

Anti-infectieux: 10. Hépatites

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F Van Bambeke et P. Tulkens, et des exposés de la Chaire Francqui du Prof. E. Declercq (Katholieke Universiteit Leuven)

Une pathologie lourde ...

pathologie	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Hépatite aiguë	75-90 % (adulte)	30-50 % (adulte) ^a	20 %		
Portage chronique			60-80 %		
Hépatite chronique		10 %	10-70 %	5 % ^c 80 % ^d	
Cirrhose		~ 2 %	5-20 %	~ 3 % ^c ~ 40 % ^d	
Cancer		~ 2 % ^b	1-5 %	?	
mortalité		~ 1 %	1-5 %	2-20 %	0.4-4 %

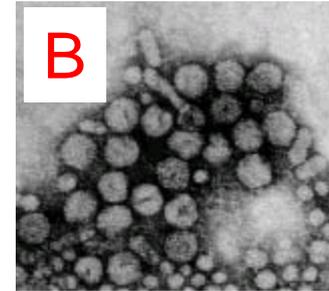
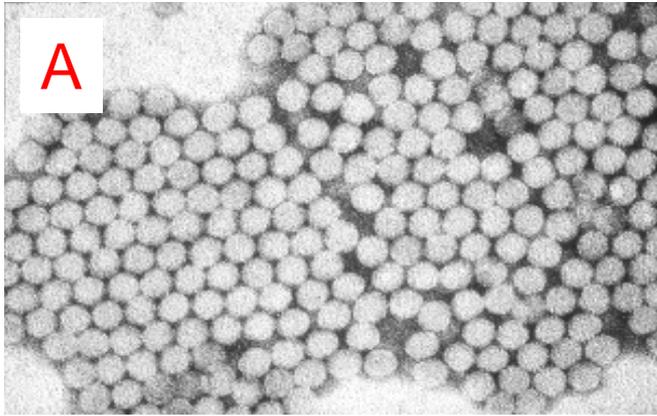
^a fulminante dans 1 % des cas symptomatiques

^b cause de > 50 % des cancers hépatiques

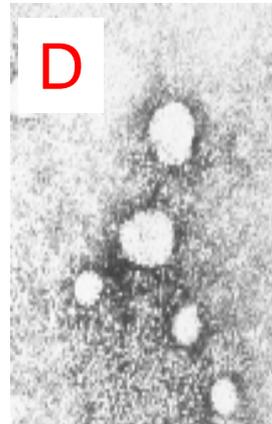
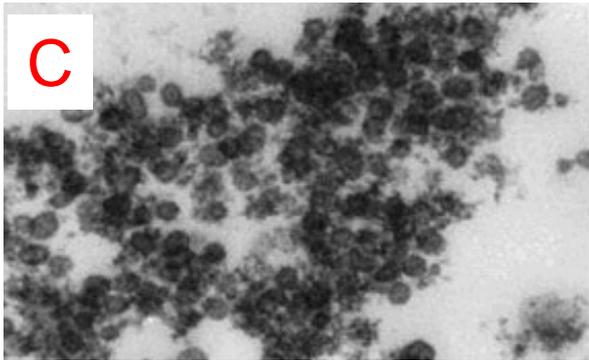
^c co-infection HBV/HDB

^d infection par HDV chez un porteur chronique HBV

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub_hepatitis.htm



L' **ABC** de la pathophysiologie et l'épidémiologie



L'hépatite : ce que le virus fait à l'intérieur



Foie normal

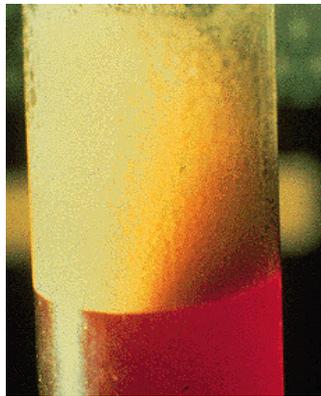
Foie - HBV



... se voit à l'extérieur



ictère



urine foncée



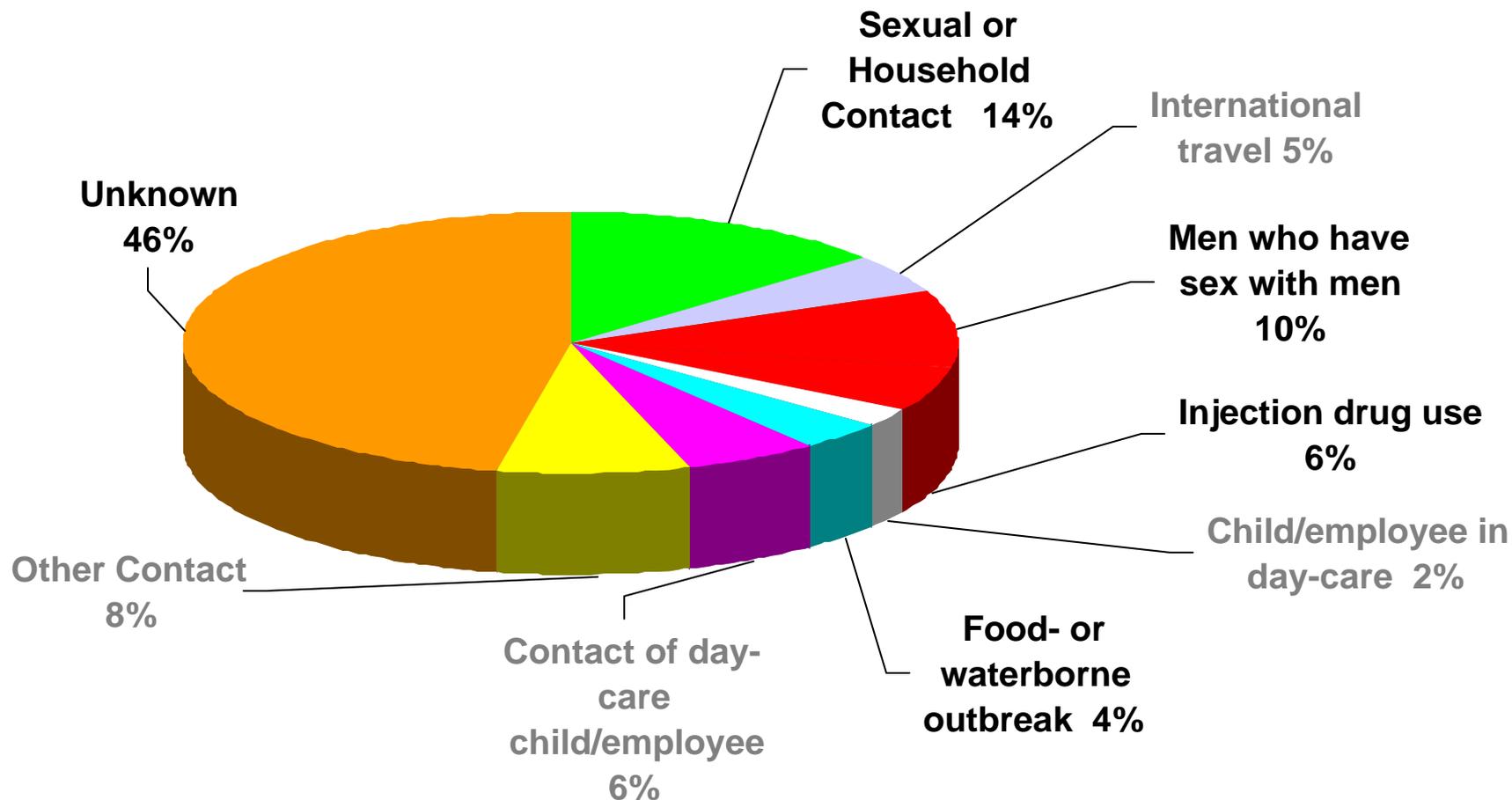
nausées, vomissements



fatigue, perte d'appétit

A

Voies de transmission de l'hépatite A



Voie féco-orale

Voie sexuelle ou sanguine



A

Prévention de l'hépatite A

- **Hygiène (lavage des mains)**
- **Mesures sanitaires (eau potable)**
- **Vaccins (pre-exposition)**
- **Immunoglobulines (pre- et post-exposition)**



