

L' **ABC** des hépatites virales

Enseignant: Françoise Van Bambeke

FARM2129- année 2007-2008

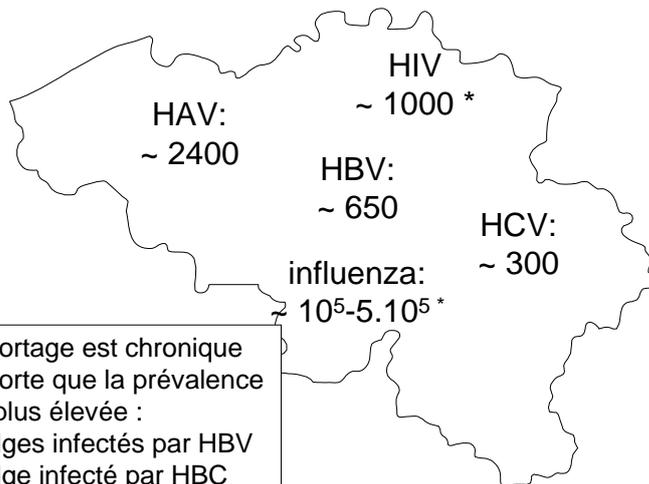
Pourquoi s'intéresser aux hépatites ?



Une maladie apparemment peu fréquente

Incidence des hépatites A, B, C en Belgique :
Nouveaux cas recensés en 1991-1992

* en 2000



mais le portage est chronique
de telle sorte que la prévalence
est bien plus élevée :
7/100 belges infectés par HBV
1/100 belge infecté par HCV

<http://www.iph.fgov.be/NCVH/fran/belgique.htm>

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

3

mais 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/HDV

^d infection par HDV chez un porteur chronique HBV

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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

4

... pour laquelle le pharmacien a un rôle de conseiller à jouer !

Prévention:

- information sur les modes de transmission
- conseils relatifs à la vaccination



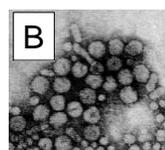
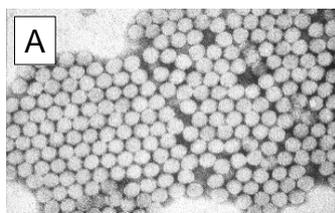
Traitement:

- conseils relatifs aux médicaments prescrits:
 - compliance
 - effets secondaires

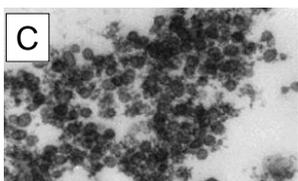
03/04/2008

FARM2129 - hépatites

5



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

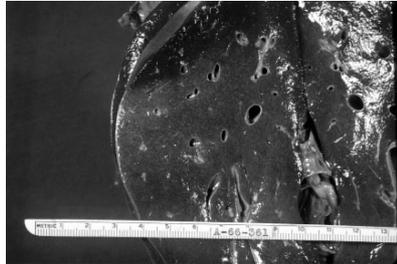


03/04/2008

FARM2129 - hépatites

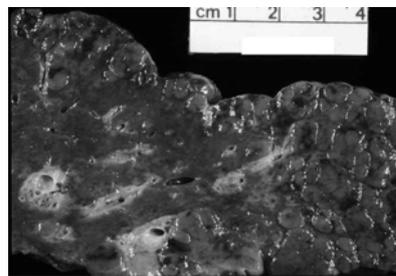
6

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



Foie normal

Foie - HBV



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

7

... se voit à l'extérieur



ictère



urine foncée



nausées, vomissements



fatigue, perte d'appétit

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

8

Physiopathologie et épidémiologie :

Hépatite **A**

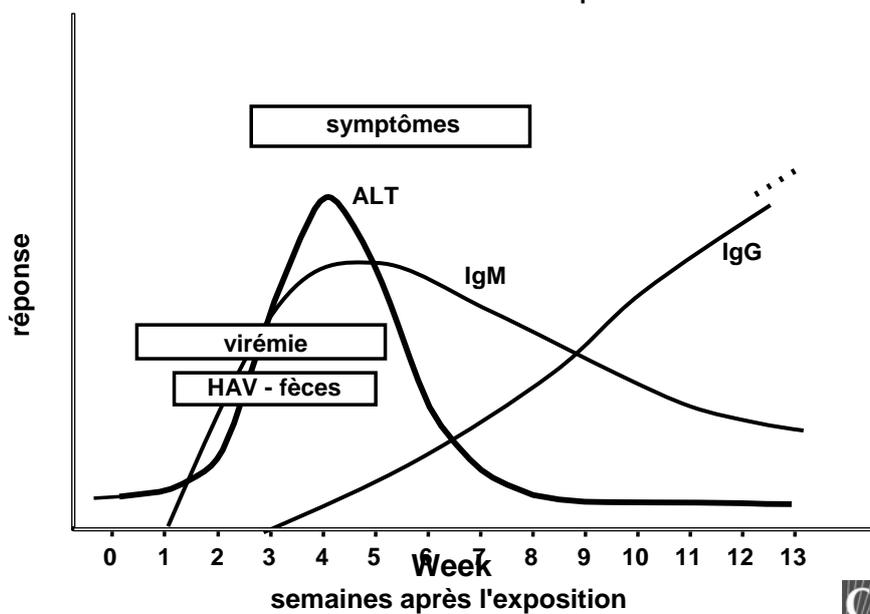
03/04/2008

FARM2129 - hépatites

9

A

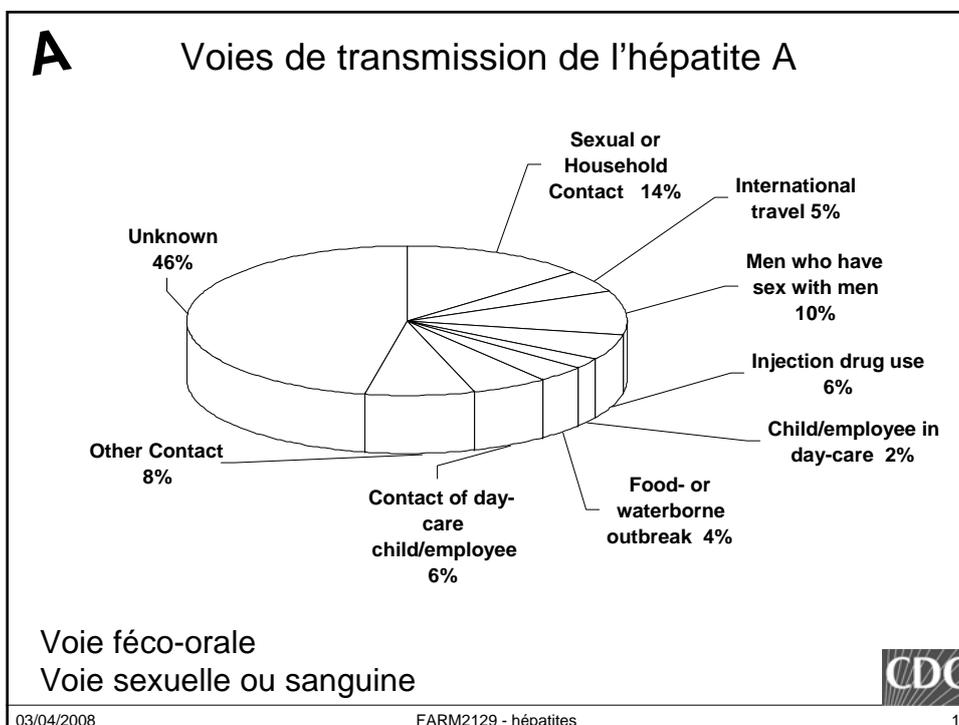
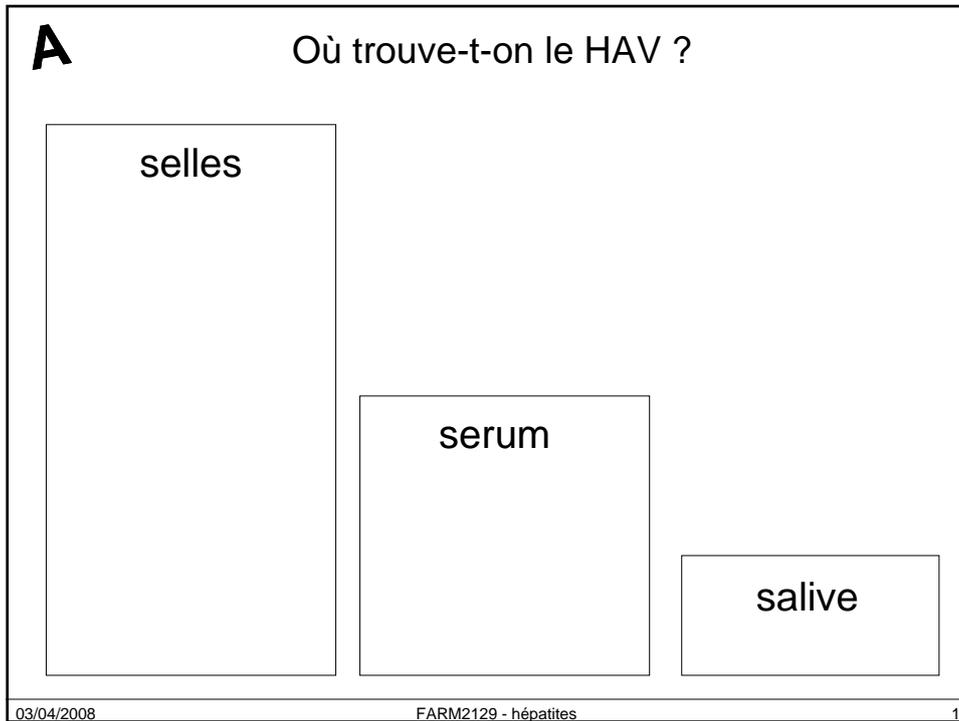
Décours d'une infection par HAV



