L' ABC des hépatites virales

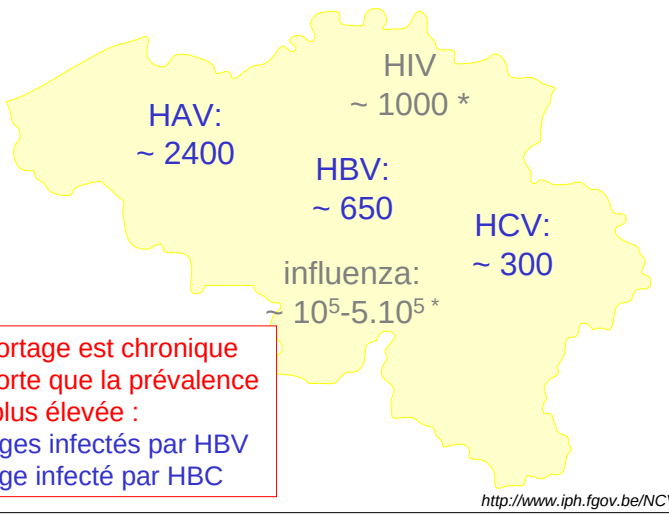
Enseignant: Françoise Van Bambeke

FARM2233- année 2012-2013

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 HBC

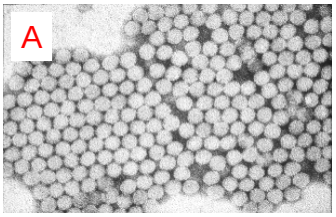
http://www.iph.fgov.be/NCVH/fran/belgique.htm

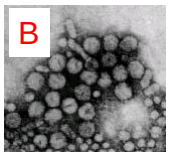
mais une pathologie lourde …

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 %

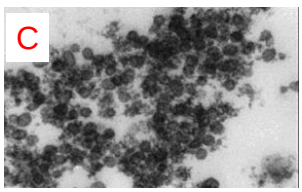
[a] fulminante dans 1 % des cas symptomatiques
[b] cause de > 50 % des cancers hépatiques
[c] co-infection HBV/HDB
[d] infection par HDV chez un porteur chronique HBV

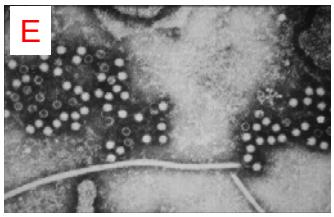
http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub_hepatitis.htm





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 ….