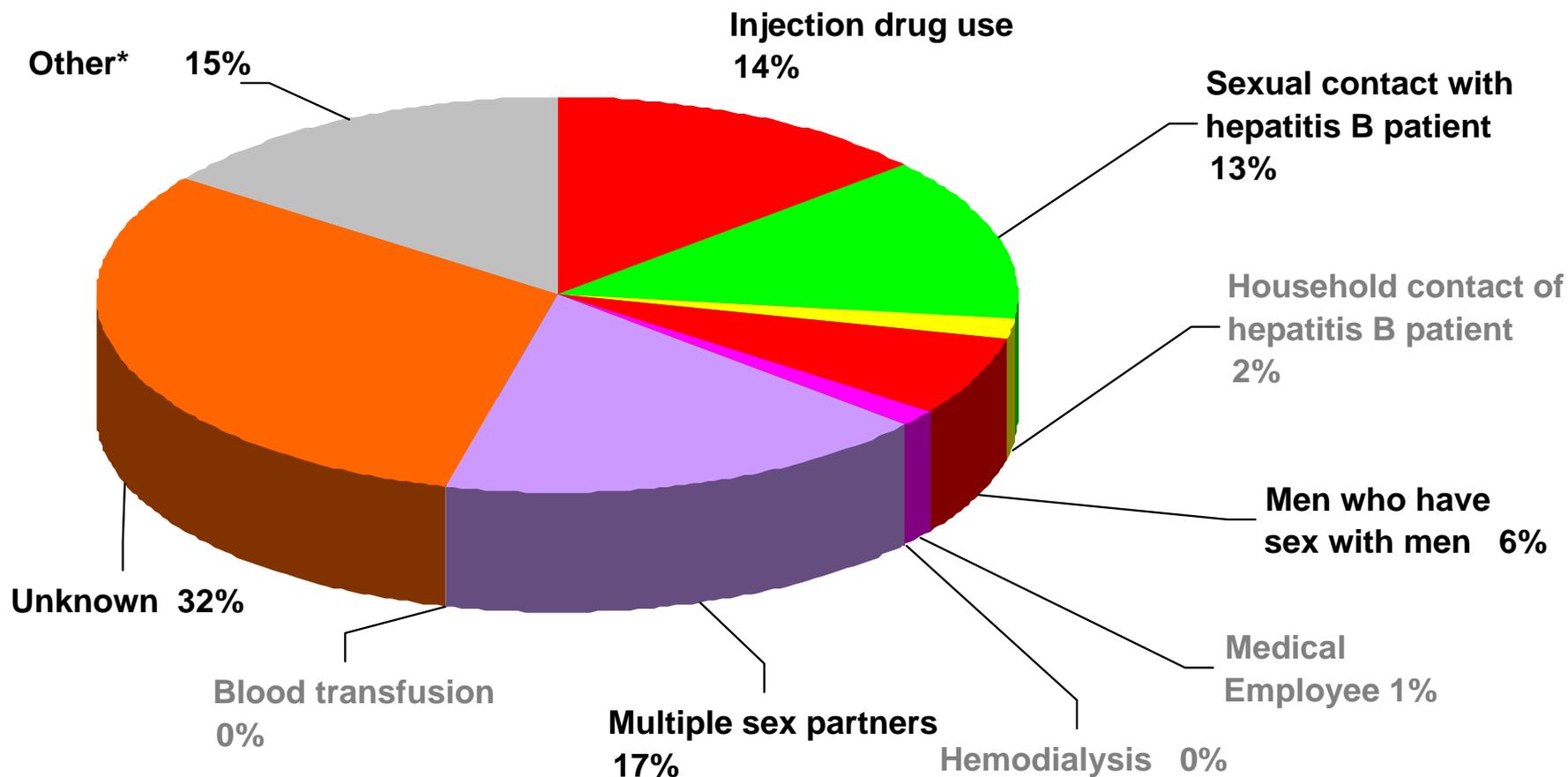
Régions à risque pour l'hépatite A

Hepatitis A, 2003



B

Voies de transmission de l'hépatite B



*Other: Surgery, dental surgery, acupuncture, tattoo, other percutaneous injury

Voie sexuelle et périnatale - sanguine



B

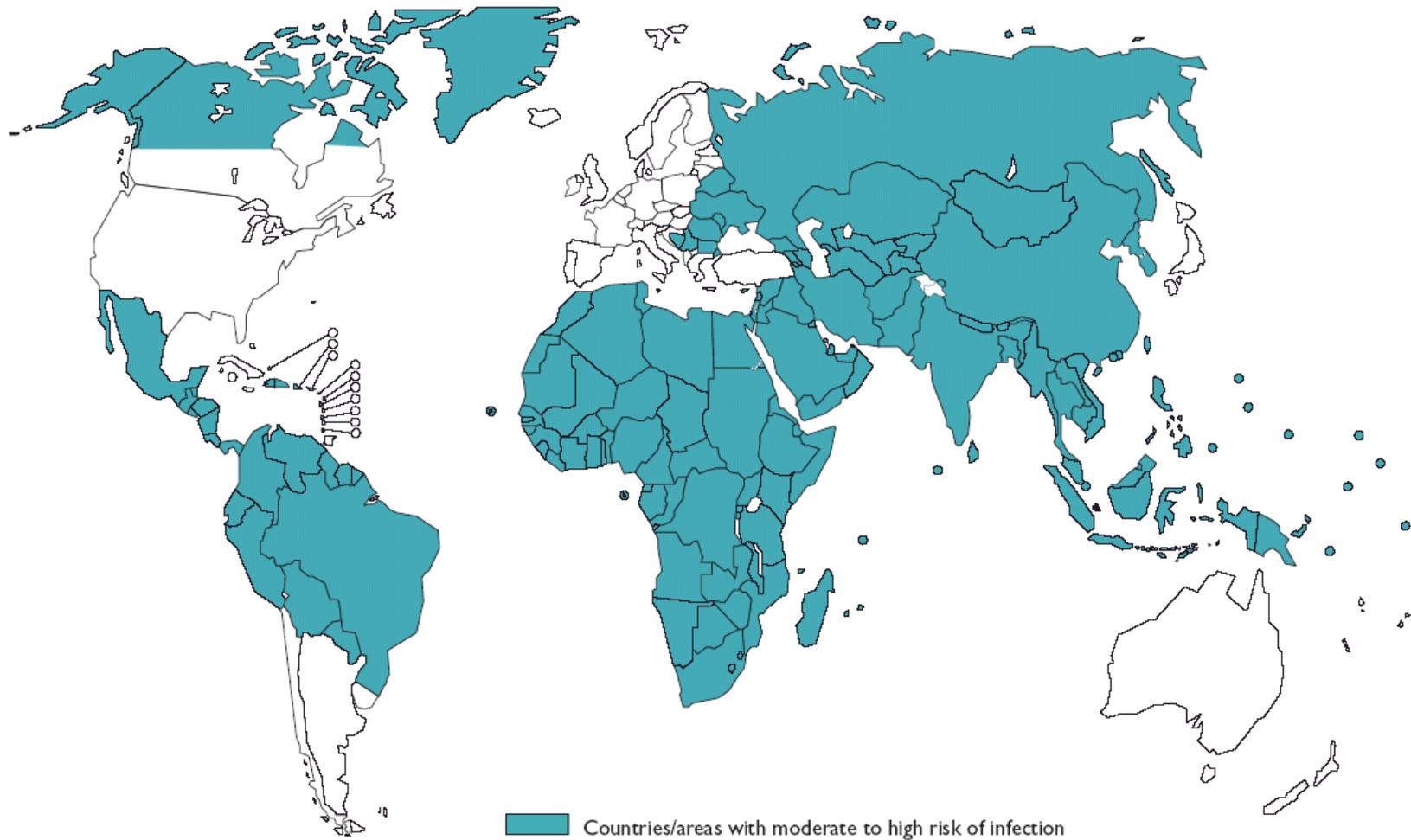
Prévention de l'hépatite B

- **Objets de toilette personnels**
- **Couverture de blessure**
- **Vaccins (pre-exposition)**



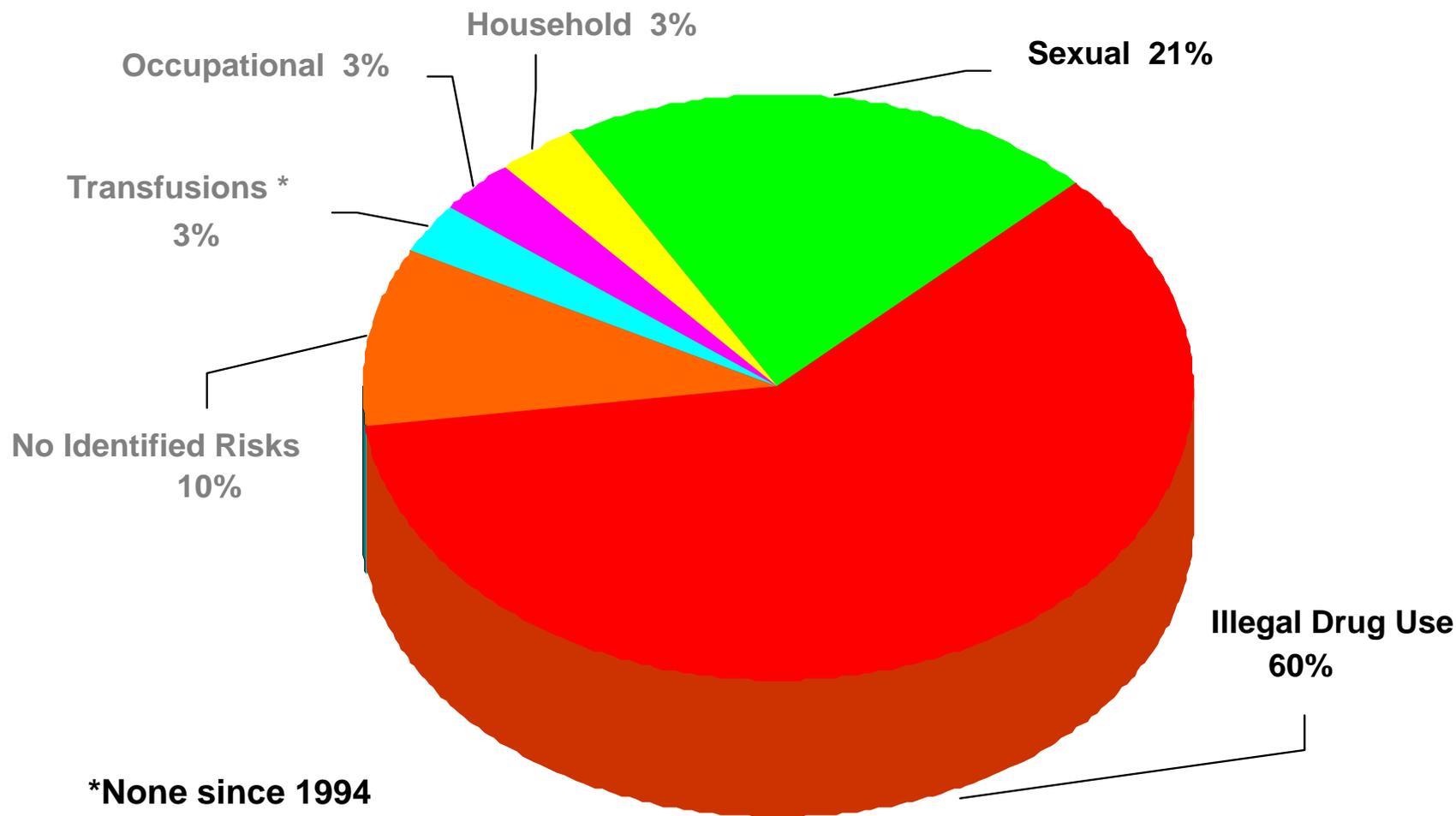
Régions à risque pour l'hépatite B

Hepatitis B, 2003



C

Voies de transmission de l'hépatite C



voie sanguine (sexuelle)

probablement d'autres voies encore inconnues



C

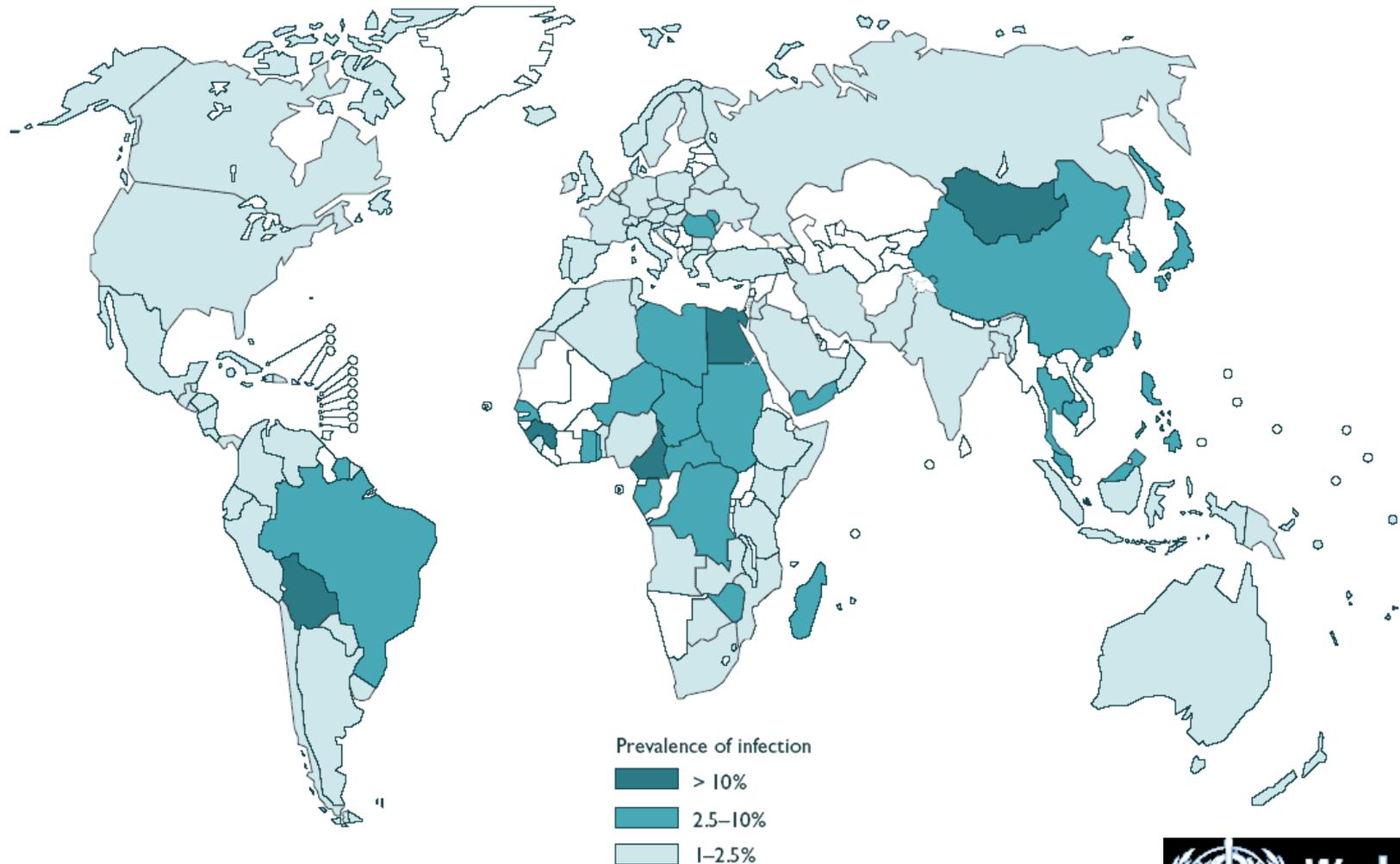
Prévention de l'hépatite C

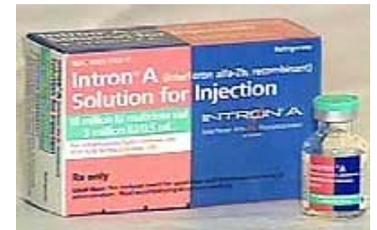
- **Eviter les expositions au sang et autres fluides potentiellement contaminés**
- **Ne pas partager les objets de toilette**
- **Dépister les personnes à risque**