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

10



A

Prévention de l'hépatite A

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



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

13

Régions à risque pour l'hépatite A

Hepatitis A, 2003



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

14

Physiopathologie et épidémiologie :

Hépatite **B**

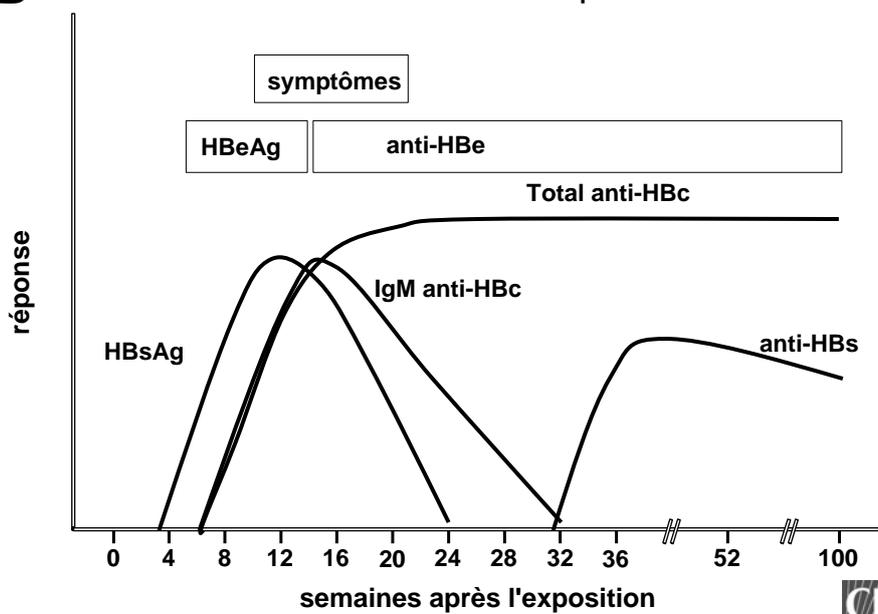
03/04/2008

FARM2129 - hépatites

15

B

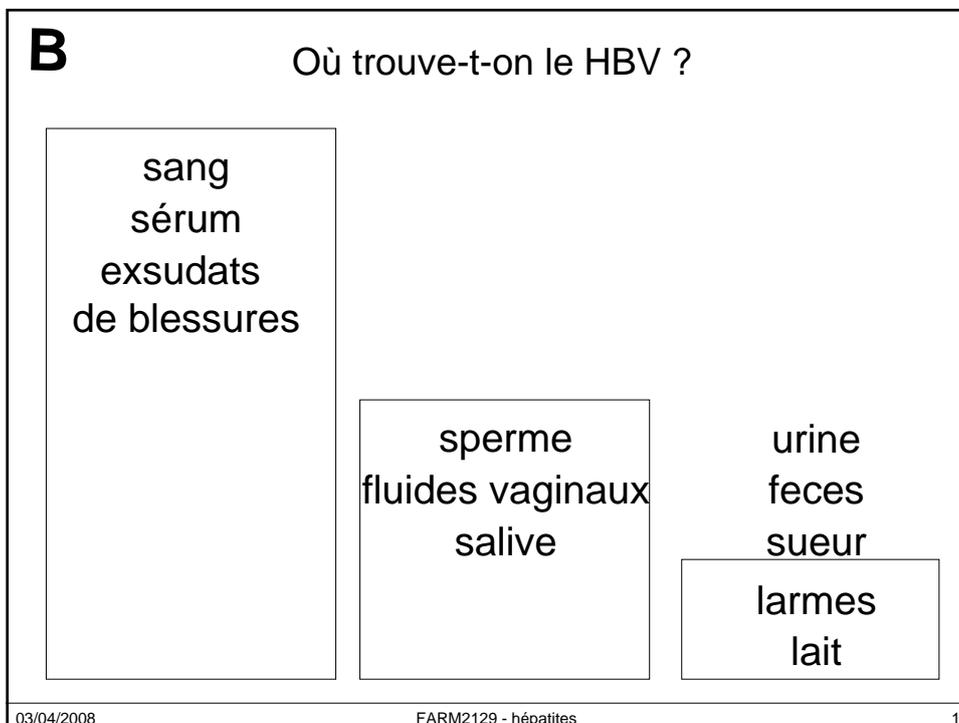
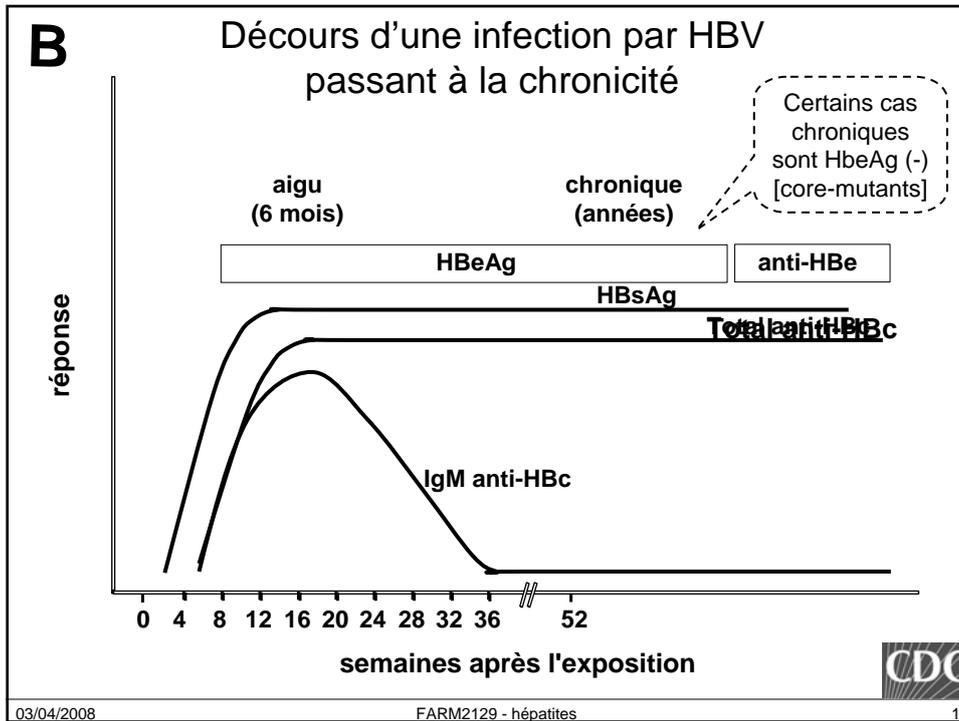
Décours d'une infection par HBV