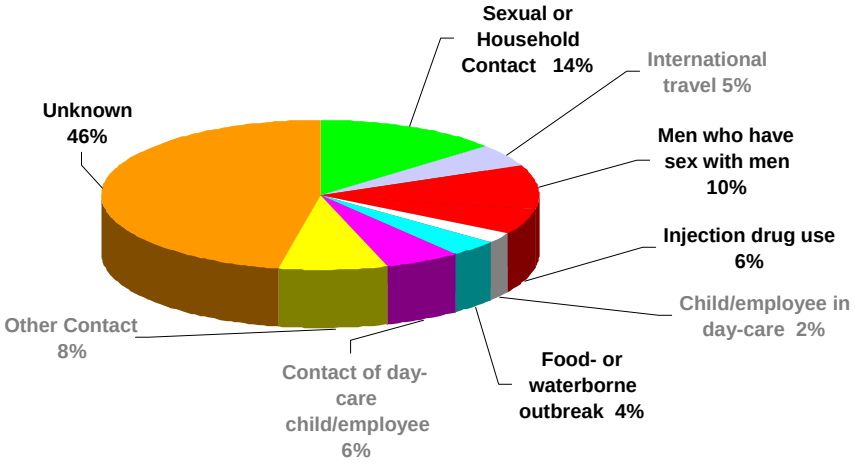
ictère

urine foncée

nausées, vomissements

fatigue, perte d’appétit

A Voies de transmission de l'hépatite A



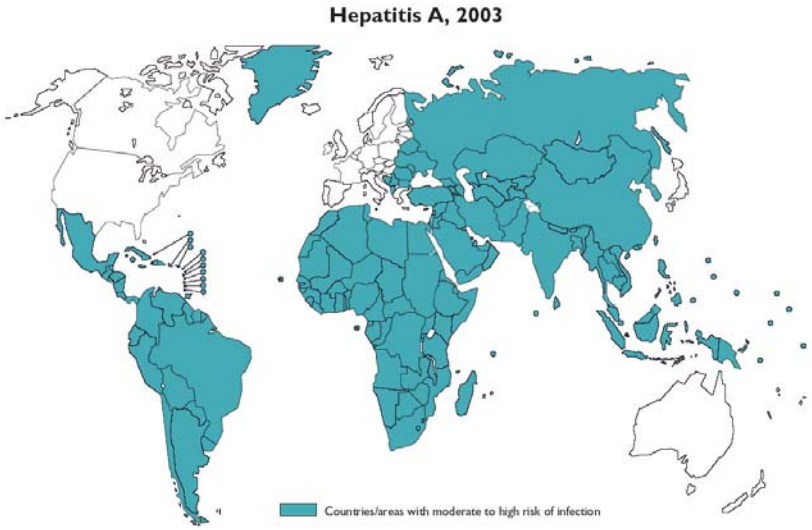
Voie féco-orale

Voie sexuelle ou sanguine

A Prévention de l'hépatite A

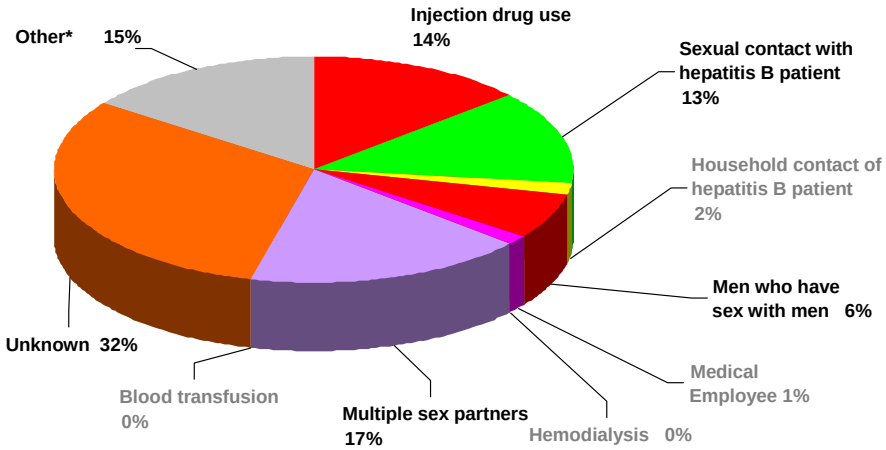
- **Hygiène (lavage des mains)**
- **Mesures sanitaires (eau potable)**
- **Vaccins (pre-exposition)**
- **Immunoglobulines (pre- et post-exposition)**

