajustée à la réponse virologique précoce (ARN VHC indétectable à 12 semaines) était associée aux paramètres suivants : les patients naïfs de traitement antérieur, l'éducation thérapeutique et les génotypes 2/3.

Cette étude montre de meilleurs résultats pour l'observance et la réponse virologique dans le centre 1, coordinateur de l'étude. Ceci pourrait s'expliquer par une plus grande expérience de l'infirmière coordinatrice et un investissement particulièrement important. Cette infirmière était en effet la principale contributrice aux outils d'ETP utilisés pendant les séances. De ce fait, il est raisonnable de considérer qu'elle était particulièrement bien adaptée pour les utiliser. Ceci montre l'importance de l'expérience en ETP dans un champ spécifique d'application.

Ces résultats prospectifs vont dans le même sens que deux autres études d'éducation thérapeutique réalisées en France. L'une basée sur un observatoire (CheObs) a montré une meilleure observance et une meilleure RVS pour les patients de génotype 3 [10]. L'autre, réalisée de façon contrôlée non randomisée, montrait une meilleure observance et une meilleure RVS tous génotypes confondus [11].

L'analyse médico-économique a montré que le programme d'éducation thérapeutique n'augmente pas de façon significative le coût global des traitements, alors que ce programme représente un avantage important pour l'observance et la guérison. Dans l'hypothèse dans laquelle un patient en échec thérapeutique serait systématiquement remis sous traitement pour 48 semaines comme cela est recommandé, l'estimation de l'économie réalisée grâce à l'ETP en évitant des échecs et des retraitements est de 690 560 euros pour 100 patients [9].

En conclusion, ces résultats montrent : 1) l'importance de l'éducation thérapeutique dans le traitement de l'hépatite C, particulièrement dans les groupes les plus difficiles avec génotypes relativement résistants ou échec thérapeutique antérieur ; 2) l'importance de l'expérience de l'infirmière coordonnant l'ETP ; 3) les conséquences médico-économiques positives de l'ETP.

Références

- [1] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
- [2] Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin

Tableau 4 Réponse virologique soutenue : analyse multivariée des facteurs pronostiques. Étude PEGOBS, France / Table 4 Sustained virological response: multivariate analysis of prognosis factors. PEGOBS Study, France

Résultats selon la procédure pas-à-pas	Odds ratio (IC95%)	
Infecté par un génotype VHC 2 ou 3	2,9	[1,5-5,4]
A bénéficié du programme d'éducation thérapeutique (groupe A)	2,5	[1,3-4,6]
Naïf de traitement antiviral vis-à-vis du VHC	2,3	[1,2-4,5]
ARN VHC <715 000 IU/mL à l'inclusion	1,8	[0,99-3,3]
Pris en charge dans le centre 1	1,8	[0,98-3,4]

therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005;54(6):858-66.

[3] Bonny C, Fontaine H, Poynard T, Hézode C, Larrey D, Marcellin P, *et al*. Effectiveness of interferon plus ribavirin combination in the treatment of naive patients with hepatitis C virus type 1. A French multicentre retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(4):593-600.

[4] Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML, Muir AJ, Galler G, McCone J, *et al*. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy *versus* flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIb study. *J Hepatol*. 2008;48(suppl 2):S370-1 (Abstr 991).

[5] Larrey D. Hépatite chronique C : quelles sont les recommandations en dehors du traitement antiviral ? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(HS 2):283-90.

[6] Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, *et al*. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials*. 2003;4(2):121-31.

[7] Larrey D, Couzigou P, Denis J. Chronic hepatitis C: management of side effects of treatment. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(8-9 Pt 3):4520-8.

[8] Larrey D, Salsé A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B, *et al*; Hepatitis C Network of Languedoc Roussillon (France). Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon- 2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):781-5.

[9] Larrey D, Salsé A, Castelli C, Bozonnat MC, Pageaux GP, Ribard D, *et al*. Quel est le coût d'un traitement par Peginterferon *alpha*2a-ribavirine dans

l'hépatite chronique C ? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:CO26 (Abstract).

[10] Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T, *et al*. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(40):6195-6203.

[11] Renou C, Lahmek P, Pariente A, Denis J, Cadranet JF, Giraud R, *et al*. Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment. *Hepatology*. 2009;50(Suppl 4):729A.