03/04/2008

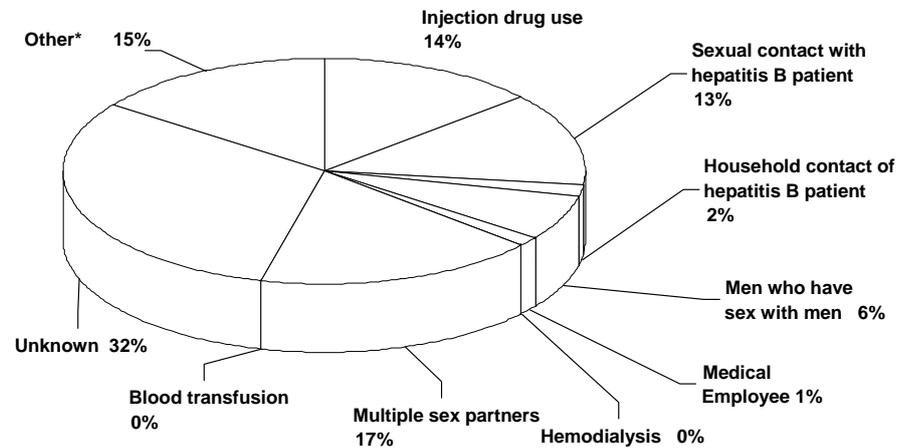
FARM2129 - hépatites

16



B

Voies de transmission de l'hépatite B



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

Voie sexuelle et périnatale - sanguine



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

19

B

Prévention de l'hépatite B

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



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

20

Régions à risque pour l'hépatite B

Hepatitis B, 2003



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

21

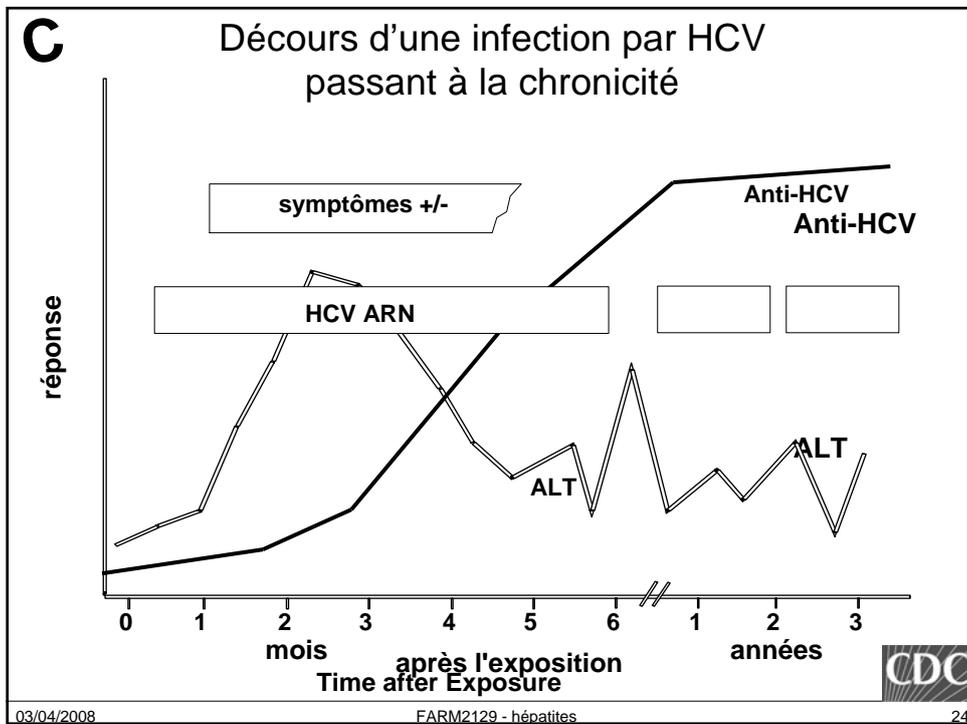
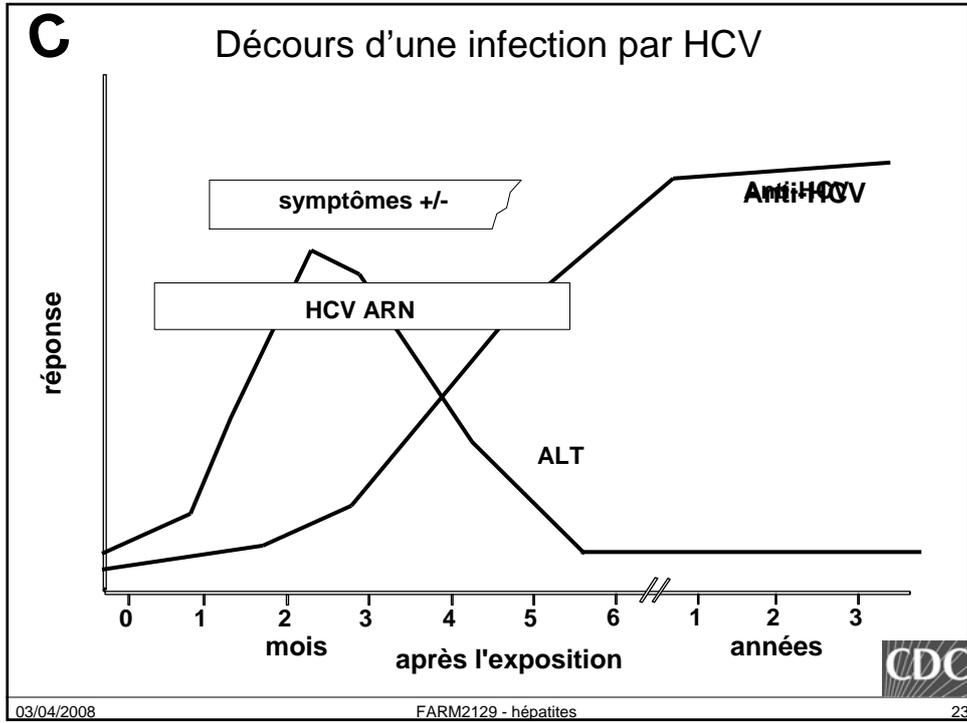
Physiopathologie et épidémiologie :

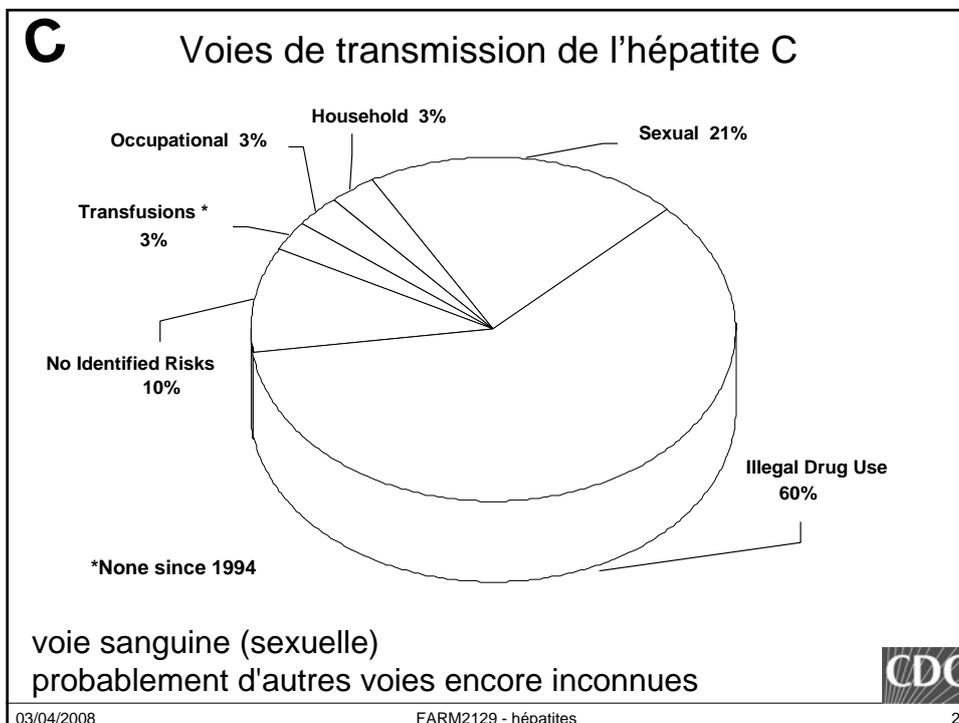
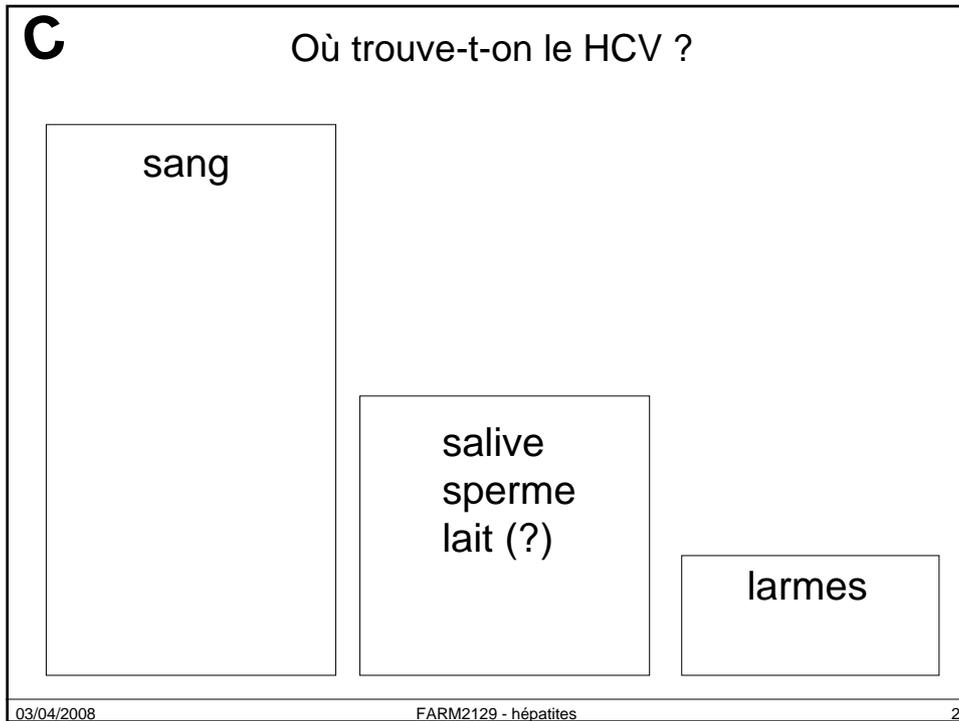
Hépatite **C**