Régions à risque pour l'hépatite A



World Health Organization

B Voies de transmission de l'hépatite B



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

Voie sexuelle et périnatale - sanguine

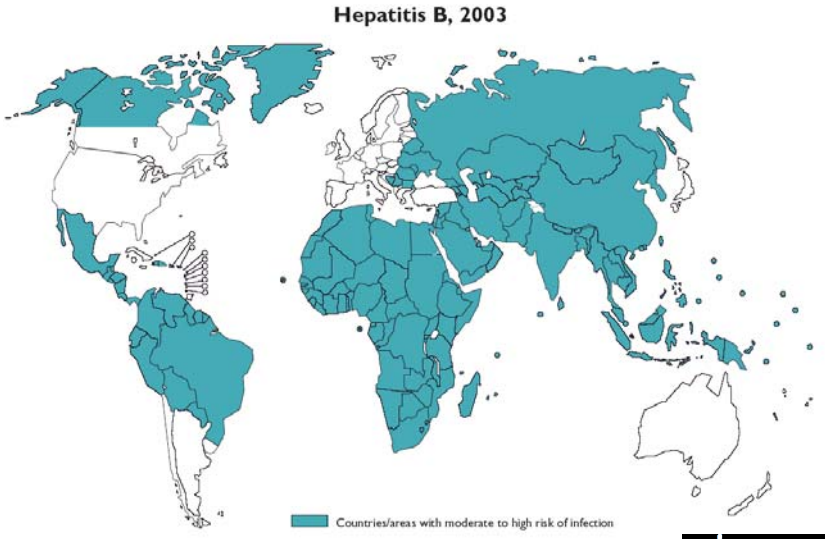
CDC

B Prévention de l'hépatite B

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

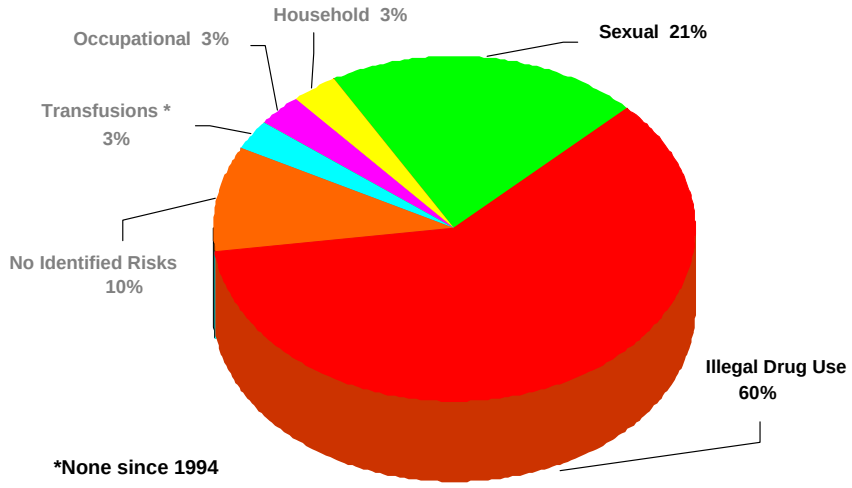
CDC

Régions à risque pour l'hépatite B



World Health Organization

Voies de transmission de l'hépatite C

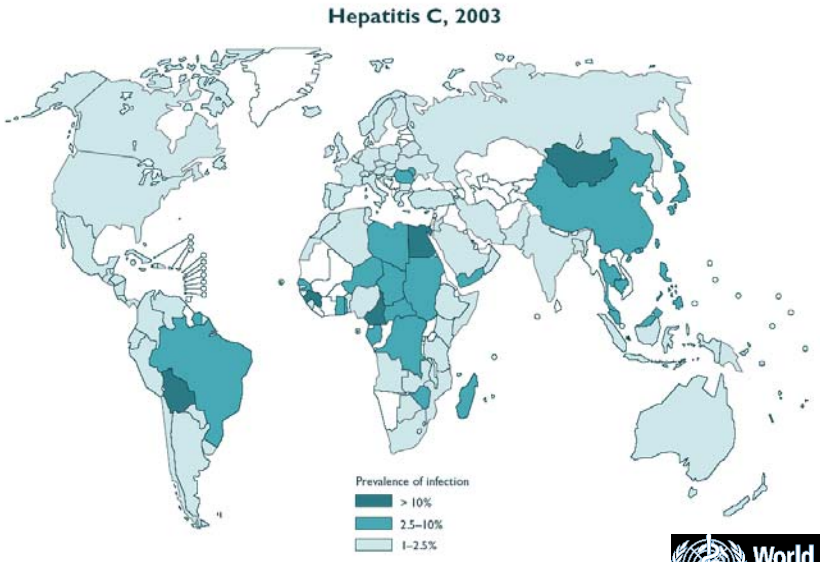


voie sanguine (sexuelle)
probablement d'autres voies encore inconnues

Prévention de l'hépatite C

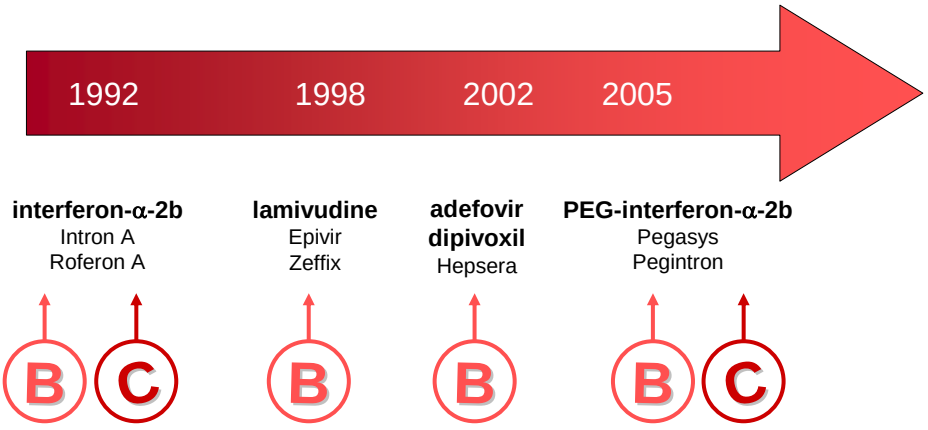
- **Eviter les expositions au sang et autres fluides potentiellement contaminés**
- **Ne pas partager les objets de toilette**
- **Dépister les personnes à risque**