Régions à risque pour l'hépatite C

Hepatitis C, 2003





L'ABC des antiviraux



Antiviraux disponibles pour HBV / HCV

1992

1998

2002

2005

interferon- α -2b

Intron A
Roferon A

lamivudine

Epivir
Zeffix

**adefovir
dipivoxil**

Hepsera

PEG-interferon- α -2b

Pegasys
Pegintron

B

C

B

B

B

C

Antiviraux disponibles pour HBV / HCV

Comparaison de données cliniques vis-à-vis de HBV

critère	Statut Ag	INF- α -2b	lamivudine	adefovir dipivoxil	PEG INF- α -2b
efficacité	séroconversion HbeAg(+) \rightarrow (-)	18 %	16-18 %	21 %	27 %
	réduction ADN HBV [HbeAg(-)]	60-70 %	50-70 %	51%	63 %
durée traitement	HbeAg(+)	4-6 mois	> 1 an	> 1 an	1 an
	HbeAg(-)	1 an	indéfinie	indéfinie	indéfinie
durabilité de la réponse	HbeAg(+)	80-90 %	50-80 %	91 %	~ 80 %
	HbeAg(-)	~ 20 %	< 10 %	< 10 %	~ 30 %
voie d'adm.		sous-cut.	orale	orale	sous-cut.
effets sec.		nombreux	rares	rares	nombreux
résistance		-	20 % (1 an) 70 % (5 ans)	0 % (1 an) 18 % (4 ans)	-

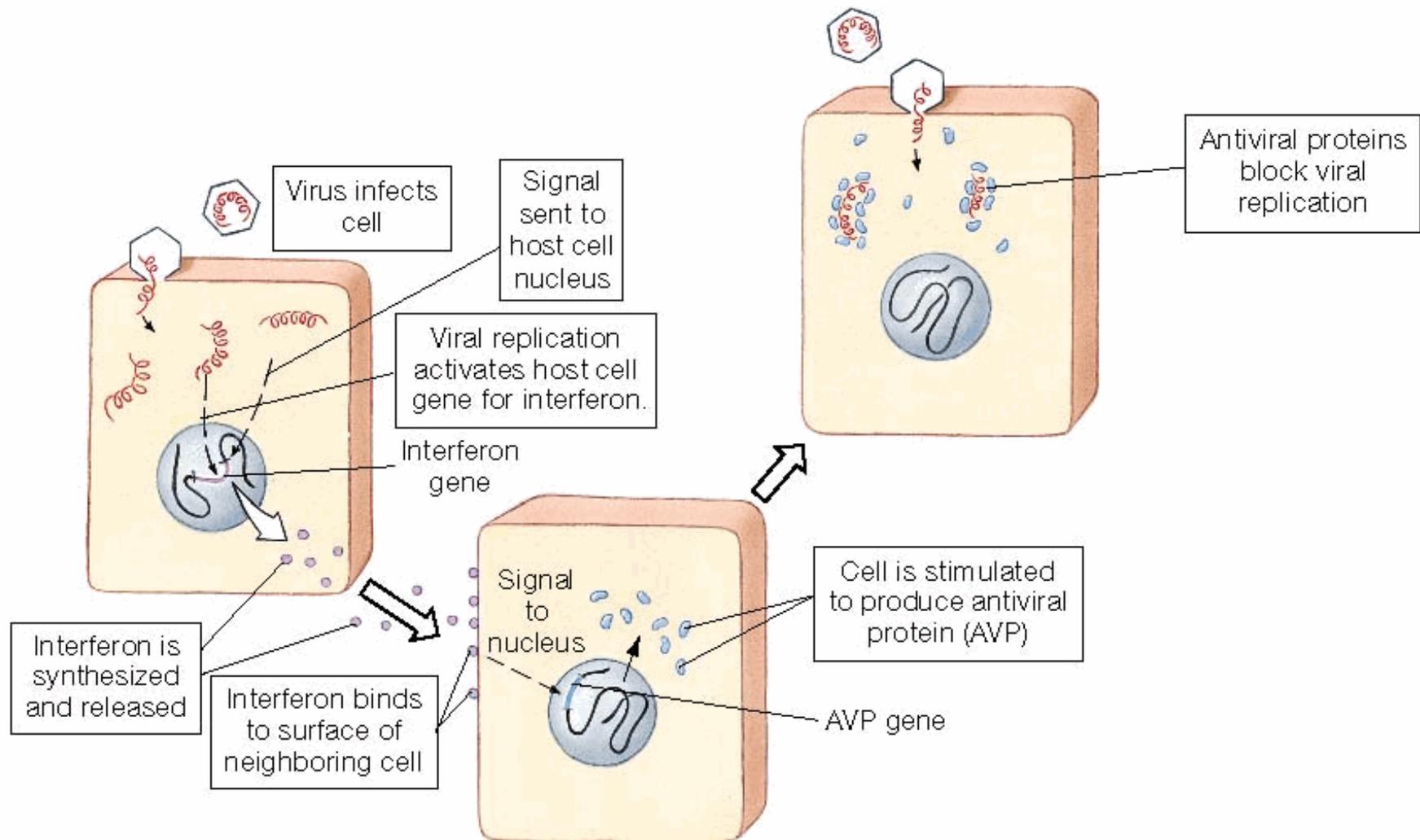
Han, Drugs (2006) 66:1831-51

Interféron, un peu d'histoire...

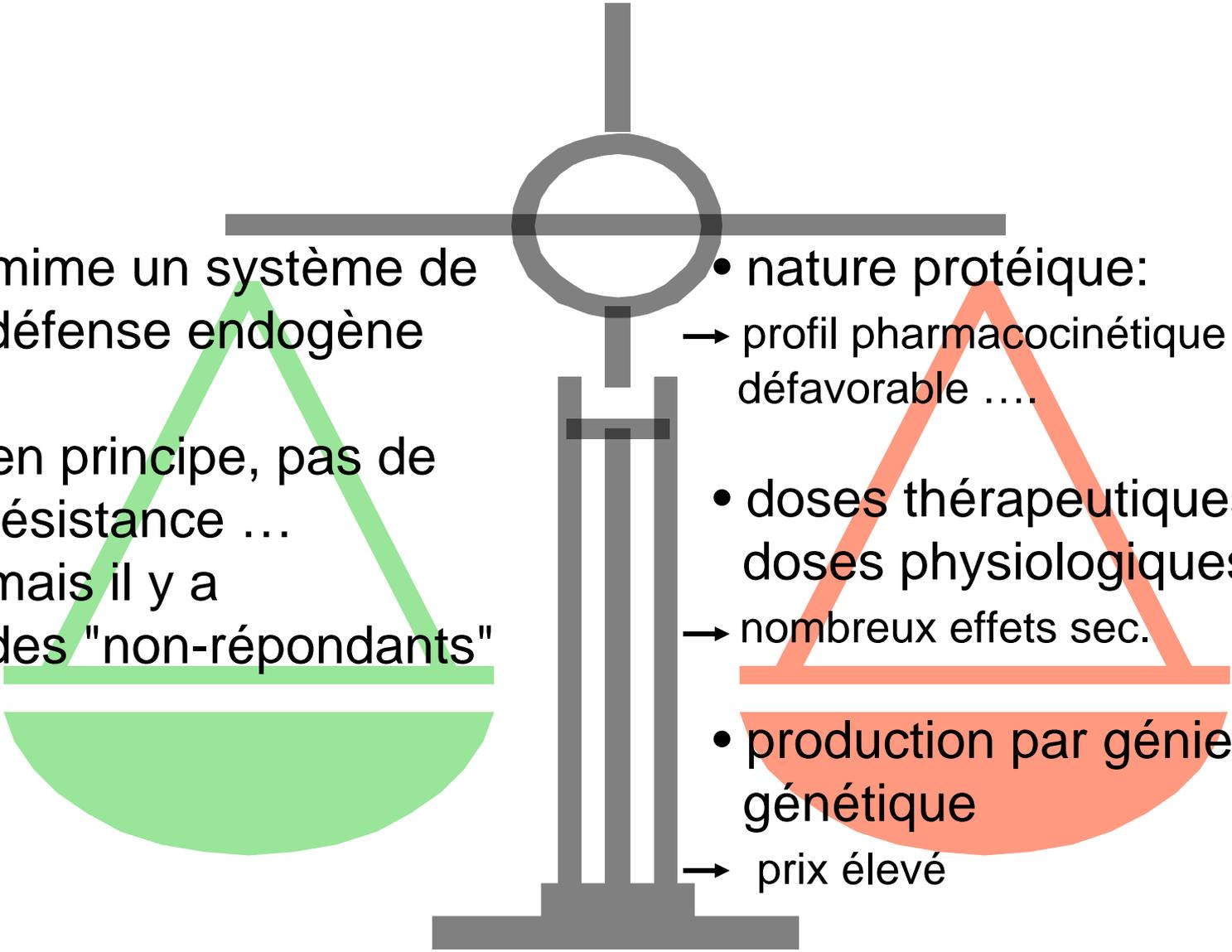


- 1957: découverte d'une substance produite par les cellules immunitaires "interférant" dans la multiplication du virus influenza
- 1980: production par recombinaison génétique
→ usage pharmaceutique envisageable
- ~ 1990: introduction dans l'arsenal thérapeutique

Mode d'action de l'interféron comme antiviral

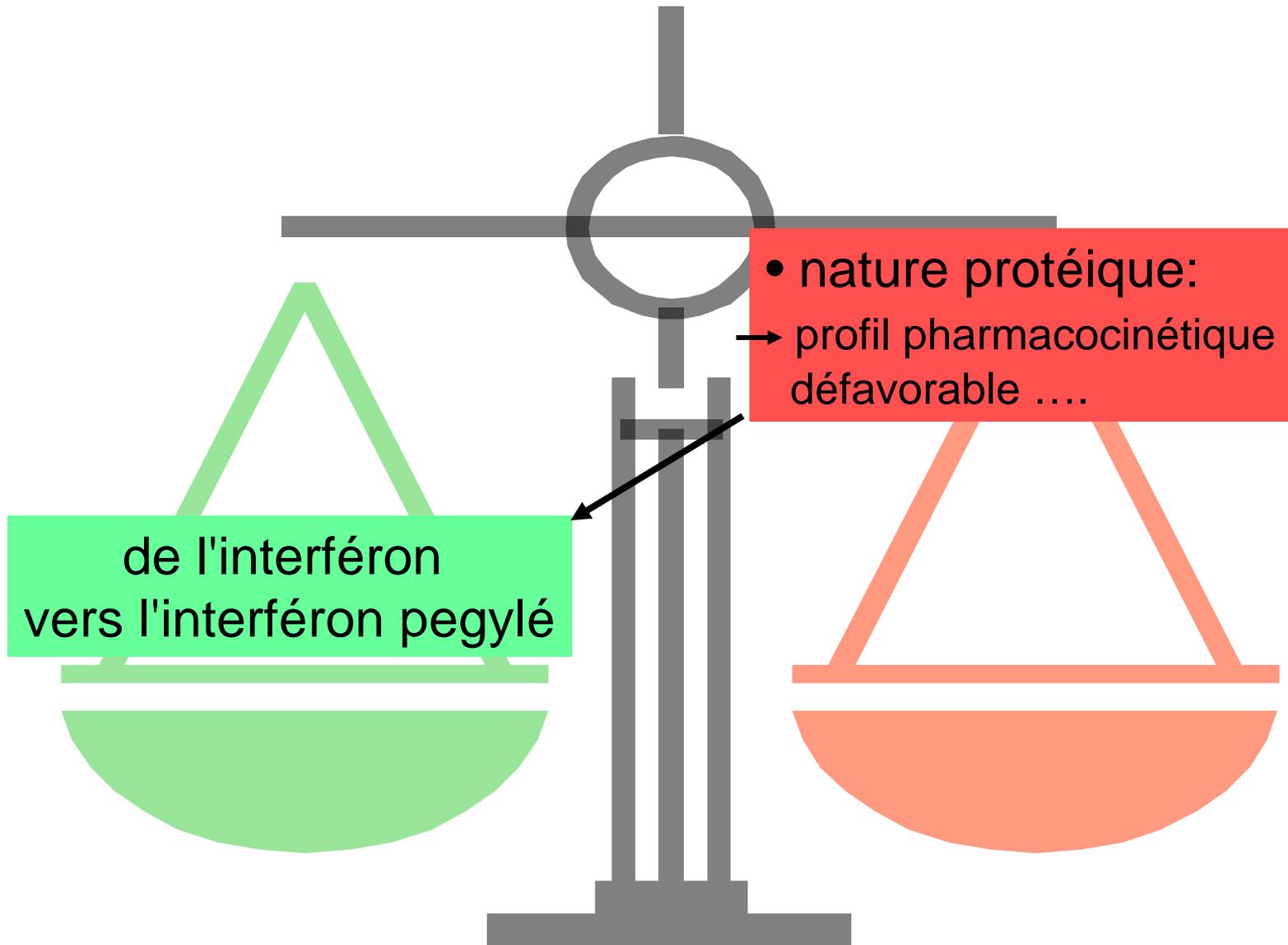


Interféron, une nouvelle stratégie antivirale

- 
- mime un système de défense endogène
 - en principe, pas de résistance ... mais il y a des "non-répondants"