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

22





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**



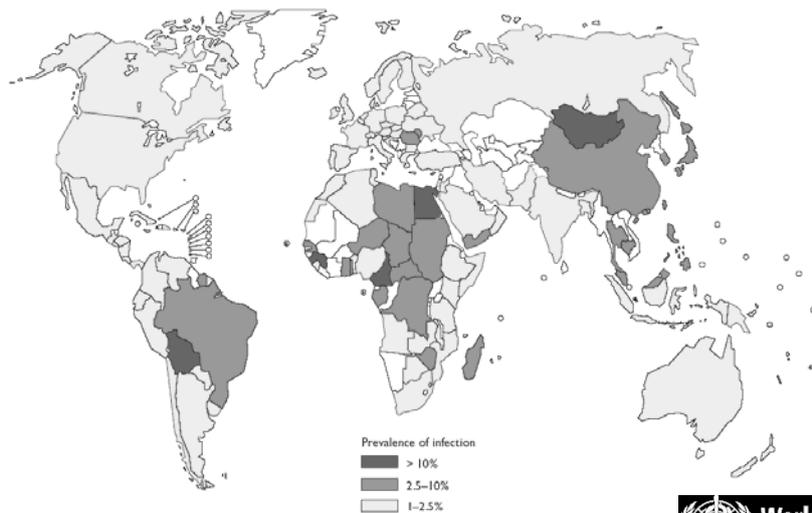
03/04/2008

FARM2129 - hépatites

27

Régions à risque pour l'hépatite C

Hepatitis C, 2003



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

28

L'ABC des antiviraux

03/04/2008 FARM2129 - hépatites 29

Antiviraux disponibles pour HBV / HCV

<p>1992</p> <p>interferon-α-2b Intron A Roferon A</p> <p>↑ ↑</p> <p>(B) (C)</p>	<p>1998</p> <p>lamivudine Epiriv Zeffix</p> <p>↑</p> <p>(B)</p>	<p>2002</p> <p>adefovir dipivoxil Hepsera</p> <p>↑</p> <p>(B)</p>	<p>2005</p> <p>PEG-interferon-α-2b Pegasys Pegintron</p> <p>↑ ↑</p> <p>(B) (C)</p>
---	---	---	--

03/04/2008 FARM2129 - hépatites 30

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	rare	rare	nombreux
résistance		-	20 % (1 an) 70 % (5 ans)	0 % (1 an) 18 % (4 ans)	-

Han, Drugs (2006) 66:1831-51

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

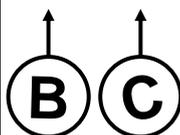
31

Antiviraux disponibles pour HBV / HCV



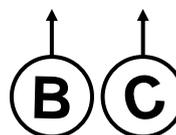
interferon- α -2b

Intron A
Roferon A



PEG-interferon- α -2b

Pegasys
Pegintron



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

32



Interféron, un peu d'histoire...

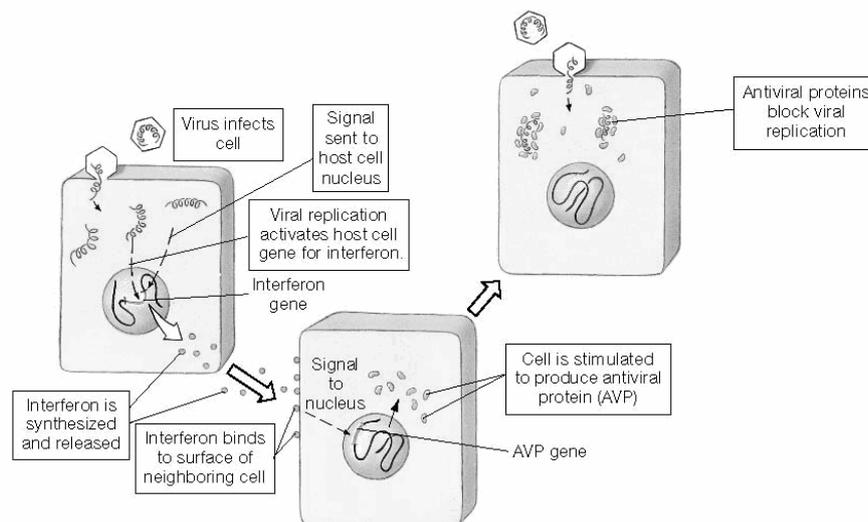
- 1957: découverte d'une substance produite par les cellules immunitaires "interférant" dans la multiplication du virus influenza
- 1980: production par recombinaison génétique
→ usage pharmaceutique envisageable
- ~ 1990: introduction dans l'arsenal thérapeutique

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

33

Mode d'action de l'interféron comme antiviral



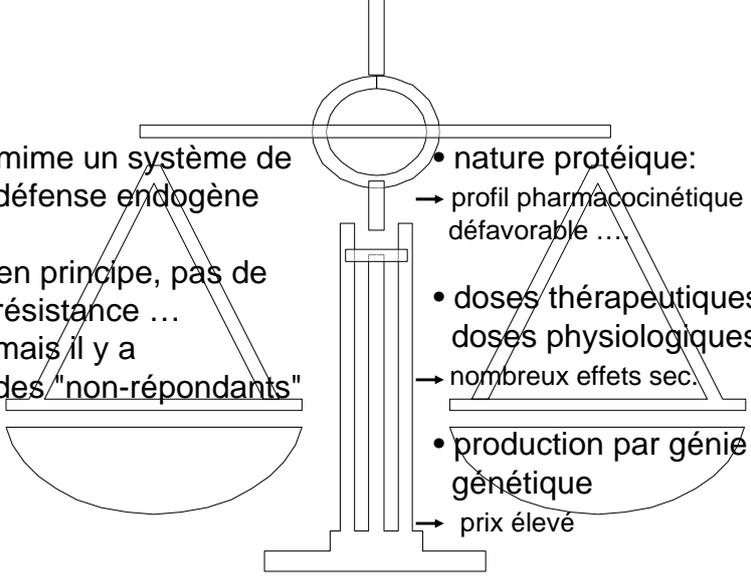
<http://www.uccs.edu/~melamed/MicroFall2002/Chapter%2016/Interferon.html>

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

34

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale

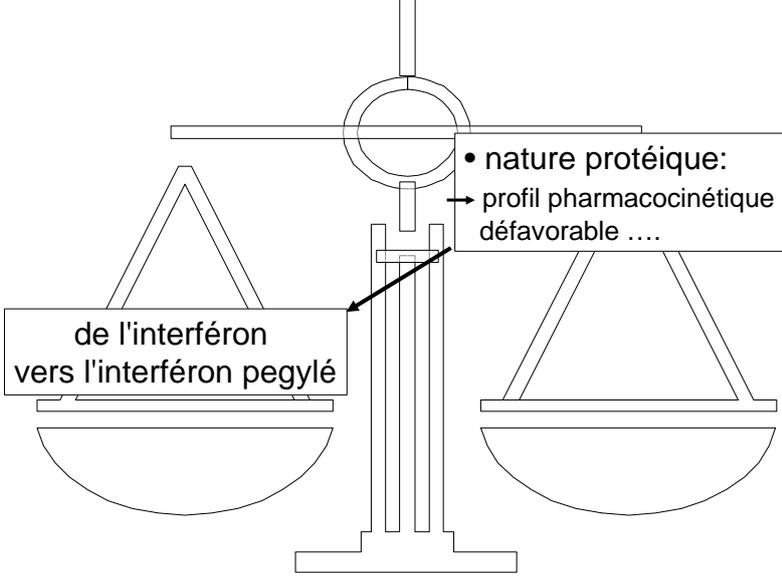
- 
- mime un système de défense endogène
 - en principe, pas de résistance ... mais il y a des "non-répondants"
 - nature protéique:
 - profil pharmacocinétique défavorable
 - doses thérapeutiques >> doses physiologiques
 - nombreux effets sec.
 - production par génie génétique
 - prix élevé