- nature protéique:
 - profil pharmacocinétique défavorable
- doses thérapeutiques >> doses physiologiques
 - nombreux effets sec.
- production par génie génétique
 - prix élevé

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



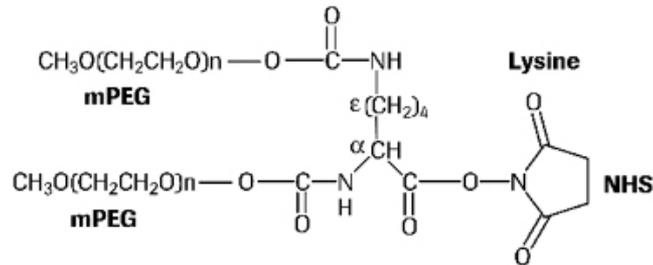
De l'interféron vers le PEG-interféron



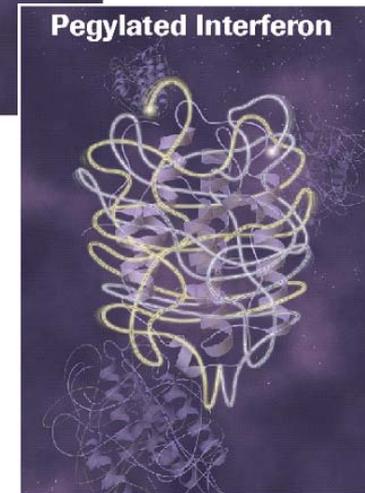
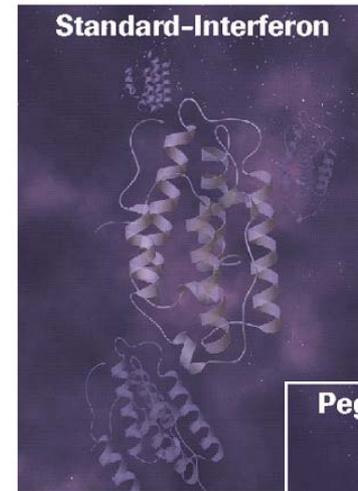
Aminoacid Sequence

- | | | |
|-----------------|-----------|----------|
| Isoleucine | Threonine | Glycine |
| Tryptophan | Glutamine | Alanine |
| Asparagine acid | Tyrosine | Valine |
| Asparagine | Proline | Leucine |
| Glutamine | Lysine | Serine |
| Isoleucine | Arginine | Cysteine |

Primary Structure of IFN
(K) = 11 Lysin residues



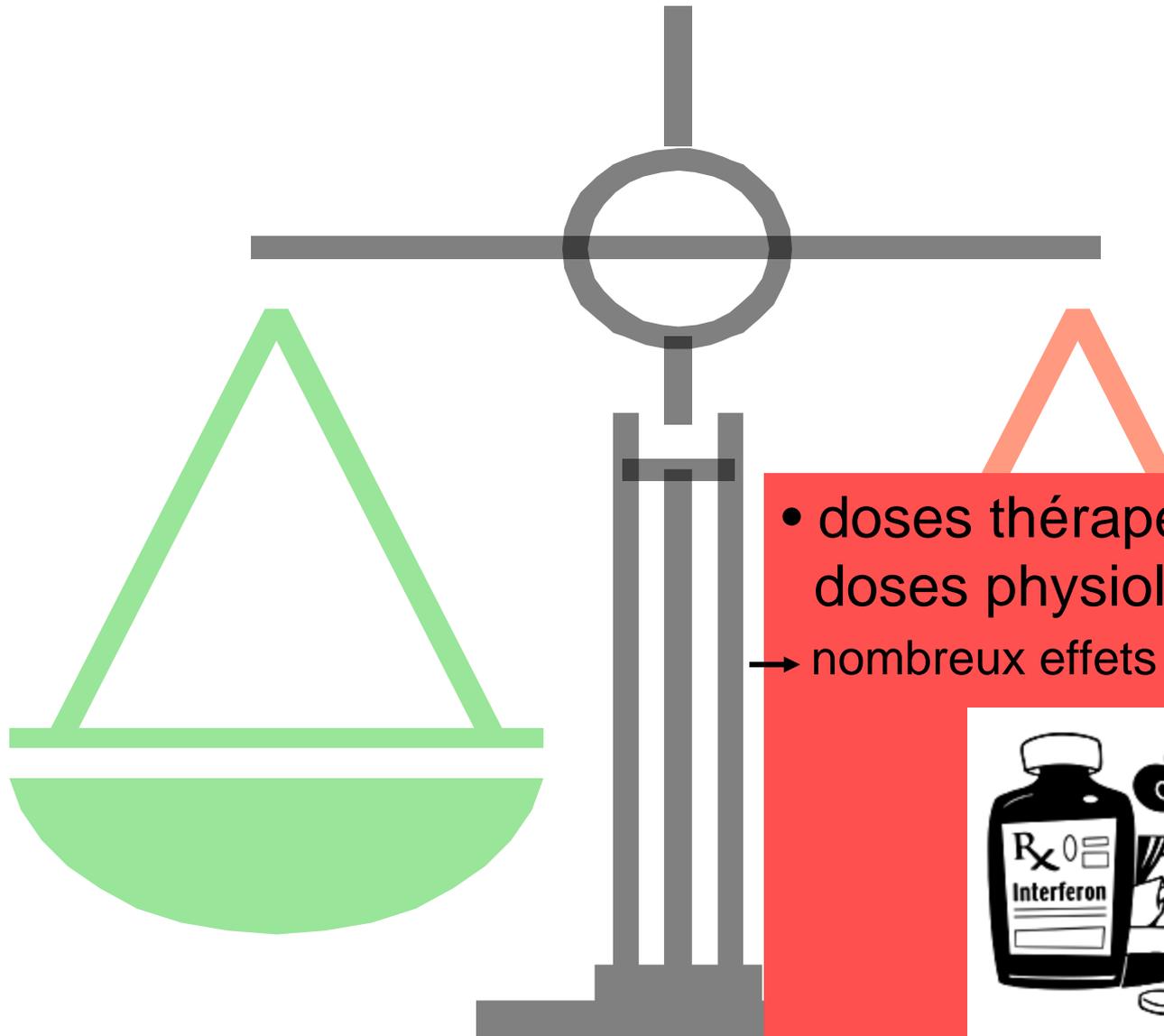
Chemical Structure of the PEG Reagent



Paramètre	INF- α	PEG-INF- α -2a	PEG-INF- α -2b
Tmax	3-12 h	72-96 h	15-44 h
T _{1/2}	8 h	70-90 h	54 h

1 X / semaine

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



- doses thérapeutiques >> doses physiologiques
- nombreux effets sec.



Effets secondaires de l'interféron

> 50 % des patients
 > 10 % des patients
 > 1 % des patients

Adverse Events
Application Site
 Injection Site
 Inflammation/Reaction

Body as a Whole
 Fatigue/Asthenia
 Headache
 Rigors
 Fever
 Weight Decrease
 RUQ Pain
 Chest Pain
 Malaise

Musculoskeletal
 Myalgia
 Arthralgia
 Musculoskeletal Pain

Central/Periph. Nerv. Sys.
 Dizziness

Endocrine
 Hypothyroidism

Autonomic Nervous Sys.
 Mouth Dry
 Sweating Increased
 Flushing

Liver and Biliary System
 Hepatomegaly

Reproductive, Female
 Menstrual Disorder

Vision Disorders
 Vision Blurred
 Conjunctivitis



Gastrointestinal
 Nausea
 Anorexia
 Diarrhea
 Vomiting
 Abdominal Pain
 Dyspepsia
 Constipation

Hematologic Disorders
 Neutropenia
 Anemia
 Leukopenia
 Thrombocytopenia

Respiratory System
 Dyspnea
 Coughing
 Pharyngitis
 Rhinitis
 Sinusitis

Psychiatric
 Insomnia
 Depression
 Anxiety/Emotional
 Lability/Irritability
 Concentration Impaired
 Agitation
 Nervousness

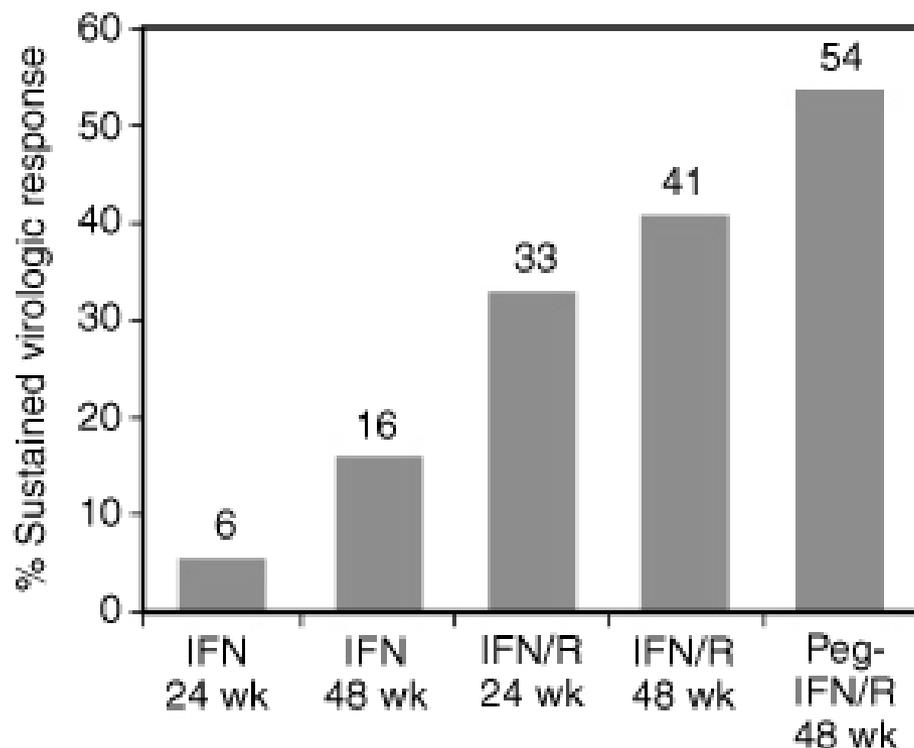
Skin and Appendages
 Alopecia
 Pruritus
 Rash
 Skin Dry

Special Senses, Other
 Taste Perversion

Interactions médicamenteuses de l'interféron

Médoc. / effet toxique	Effet et mécanisme	conseil du pharmacien
myélosuppresseurs zidovudine IECA	↗ myélosuppression neutropénie agranulocytose	contrôles réguliers de la formule sanguine
substrats CYP450 (1A2) théophylline acénocoumarol ?	↘ métabolisme et ↗ effets	
médoc. cardiotoxiques	↗ cardiotoxicité par effet additif	
médoc toxiques pour SNC alcaloïdes vinca vidarabine	↗ toxicité par effet additif	autres médicaments pris par le patient ?
didanosine	décompensation hépatique	
NRTI	neuropathie, pancréatite, acidose lactique	attention chez les patients HIV(+)

Une interaction "positive": interféron + ribavirine

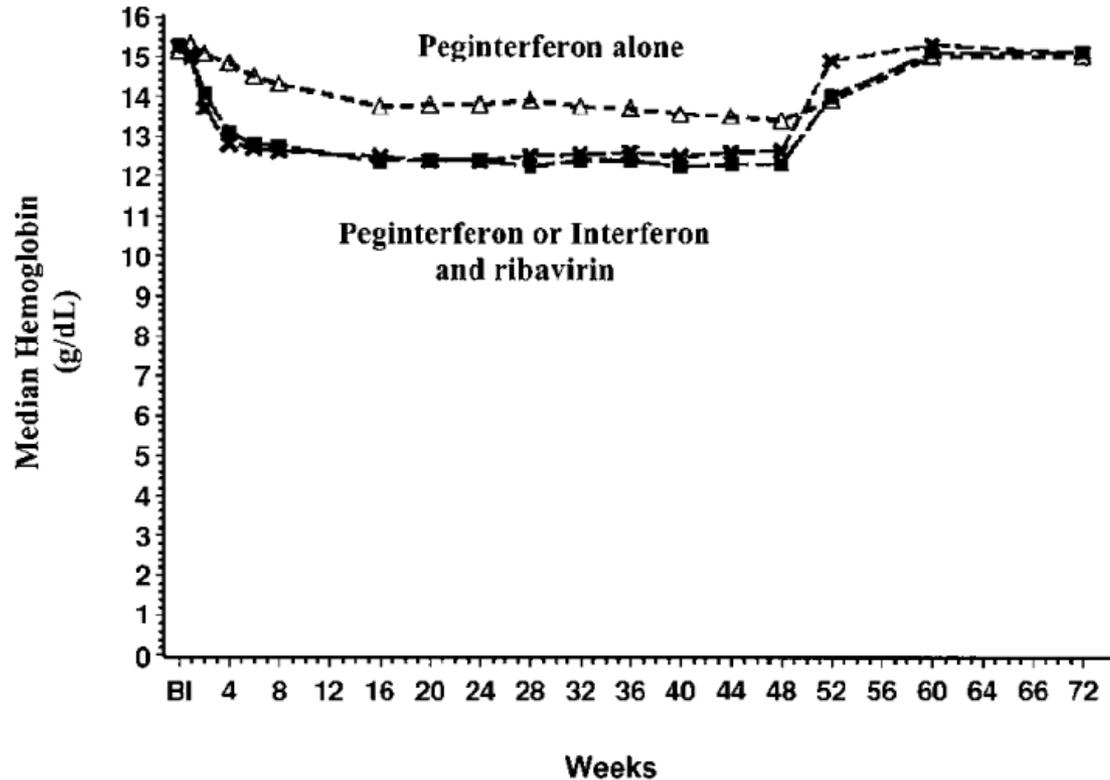


Improvements in response to interferon-alfa-based treatment of hepatitis C virus infection. IFN, interferon-alfa; IFN/R, interferon-alfa plus ribavirin; Peg-IFN/R, pegylated interferon-alfa plus ribavirin. Sustained virologic response rates are averages from registration trials for drugs.