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

35

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale

- 
- nature protéique:
 - profil pharmacocinétique défavorable
- de l'interféron vers l'interféron pegylé

03/04/2008

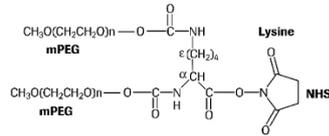
FARM2129 - hépatites

36

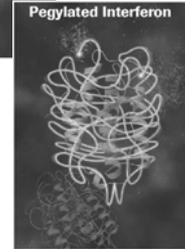
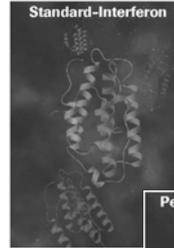
De l'interféron vers le PEG-interféron



Aminoacid Sequence
 (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

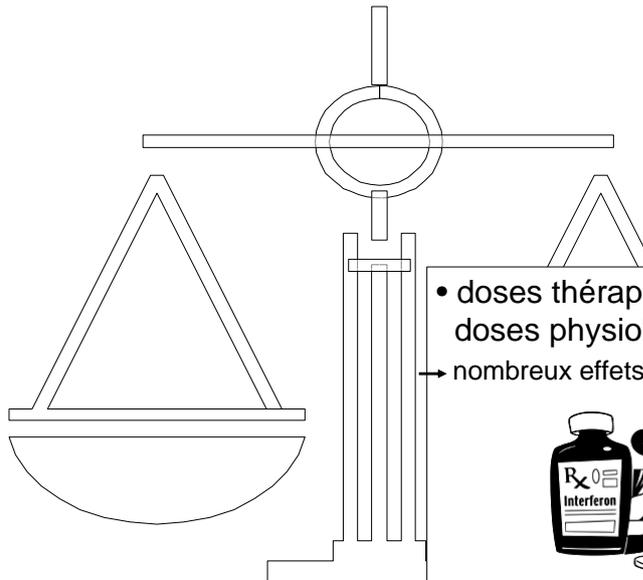
1 X / semaine

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

37

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



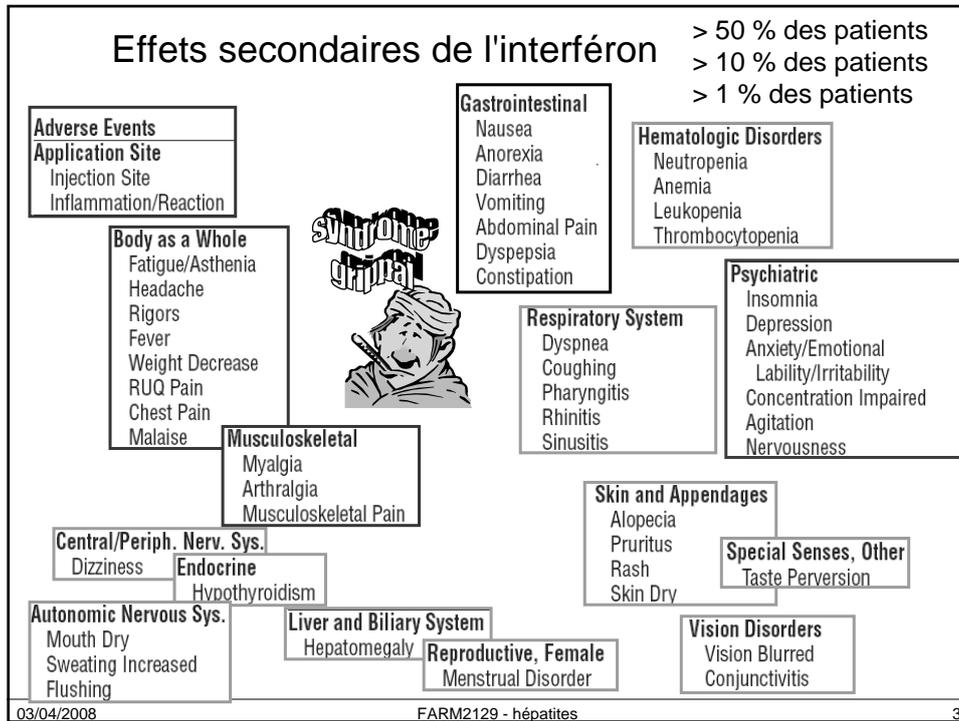
- doses thérapeutiques >> doses physiologiques
- nombreux effets sec.



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

38



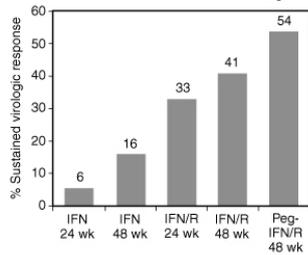
Interactions médicamenteuses de l'interféron

Médec. / 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	autres médicaments pris par le patient ?
médic. cardiotoxiques	↗ cardiotoxicité par effet additif	
médic. toxiques pour SNC alcaloïdes vinca vidarabine	↗ toxicité par effet additif	
didanosine	décompensation hépatique	attention chez les patients HIV(+)
NRTI	neuropathie, pancréatite, acidose lactique	

03/04/2008 FARM2129 - hépatites 40

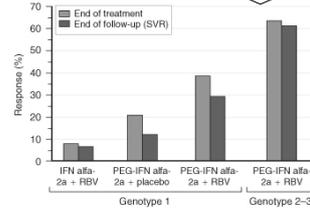
Une interaction "positive": interféron + ribavirine

+ actif =
PEG-INF + RIB



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.

+ actif
sur genotypes 2-3
de HCV

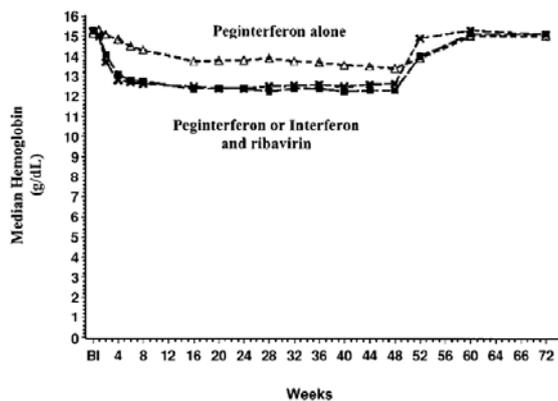


End-of-treatment responses and sustained virologic responses (SVR) by hepatitis C virus (HCV) genotype for human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons treated in the multicenter APRICOT trial. Patients were treated with the indicated interferon (IFN) or pegylated interferon (PEG-IFN) formulation plus 800 mg ribavirin (RBV) or placebo for 48 weeks. (From Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, et al. Final results of APRICOT: A randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon-alfa-2a + ribavirin vs interferon-alfa-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. Abstract 112. Eleventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 8-11, 2004.)

<http://www.ppidonline.com/> - chapitre 150

Mais toute médaille à son revers ...

Risque d'anémie augmenté ...



→ ajuster les doses de ribavirine; facteurs érythropoïétiques ?

Fried, Hepatology (2002) 36:S237-44

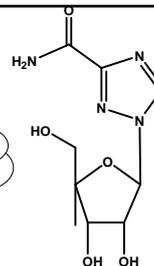
Mais à quoi sert la ribavirine ?

Sujet à controverse

effet sur
le virus?



effet sur
l'hôte ?



- 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

<http://www.ppidonline.com/> - chapitre 150

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

43

Contre-indications

INTERFERON

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

RIBAVARINE

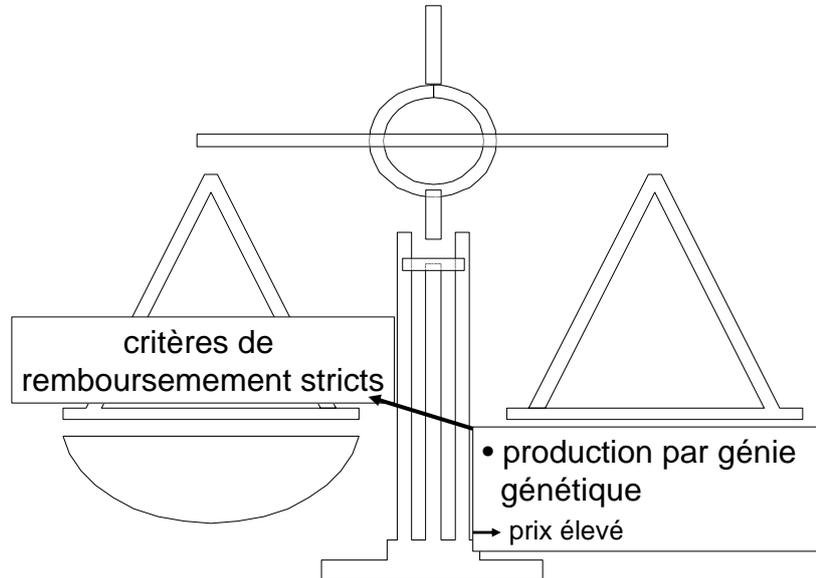
- grossesse; contraception inadéquate
- anémie
- insuffisance rénale
- maladies cardiovasculaires