Mais toute médaille à son revers ...



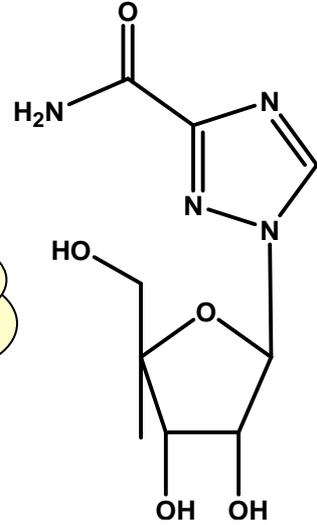
Risque d'anémie augmenté ...



→ ajuster les doses de ribavirine; facteurs érythropoïétiques ?

Mais à quoi sert la ribavirine ?

Sujet à controverse



- module la réponse immunitaire de l'hôte
- réduit les taux cellulaires en nucléosides essentiels à la synthèse d'ac.nucléique viral (inhibition de l'inosine monophosphate dehydrogenase)
- inhibe faiblement l'ARN polymérase virale
- favorise la mutagénicité du virus, ce qui réduit son 'fitness' en cours de traitement

Contre-indications

INTERFERON

- grossesse; contraception inadéquate
- thrombopénie, leucopénie
- maladies psychiatriques
- diabète mal contrôlé
- maladies auto-immunes

RIBAVARINE

- grossesse; contraception inadéquate
- anémie
- insuffisance rénale
- maladies cardiovasculaires



Conseils généraux pour ces médicaments

→ amélioration de l'adhérence et de la qualité de vie

- **encourager les patients** (mention des effets bénéfiques du traitement)
- **avertir les patients des risques d'effets secondaires**
 - identifier les patients à risque d'effets secondaires
comorbidités, maladies psychiatriques, drogués, ...
 - rechercher les risques d'interactions médicamenteuses
 - rassurer et encourager les patients
(les effets secondaires diminuent en cours de traitement)
- **interventions simples pour limiter les effets secondaires**
 - hydratation, activité physique légère
 - analgésiques/antipyrétiques
 - choix du jour d'administration en fonction des activités quotidiennes
 - visites médicales régulières



Conseils généraux du pharmacien pour ces médicaments

→ modalités d'administration

PEG-INF

- ne pas agiter vigoureusement (retourner doucement)
- si oublié: injection possible dans les 48 h



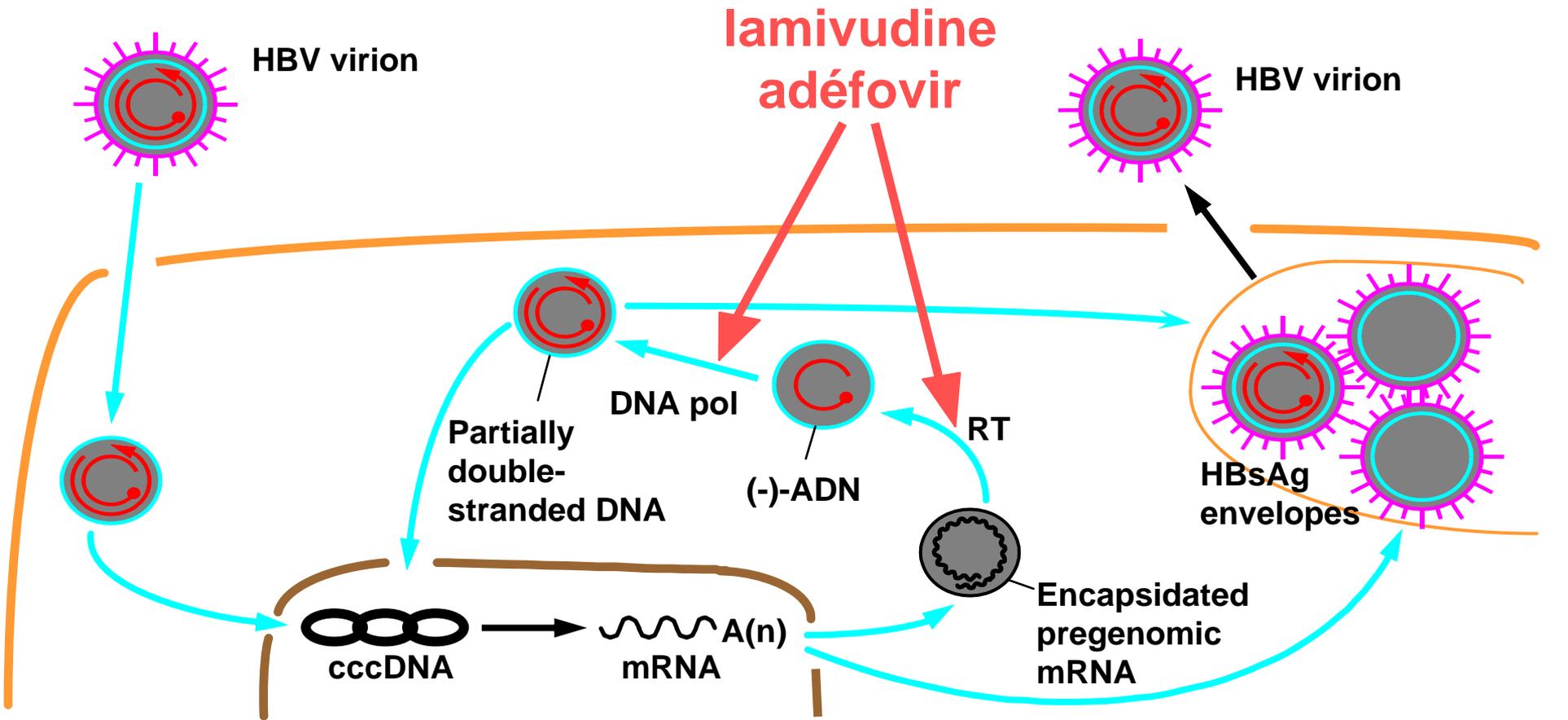
INF et PEG-INF

- changer de site d'injection
- conserver au frigo mais sortir 30 minutes avant l'injection
- vérifier l'absence de particules
- éliminer les aiguilles de façon appropriée; usage unique !

Injection Rotation Schedule																					
	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																				
	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																				
	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																				
	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																				
	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																				

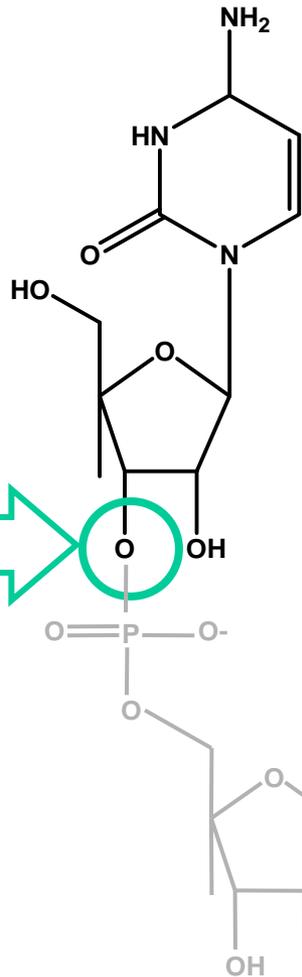
Source: Schering Pharmacist Response Network, Counsellor 933; Fall 2001; 10.

La transcriptase inverse - ADN polymérase



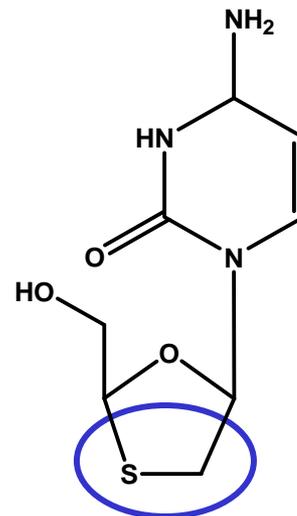
Lai & Yuen, *J. Med. Virol.* (2000) 61: 367-73

Lamivudine



cytidine

2',3' didéoxy-
analogue
nucléosidique



Lamivudine

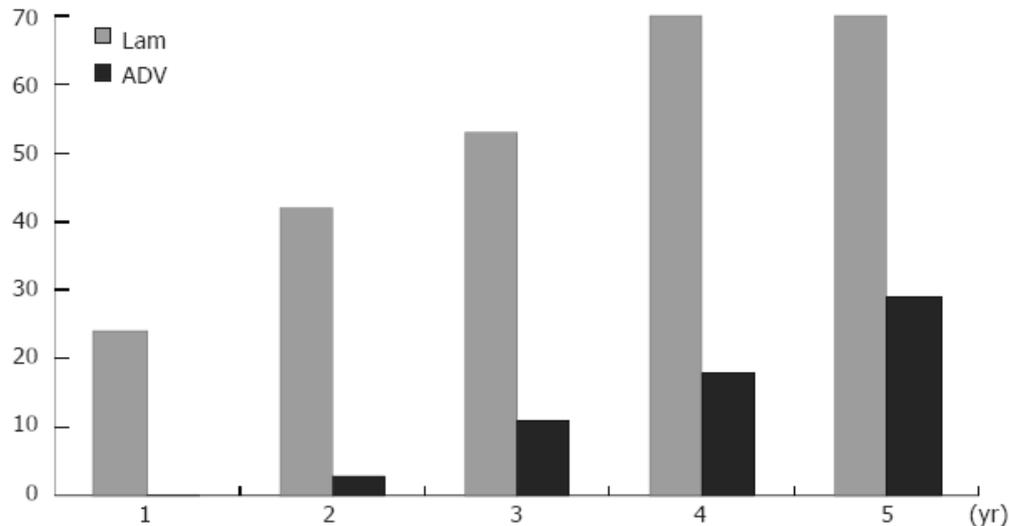
(2'-deoxy-3'-thiacytidine; 3TC)

nécessaire
à la fixation
du nucléotide
suivant

Lamivudine: spectre d'activité *in vitro*

Un spectre large, deux indications retenues

- **Retrovirus:** HIV1 et HIV 2
- **Hepadnavirus:** HBV



**mais usage
en monothérapie
limité
par l'émergence rapide
de résistance !**

Tillmann, World J. Gastroenterol . (2007) 13:125-140

Lamivudine: caractéristiques pharmacocinétiques

dose, 100 mg pour HBV [300 mg pour HIV]

absorption	distribution	élimination
~ 86 % Tmax: ~ 1 h Cmax: ~ 1pg/ml	Distribution dans les fluides extracellulaires	rénale T _{1/2} ~ 8 h (↗ si IR)

- Pharmacocinétique étudiée également

- chez l'enfant
- chez femme enceinte

↳ autorisé en catégorie C

rappelez-vous
les populations
à risque de HBV !

- Pharmacocinétique non modifiée dans des combinaisons (anti-HIV)

- Combivir (+ zidovudine)
- Trizivir (+ zidovudine)

- Pharmacocinétique non modifiée en cas d'insuffisance hépatique

Lamivudine: effets secondaires – contre-indications

Facteur de risque	effet secondaire	conseil du pharmacien
enfant HIV (+) – 15 %	pancréatite	contrôle sanguin régulier
dose élevée (HIV) obésité traitement prolongé	acidose lactique hépatomégalie	
dose élevée (HIV)	neuropathie, myalgie	prévenir le patient
dose élevée (HIV)	troubles digestifs	prise pendant le repas; antinauséux si nécessaire (résorption !)

contre-indications

- insuffisance rénale

que faire ?

réduire la dose

Adéfovir: une découverte tchéco-belge !



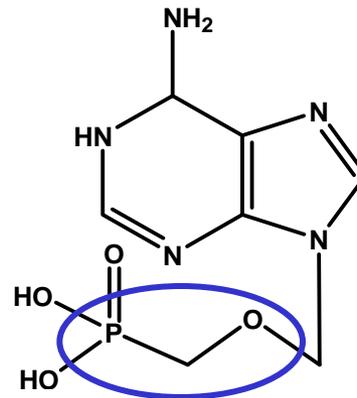
P. Holý
Institute of Organic
Chemistry
Czech Academy of Science
Prague



E. de Clercq
Rega Institute
KU-Leuven
Louvain



analogue
« nucléosidique »
dépourvu
de ribose

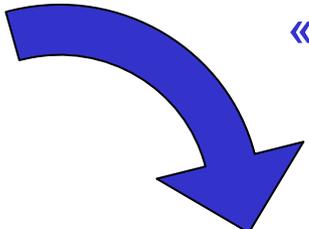
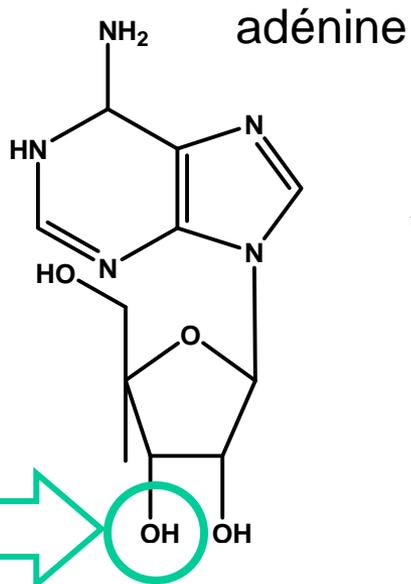


Adéfovir
(Phosphonyl-MethoxyEthyl-Adenine; PMEA)

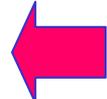
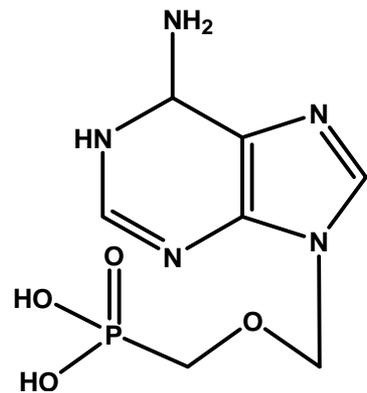


De Clercq et al, Nature (1986) 323:464-467

Adéfovir: une découverte tchéco-belge !

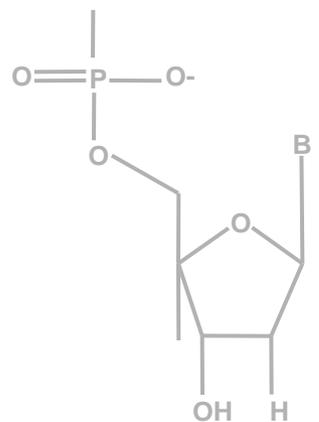


analogue
« nucléosidique »
dépourvu
de ribose et
donc de 3'OH

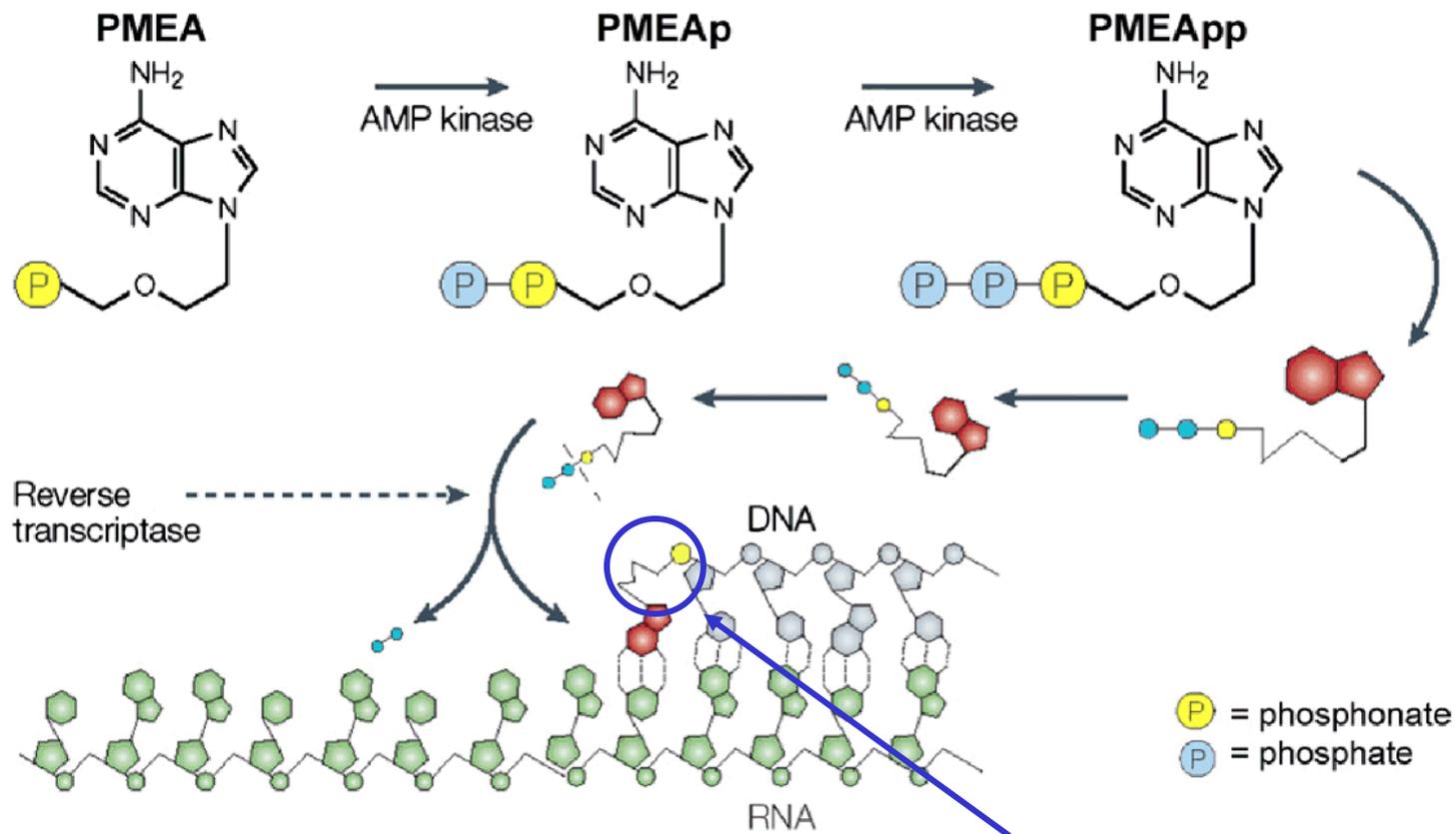


Adéfovir
(Phosphonyl-MethoxyEthyl-Adenine; PMEA)

nécessaire
à la fixation
du nucléotide
suivant



Mode d'action



inhibition de la reverse transcriptase par terminaison de chaîne

Adéfovir: spectre d'activité *in vitro*

Un spectre potentiellement large
mais des indications réduites ...

- Herpesvirus: HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV, ...
- Retrovirus: HIV1 et HIV 2
- Hepadnavirus: HBV
- Autres: adenovirus, poxvirus, papillomavirus

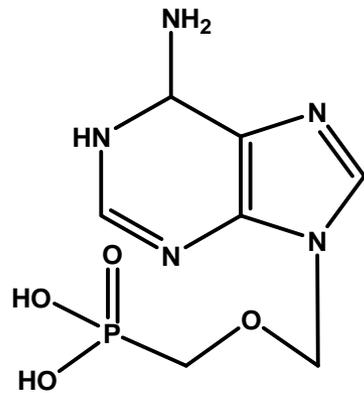
indication
retenue



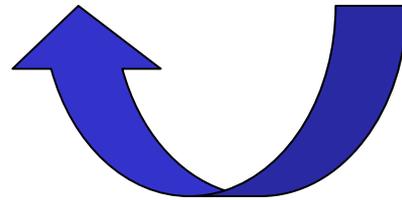
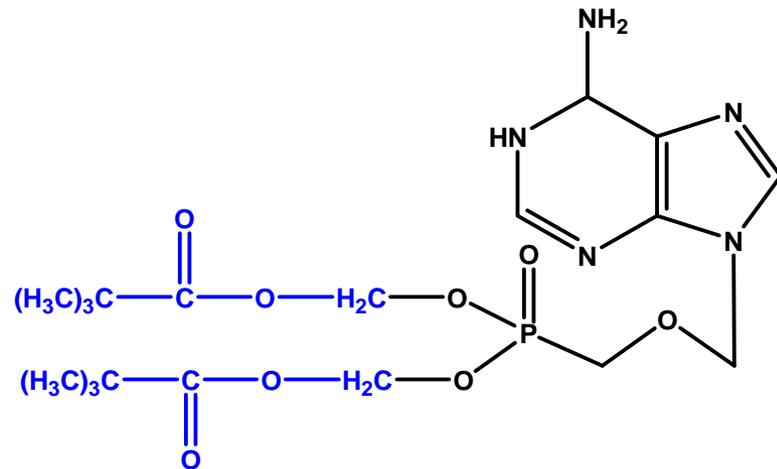
• Hepadnavirus: HBV

Adéfovir dipivoxil, une prodrogue orale

biodisponibilité : 10 %



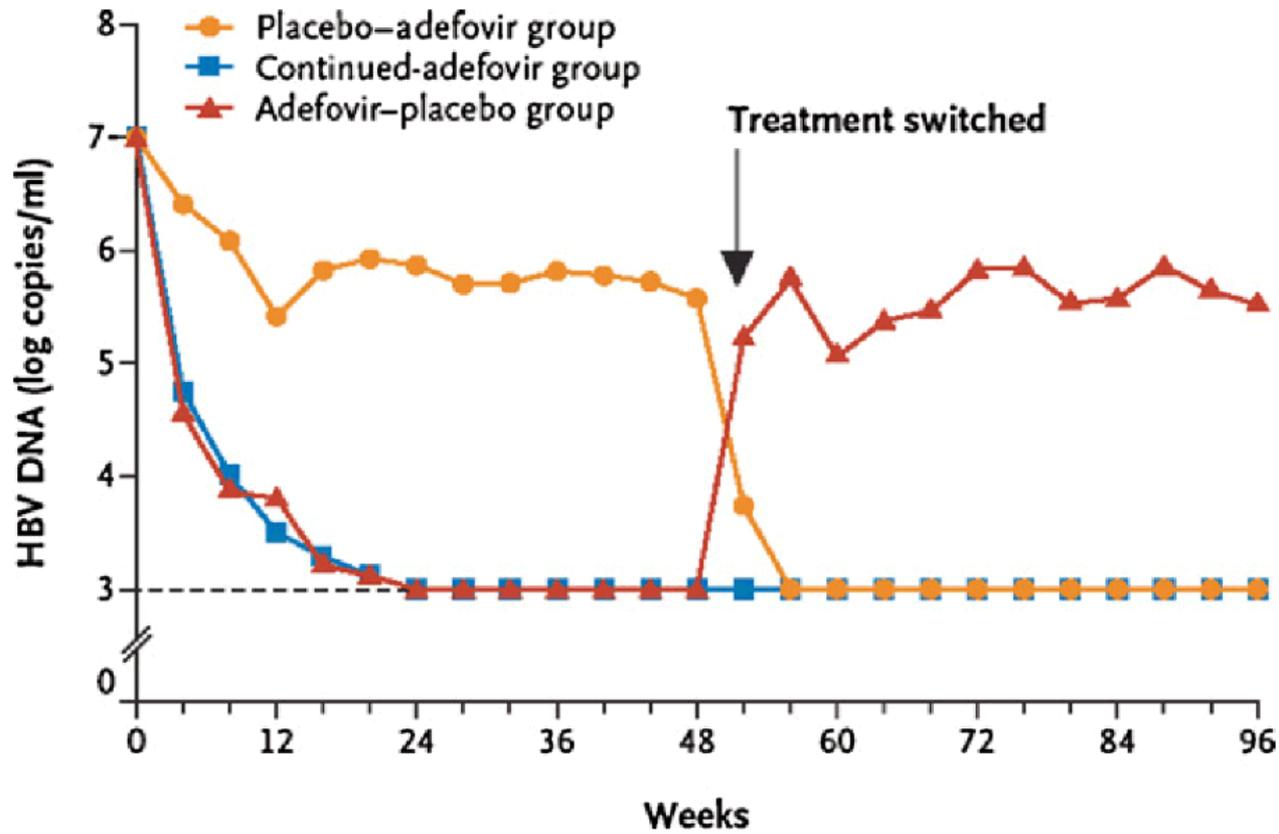
biodisponibilité : 30-60 %



estérases intestinales et sanguines

Adéfovir: efficacité clinique

Hépatite B chronique HbeAg(-)