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

44

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale

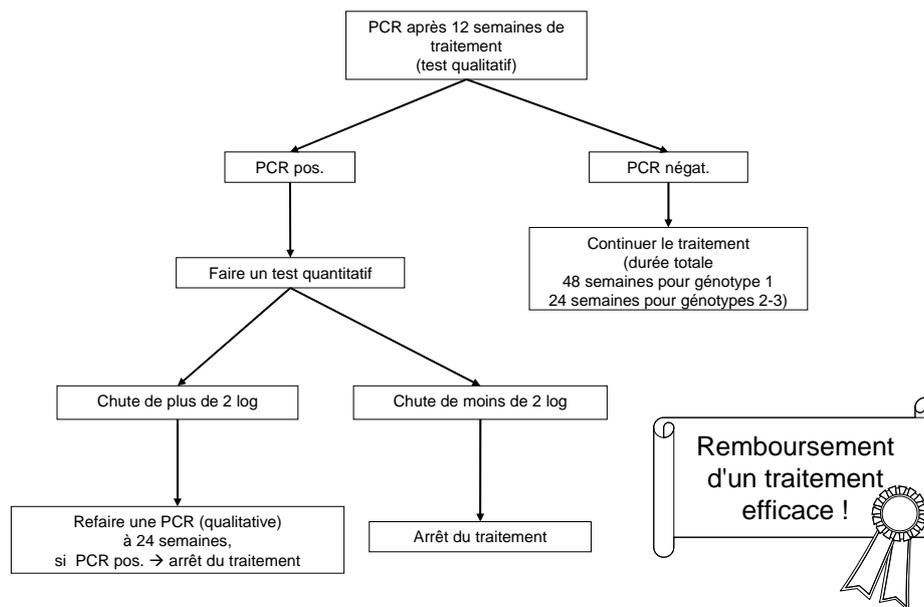


03/04/2008

FARM2129 - hépatites

45

Critères de remboursement des interférons (HCV)



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

46



Conseils généraux du pharmacien 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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

47



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

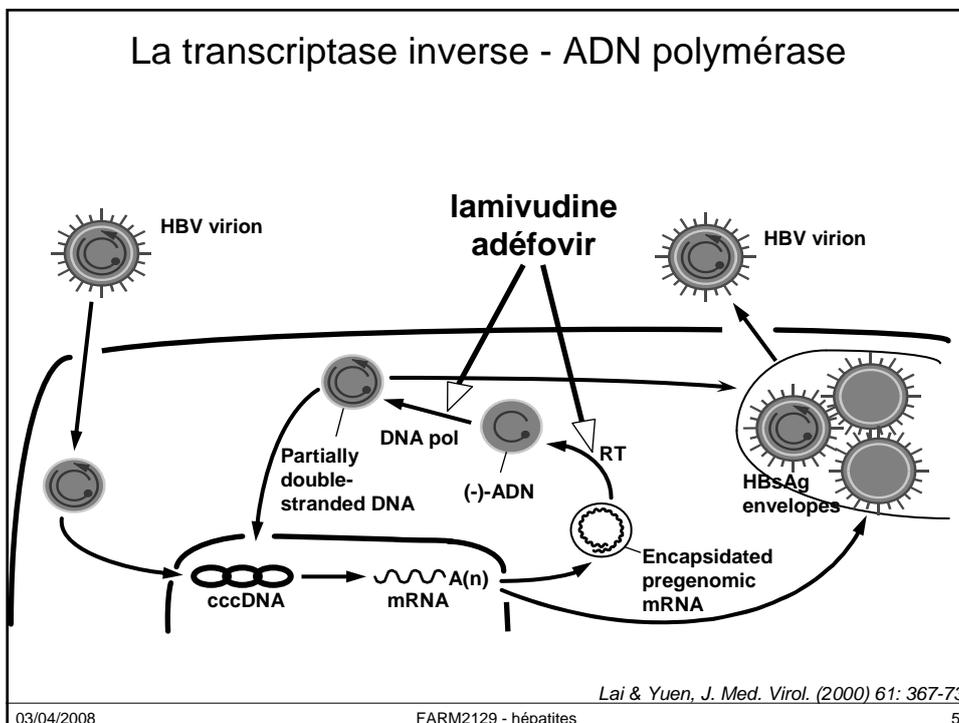
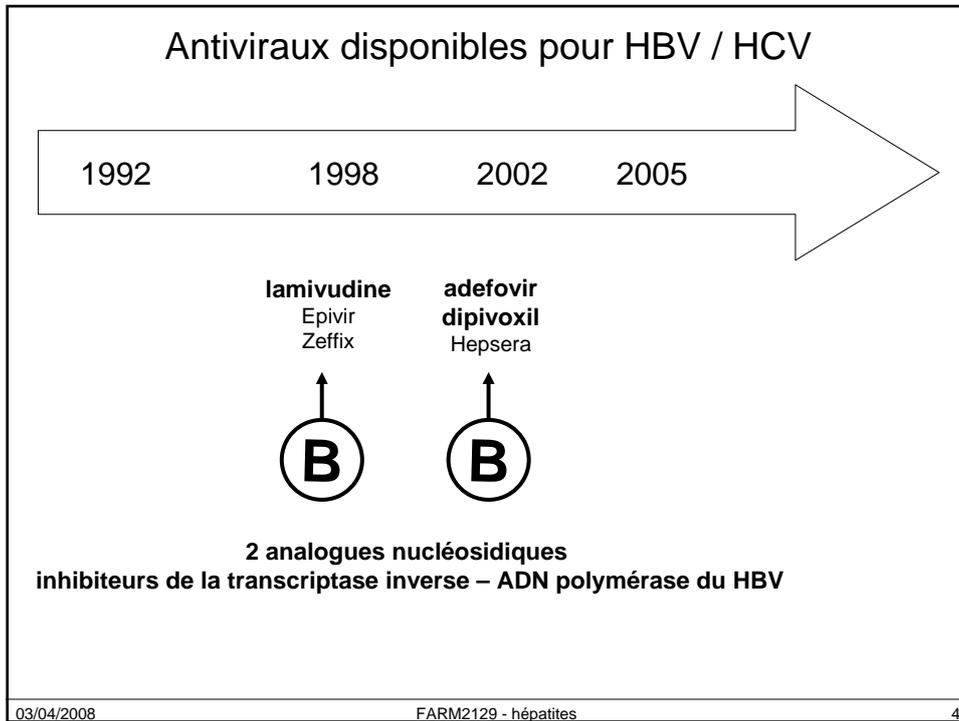
- changer de site d'injection
- conserver au frigo mais sortir 30 minutes avant l'injection
- vérifier l'absence de particules
- éliminer les aiguilles de façon appropriée; usage unique !



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

48



Lamivudine

cytidine

nécessaire à la fixation du nucléotide suivant

2',3' didéoxy-analogue nucléosidique

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

03/04/2008
FARM2129 - hépatites
51

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

03/04/2008
FARM2129 - hépatites
52

 Adéfovir: une découverte tchéco-belge !

adénine

nécessaire à la fixation du nucléotide suivant

analogue nucléosidique dépourvu de ribose

Adéfovir
(Phosphonyl-MethoxyEthyl-Adenine; PMEA)

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

03/04/2008 FARM2129 - hépatites 53

Mode d'action

PMEA

PMEAp

PMEApp

AMP kinase

Reverse transcriptase

DNA

RNA

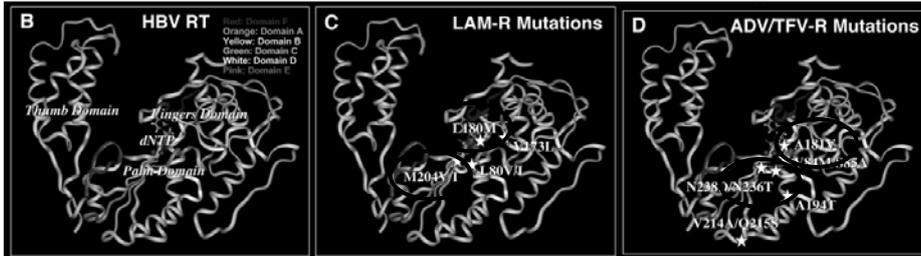
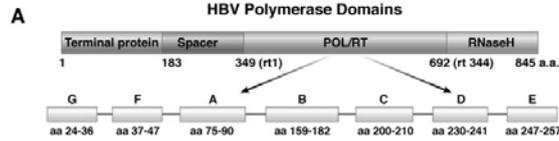
Ⓟ = phosphonate
Ⓟ = phosphate

inhibition de la reverse transcriptase par terminaison de chaîne

De Clercq, Nat Rev Microbiol. (2004) 2:704-20

03/04/2008 FARM2129 - hépatites 54

Résistance par mutation de la cible



Position de(s) mutation(s)	Lamivudine	Adefovir
204 ± 180	R	S
236	S	I
181	I	I

R si plusieurs mutations

Nouvelles combinaisons de mutations confèrent une cross-résistance

Ghany & Liang, *Gastroenterology* (2007) 132:1574-85

03/04/2008

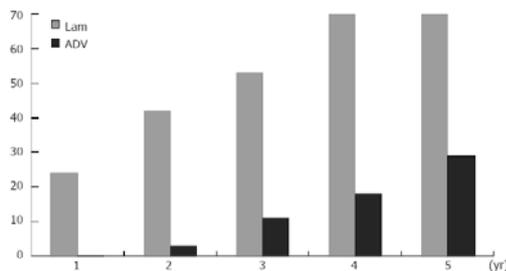
FARM2129 - hépatites

55

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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