Hadziyannis et al., *N. Engl. J. Med.* (2005) 352:2673-81

Adéfovir dipivoxil: caractéristiques pharmacocinétiques

dose, 10 mg

absorption	distribution	élimination
<p>~ 60 % Tmax: ~ 1 h Cmax: ~ 17 ng/ml</p>	<p>bonne diffusibilité, surtout dans</p> <ul style="list-style-type: none">▪ rein▪ foie▪ intestin	<p>rénale :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ filtration glomérulaire▪ sécrétion tubulaire

3 h
si repas
riche en graisses



cible
thérapeutique



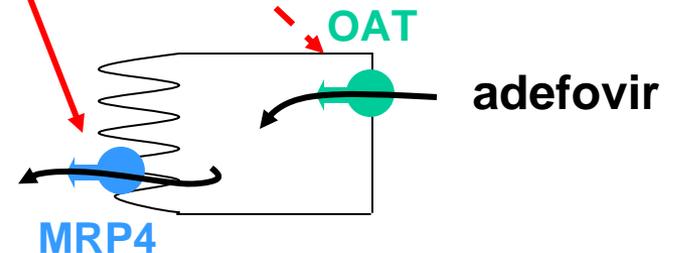
toxicité



Adéfovir: interactions médicamenteuses

Risque d'augmentation de la toxicité rénale	Réduction de la sécrétion tubulaire
<ul style="list-style-type: none">• cyclosporine *• aminoglycosides #• vancomycine #• amphotéricine B #• foscarnet #	<ul style="list-style-type: none">• ibuprofène \$• tenofovir/cidofovir #

nombreux anti-infectieux;
rappelez-vous
les populations
à risque de HBV !



* interaction démontrée

\$ interaction démontrée mais jugée peu significative

risque théorique; non évalué

Adéfovir: effets secondaires – contre-indications

fréquence		effet secondaire	conseil du pharmacien
> 1/10	très fréquent	↑ créatinine	contrôle régulier de la fonction rénale
> 1/100	fréquent	altération de la fonction rénale	
		céphalée	paracétamol plutôt que AINS (risque d'interaction!)
		troubles digestifs	prise pendant le repas; antinauséux si nécessaire (résorption !)

contre-indications

- < 18 ans (pas de données ...)
- grossesse
- insuffisance rénale

que faire ?

évaluer le rapport risque – bénéfice
adapter l'intervalle posologique



Conseils généraux du pharmacien pour ces médicaments

- le traitement ne réduit pas le risque de contagion
- les doses utilisées sont insuffisantes pour agir sur le HIV
- la compliance est essentielle pour
 - ┌ l'efficacité
 - └ éviter l'émergence de résistance
- les examens biologiques réguliers sont importants pour
 - ┌ suivre l'évolution de l'infection
 - └ déceler des effets secondaires potentiels

L'ABC du traitement





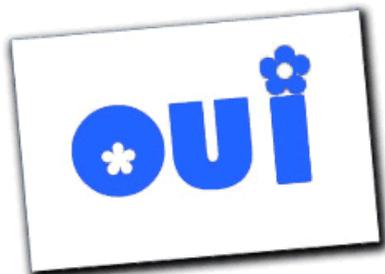
Conseils non pharmacologiques: alimentation adéquate ...



repas peu copieux mais fréquents
→ ↗ tolérance digestive



proscrire
alcool (hépatotoxique !)



protéines
eau
Vitamines A, C



éviter

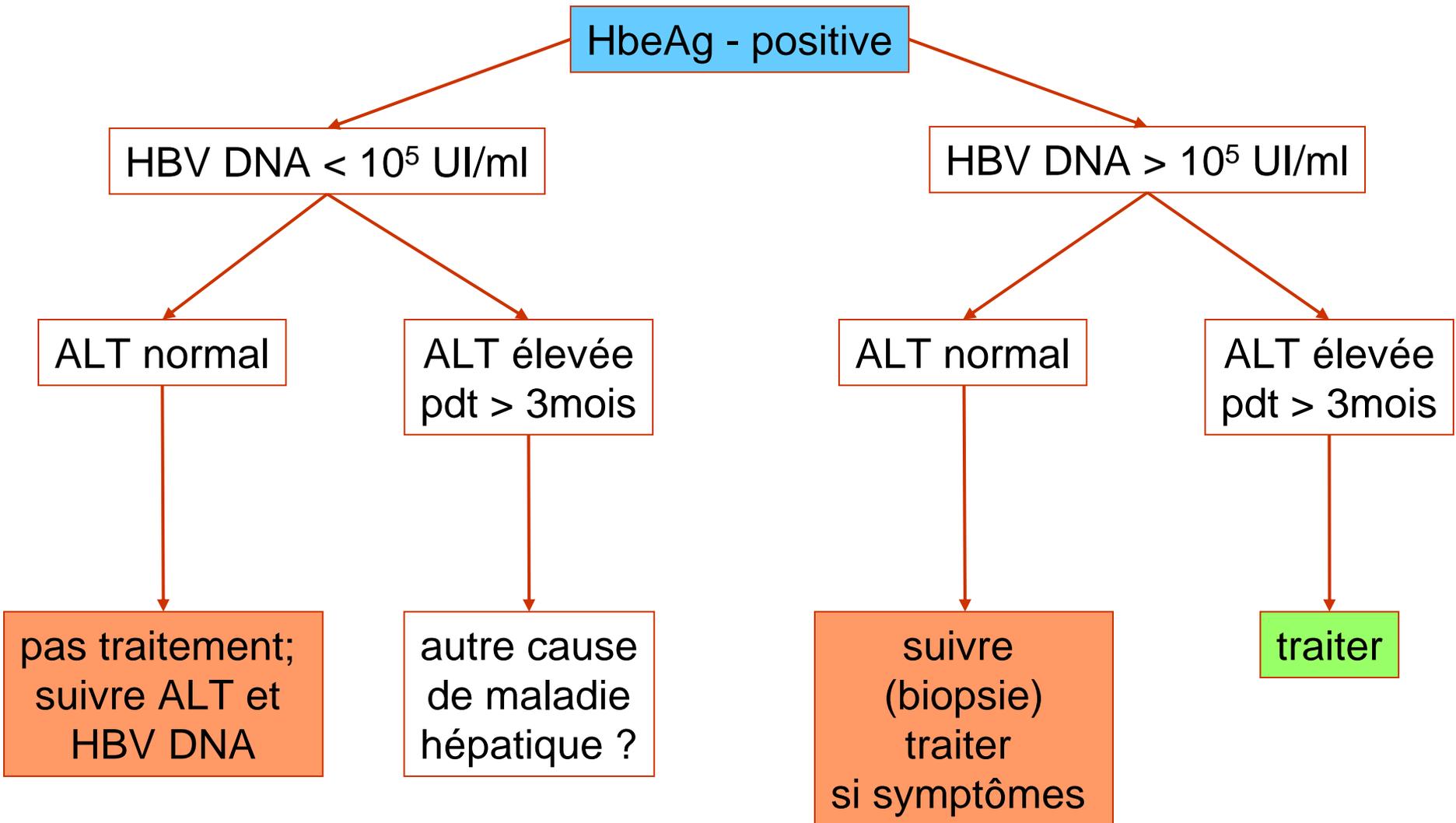


graisses saturées

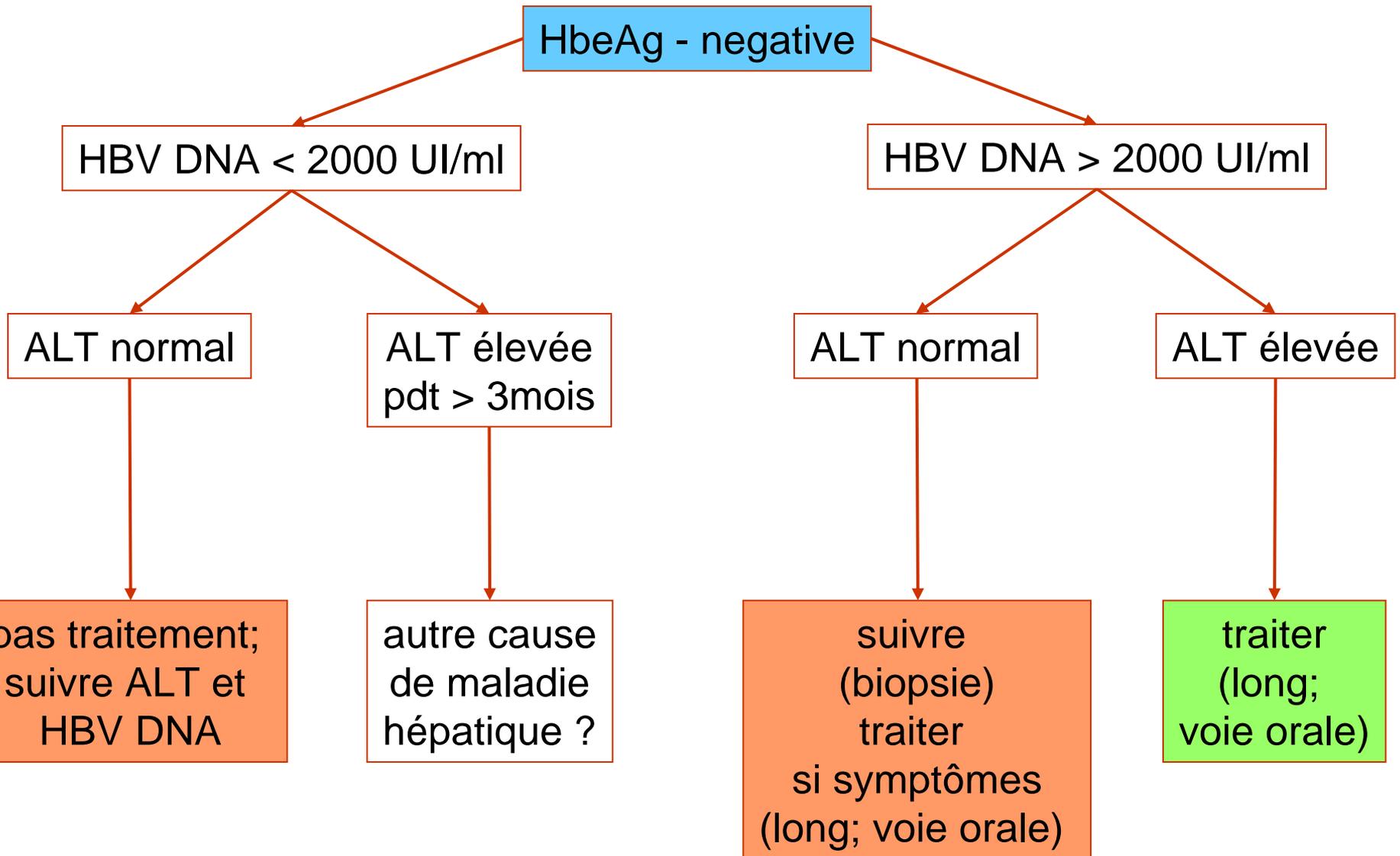
sucre et la caféine
(même en cas
d'accès de fatigue ...)



Qui traiter pour l'hépatite B ?



Qui traiter pour l'hépatite B ?



B

Comment traiter l'hépatite B ?