56

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

De Clercq, Antiviral Res. (2007) 75:1-13

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

57

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
- Pharmacocinétique non modifiée dans des combinaisons (anti-HIV)
 - Combivir (+ zidovudine)
 - Trizivir (+ zidovudine)
- Pharmacocinétique non modifiée en cas d'insuffisance hépatique

rappelez-vous
les populations
à risque de HBV !

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

58

Lamivudine: interactions avec d'autres médicaments

- + sulfamethoxazole/trimetoprim :
 - ↗ AUC de lamivudine et ↘ clairance
- + zalcitabine:
 - ↘ phosphorylation intracellulaire de zalcitabine

+ adefovir

+ interferon

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

59

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

03/04/2008

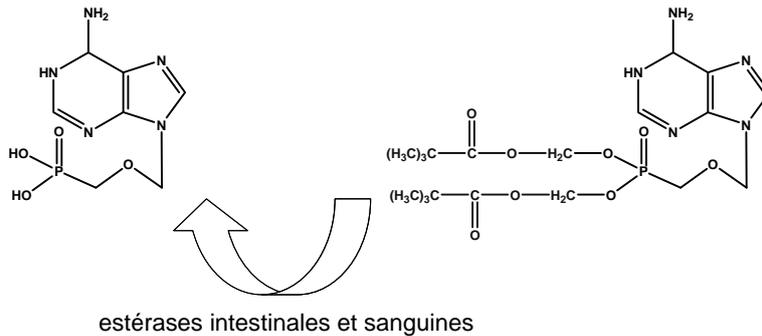
FARM2129 - hépatites

60

Adéfovir dipivoxil, une prodrogue orale

biodisponibilité : 10 %

biodisponibilité : 30-60 %



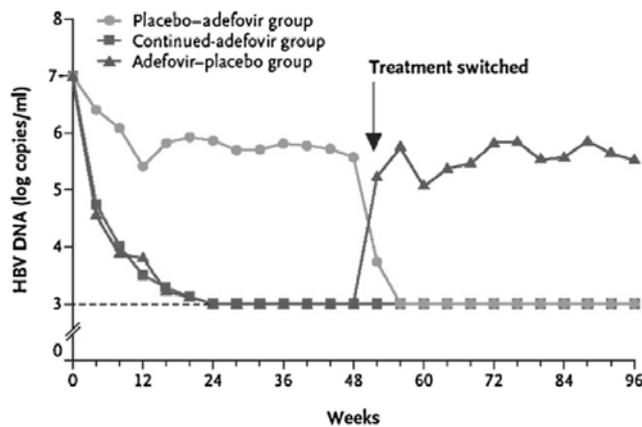
03/04/2008

FARM2129 - hépatites

61

Adéfovir: efficacité clinique

Hépatite B chronique HbeAg(-)



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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

62

Adéfovir dipivoxil: caractéristiques pharmacocinétiques

dose, 10 mg

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

3 h
si repas
riche en graisses



cible
thérapeutique



toxicité



03/04/2008

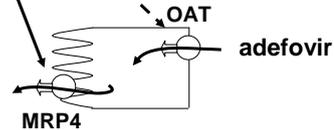
FARM2129 - hépatites

63

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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

64

Adéfovir: interactions avec d'autres antiviraux

↑
rappelez-vous
les populations
à risque de HBV !

- ☑ • anti-herpétiques
- ☑ • anti-HBV: lamivudine
- ☑ • anti- HBV-HCV: interférons
- ☑ • anti-HIV: $\left[\begin{array}{l} + \text{ saquinavir : } \nearrow \text{ AUC adefovir de } 20 \% \text{ } \$ \\ + \text{ ddi: } \nearrow \text{ AUC ddi de } 30 \% \text{ } \$ \end{array} \right.$

[§] jugé peu significatif

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

65

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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

66



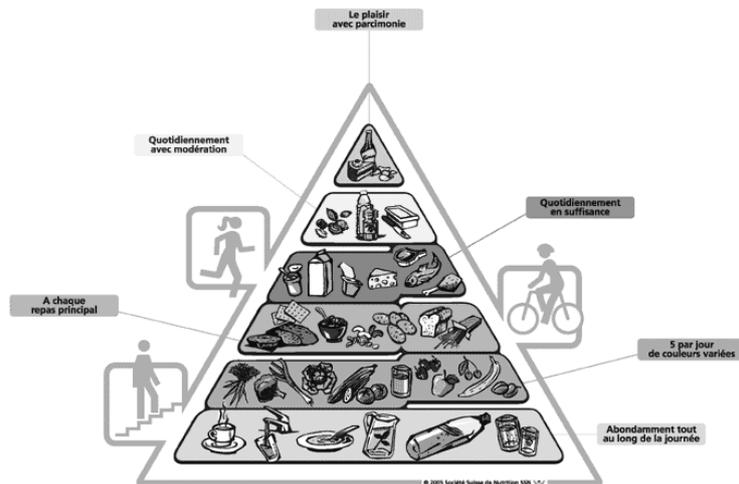
Conseils généraux du pharmacien pour ces médicaments

- 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



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

69



Une alimentation adéquate ...



repas peu copieux mais fréquents
→ ↗ tolérance digestive

NON

OUI

protéines
eau
Vitamines A, C



proscrire
alcool (hépatotoxique !)



éviter

graisses saturées

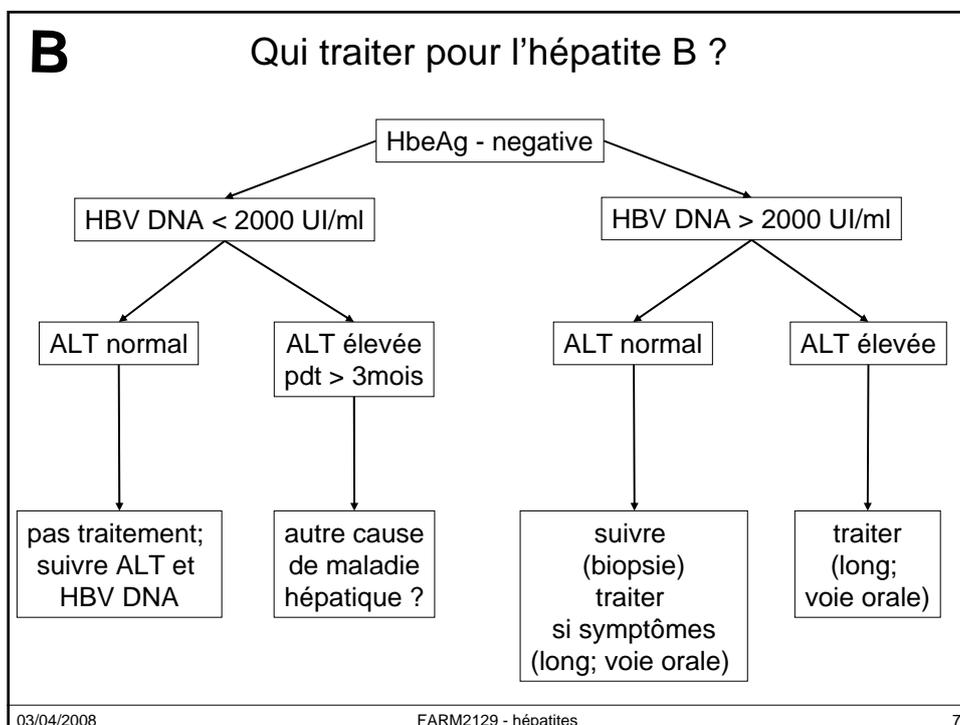
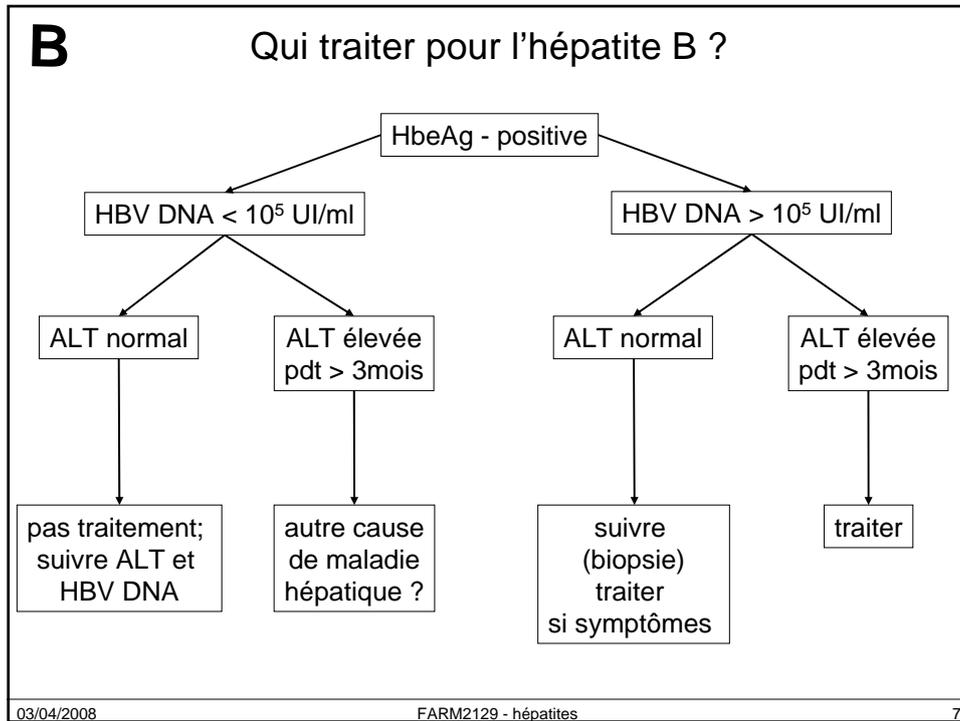
sucre et la caféine
(même en cas d'accès de fatigue ...)



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

70



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

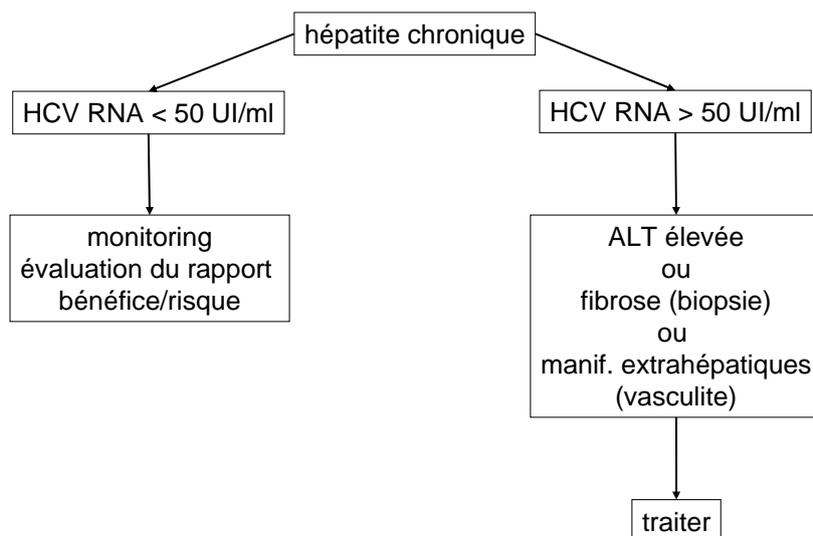
Recommandations du guide Sanford-édition belge

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

73

C Qui traiter pour l'hépatite C ?



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

74

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 Sanford-édition belge et <http://www.basl.be/>

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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

75



L'ABC de la vaccination



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

76



Quels adultes vacciner ?

Critères H-A-L-O

H-A-L-O checklist of factors that indicate a possible need for adult vaccination

Vaccine	Health factors				Age factors			Lifestyle factors				Occupational factors					
	Chronic disease	Pregnant	History of STD	Immunosuppressed (including HIV)	Adolescents and young adults	Age 50 & above	Age 65 and above	Born outside the U.S.	Men who have sex with men	Has had more than 1 sex partner in 6 mos	Injection drug user	International traveler	College student	Day care worker	Health care worker	Sewage worker	Prisoner
Hepatitis A	✓								✓		✓	✓					
Hepatitis B			✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓			✓		✓
Influenza	✓	✓		✓		✓	✓					✓	✓	✓	✓		✓
PPV	✓			✓			✓										✓
MMR					✓			✓				✓	✓	✓	✓		
Meningococcal					✓							✓	✓				
Varicella					✓			✓				✓	✓	✓	✓		✓
Td	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

PPV: pneumococcus; MMR: Measles, Mumps, Rubella; Td: Tetanus diphteria

www.immunize.org



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

77

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



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

78

A

Vaccins anti-HAV

Havrix (GSK) – Epaxal (Docpharma)

Virus inactivés cultivés sur cellules humaines
Forme junior utilisable dès l'âge de 2 ans

Efficacité: 94 %; protection > 20 ans

Effet secondaires:

- douleurs au site d'injection : 4 %
- maux de tête, malaise: 12 %

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

79

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 !

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

80

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+)



03/04/2008

FARM2129 - hépatites

81

B Vaccins anti-HBV

Engerix B (GSK) – Hbvaxpro (Sanofi Pasteur MSD)

Antigène HBs obtenu par génie génétique

Efficacité: 96 %; protection à vie

Effet secondaires:

- douleurs au site d'injection : fréquent (1/10- 1/100)
- fièvre: rare (1/1000-1/10000)

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

82

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 !!!

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

83

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

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

84

C

Et l'hépatite C ?

espoir d'un vaccin « thérapeutique » ?



nature
medicine

A T-cell HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees

Antonella Folgori, Stefania Capone, Lionello Ruggeri, Annalisa Meola, Elisabetta Sporeno, Bruno Bruni Ercole, Monica Pezzanera, Rosalba Tafi, Mirko Arcuri, Elena Fattori, Armin Lahm, Alessandra Luzzago, Alessandra Vitelli, Stefano Colloca, Riccardo Cortese & Alfredo Nicosia

NATURE MEDICINE | VOLUME 12 | NUMBER 2 | FEBRUARY 2006

Three percent of the world's population is chronically infected with the hepatitis C virus (HCV) and at risk of developing liver cancer. Effective cellular immune responses are deemed essential for spontaneous resolution of acute hepatitis C and long-term protection. Here we describe a new T-cell HCV genetic vaccine capable of protecting chimpanzees from acute hepatitis induced by challenge with heterologous virus. Suppression of acute viremia in vaccinated chimpanzees occurred as a result of massive expansion of peripheral and intrahepatic HCV-specific CD8⁺ T lymphocytes that cross-reacted with vaccine and virus epitopes. These findings show that it is possible to elicit effective immunity against heterologous HCV strains by stimulating only the cellular arm of the immune system, and suggest a path for new immunotherapy against highly variable human pathogens like HCV, HIV or malaria, which can evade humoral responses.

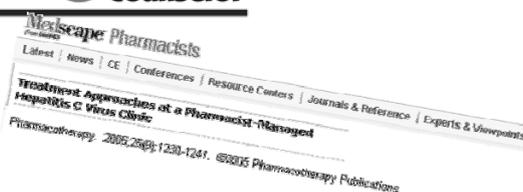
L'hépatite, c'est l'affaire du pharmacien !

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/kjg004

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

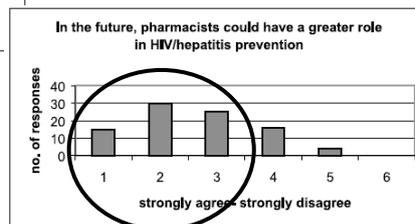
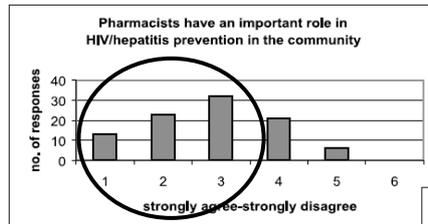
A survey of community pharmacists on prevention of HIV and hepatitis B and C: current practice and attitudes in Grampian

Lorna Watson, Christine Bond and Caroline Gault

J. Am Pharm Assoc. 2007 Jul-Aug; 47(4): 509-20; QU# 508-20.
Chronic hepatitis C virus infection: a review for pharmacists.
Pharm J.

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

L'avis du patient...



Watson et al. (2003) J Public Health Med. 25:13-8

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

87

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/>

03/04/2008

FARM2129 - hépatites

88