AIGUE: pas de traitement

CHRONIQUE:

Premier choix:

- lamivudine 100 mg/jour *

(> 6 mois après séroconversion chez patients HbeAg positifs;
indéfini chez patients HbeAg négatifs)

- Interféron α -2b (5 Mio U/jour ou 10 Mio U 3x/sem)
(16-24 semaines; forme pegylée, 48 semaines)

Alternative:

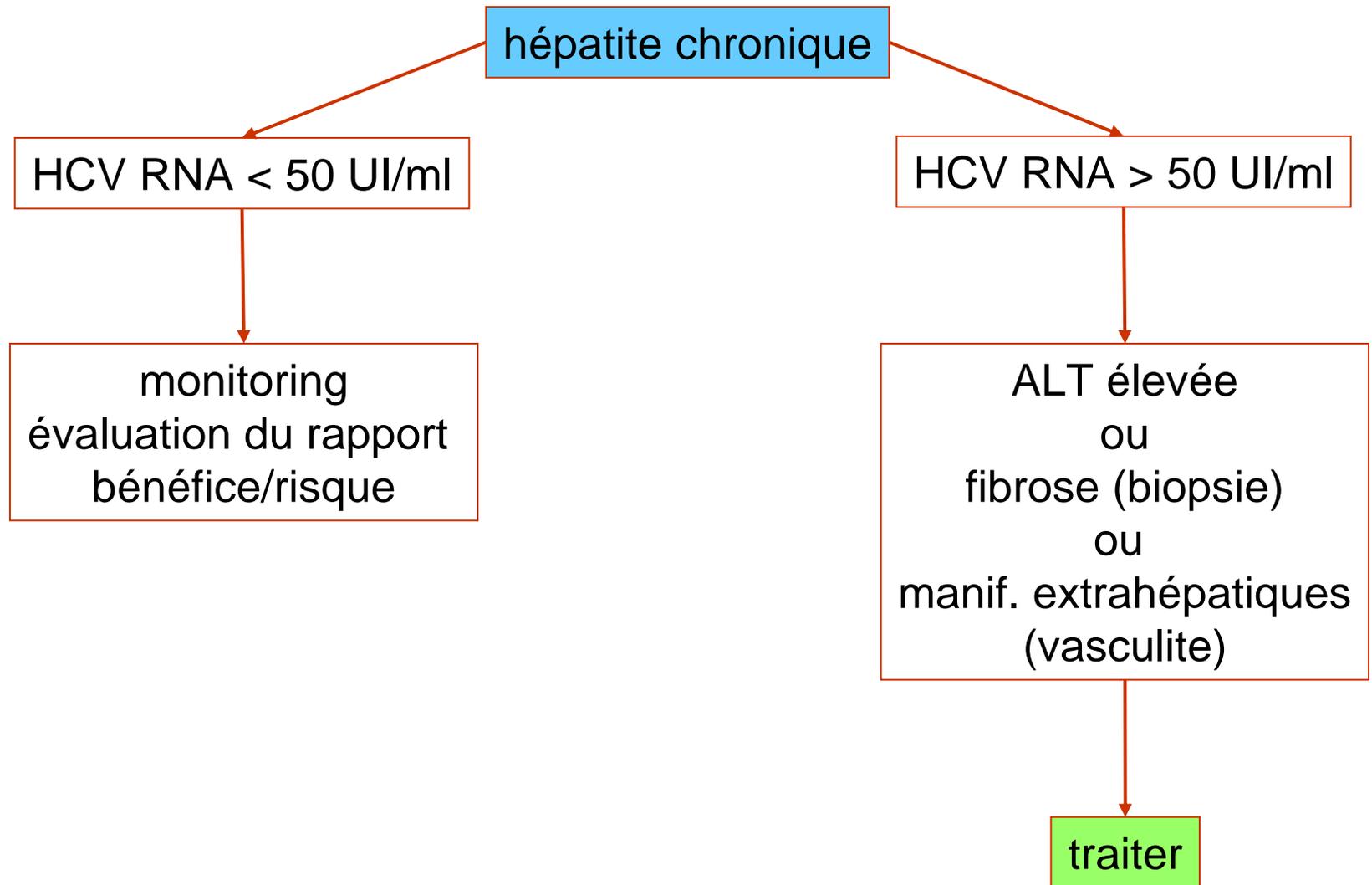
- adéfovir dipivoxil 10 mg/jour

(jusqu'à séroconversion chez patients HbeAg positifs;
indéfini chez patients HbeAg négatifs)

* recommandations américaines : éviter un usage > 6 mois (résistance!)

combinaisons
pourraient réduire
les risques de résistance

Qui traiter pour l'hépatite C ?



C

Comment traiter l'hépatite C ?

AIGUË (rarement diagnostiquée ...):

- Interferon α -2a ou 2b
(3-6 mois)
- PEG-interferon α -2a ou 2b
+ ribavirine 400 / 600 mg* matin + 600 mg soir, pendant le repas

CHRONIQUE:

Génotype 1,4,5,6

- PEG-interferon α -2a (180 μ g/sem) ou 2b (1.5 μ g/kg/sem)
+ ribavirine 400 / 600 * mg matin + 600 mg soir, pendant le repas
(évaluer après 12 semaines; durée du traitement, 48 semaines)

Génotype 2,3

- Interferon α -2a ou 2b (3 Mio U 3x/sem)
- PEG-interferon α -2a (180 μ g/sem) ou 2b (1.5 μ g/kg/sem)
+ ribavirine 400 mg matin + 400 / 600* mg soir, pendant le repas
(24 semaines)

*Recommandations du guide Sandford-édition belge
et <http://www.basl.be/>*

* 400 mg si < 75 kg; 600 mg si > 75 kg

A

Qui vacciner contre l'hépatite A ?

- Populations à risque
(toxicomanes, homosexuels, hémophiles, enfants vivant dans des communautés à risque)
- Professions exposées à des matières infectées
(selles, eaux usées, ..)
- Contact avec un patient atteint
- Affection hépatique préexistante
- Voyage dans des zones endémiques

A

Vaccins anti-HAV: schéma de vaccination

HAVRIX® (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS)					
Group	Age (years)	Dose (ELISA Units, EL.U.)	Volume	No. Doses	Schedule (months)
Children and adolescents	2-19	720 EL.U.	0.5 ml	2	0, 6-12
Children and adolescents	1-18	360 EL.U. (US\$ 19.50)°	0.5 ml	3	0, 1, 6-12
adults	>18	1440 EL.U. (US\$ 56.90)°	1.0 ml	2	0, 6-12

- double dose pour les voyageurs si départ < 15 jours
- 2-3 doses: compliance !

B

Qui vacciner contre l'hépatite B ?

- Enfants et nourrissons en routine
- Jeunes
- Professions exposées
(médecins, dentistes, labos d'analyse)
- Adultes dans les groupes à risque
(toxicomanes, homosexuels, partenaires de porteurs chroniques, transfusions fréquentes, voyage dans les zones à risques, patient HIV+)

B

Vaccins anti-HBV: schéma de vaccination

Recommended dosages and schedules of hepatitis B vaccines

Vaccine	Age group	Dose	Volume	# Doses	Schedule/Dosing Interval
Engerix-B (GlaxoSmithKline)	0–19 yrs	10 µg	0.5 mL	3	Age: birth, 1–4, 6–18 mos Dose intervals for older children: 0, 1–2, 4 mos*
	20 yrs & older	20 µg	1.0 mL	3	Dose interval: 0, 1, 6 mos*

- Non remboursé chez l'adulte (sauf risque professionnel et population à risque élevé)
- 3 doses: compliance !!!

Vaccins combinés anti-HAV et anti-HBV

pour certains professionnels et voyageurs

Combinations using hepatitis A and/or hepatitis B vaccines

Vaccine	Age group	Volume	# Doses	Schedule/Dosing Interval
Twinrix HepA+HepB (GlaxoSmithKline)	18 yrs & older	1.0 mL	3	Dose intervals: 0, 1, 6 mos
		1.0 mL	4	Dose intervals: 0, 7, 21–30 days, 12 mos

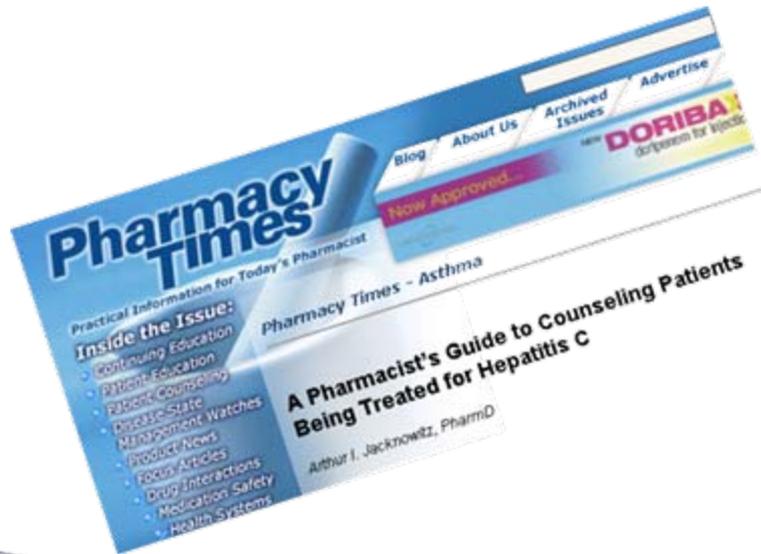
L'hépatite, c'est aussi l'affaire du pharmacien !

La preuve dans la littérature ...

A Pharmacist's Guide to Hepatitis Vaccination



© 2007 by the American Pharmacists Association. All rights reserved.



Journal of Public Health Medicine
DOI: 10.1093/pubmed/fdg004

Vol. 25, No. 1, pp. 13-18
Printed in Great Britain

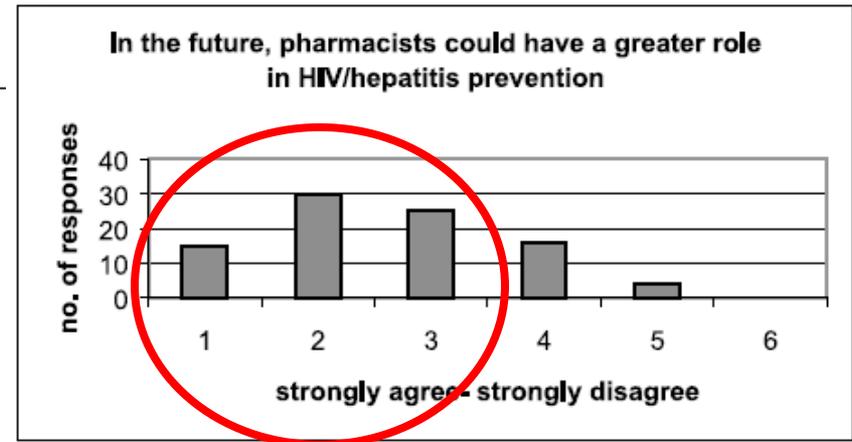
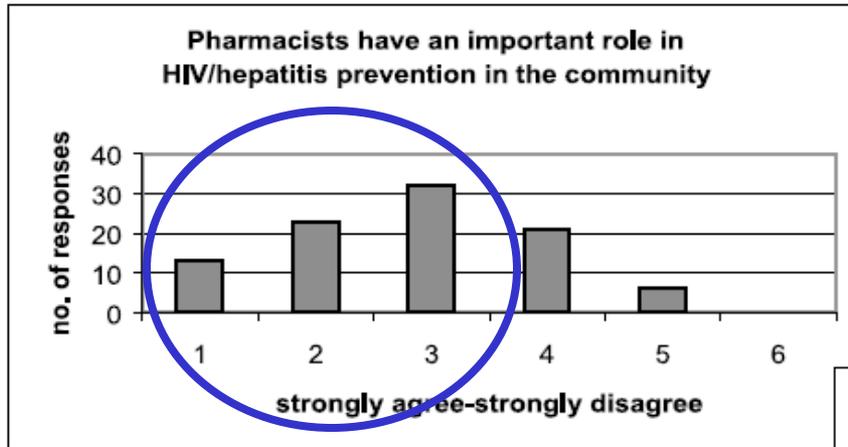
A survey of community pharmacists on prevention of HIV and hepatitis B and C: current practice and attitudes in Grampian

Lorna Watson, Christine Bond and Caroline Gault

1: J Am Pharm Assoc 2007 Jul-Aug; 47(4): 508-20; quiz 508-20.
Chronic hepatitis C virus infection: a review for pharmacists.
Rodis J.

L'hépatite, c'est aussi l'affaire du pharmacien !

L'avis du patient...



Pour plus d'informations...



Institut de médecine tropicale d'Anvers:
conseils aux voyageurs

<http://www.itg.be/>



Organisation mondiale de la santé
données épidémiologiques

<http://www.who.int/en/>



Centers for Disease Control and Prevention:
épidémiologie - pathogénie

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/>



Belgian Association for the Study of the Liver:
recommandations thérapeutiques

<http://www.basl.be/>