Régions à risque pour l'hépatite C



L' ABC des antiviraux

Antiviraux disponibles pour HBV / HCV



Antiviraux disponibles pour HBV / HCV

Comparaison de données cliniques vis-à-vis de HBV

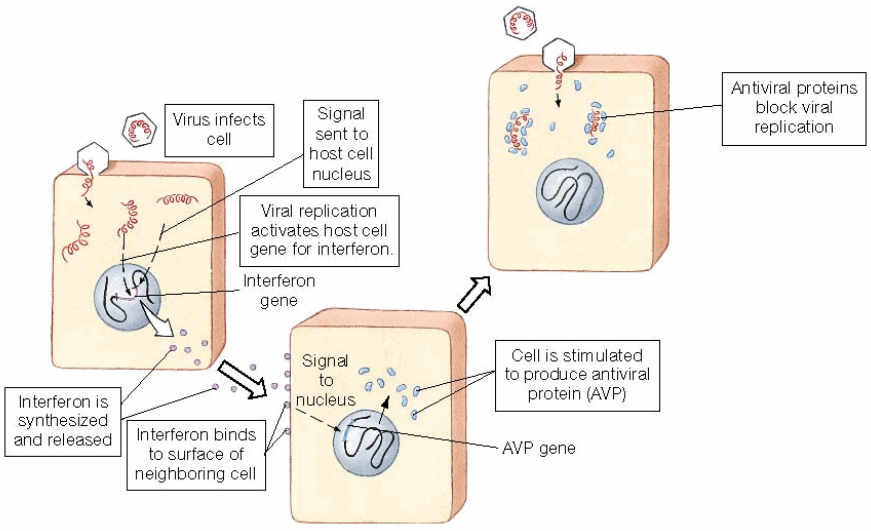
critère	Statut Ag	INF-α-2b	lamivudine	adefovir dipivoxil	PEG INF-α-2b
efficacité	séroconversion HbeAg(+) →(-)	18 %	16-18 %	21 %	27 %
	réduction ADN HBV [HbeAg(-)]	60-70 %	50-70 %	51%	63 %
durée traitement	HbeAg(+)	4-6 mois	> 1 an	> 1 an	1 an
	HbeAg(-)	1 an	indéfinie	indéfinie	indéfinie
durabilité de 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…

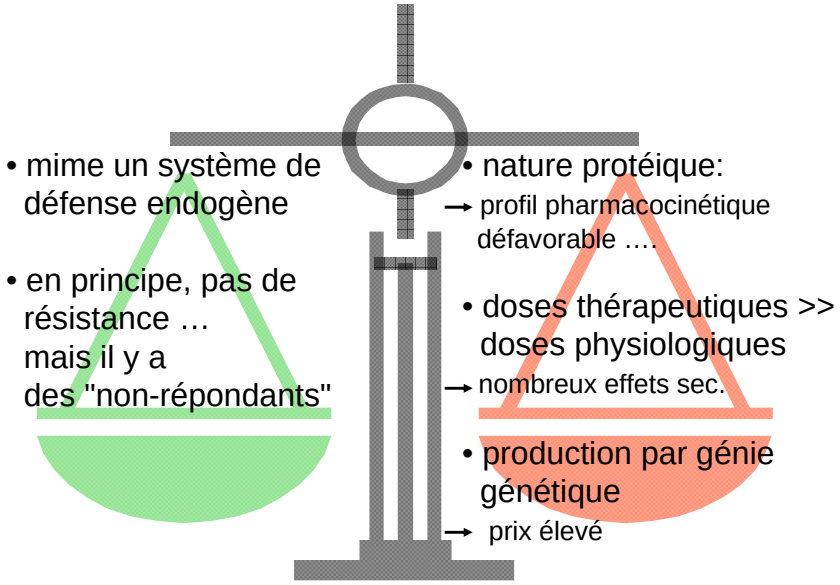
- 1957: découverte d'une substance produite par les cellules immunitaires "interférant" dans la multiplication du virus influenza
- 1980: production par recombinaison génétique
  ⟶ usage pharmaceutique envisageable
- ~ 1990: introduction dans l'arsenal thérapeutique

Mode d'action de l'interféron comme antiviral

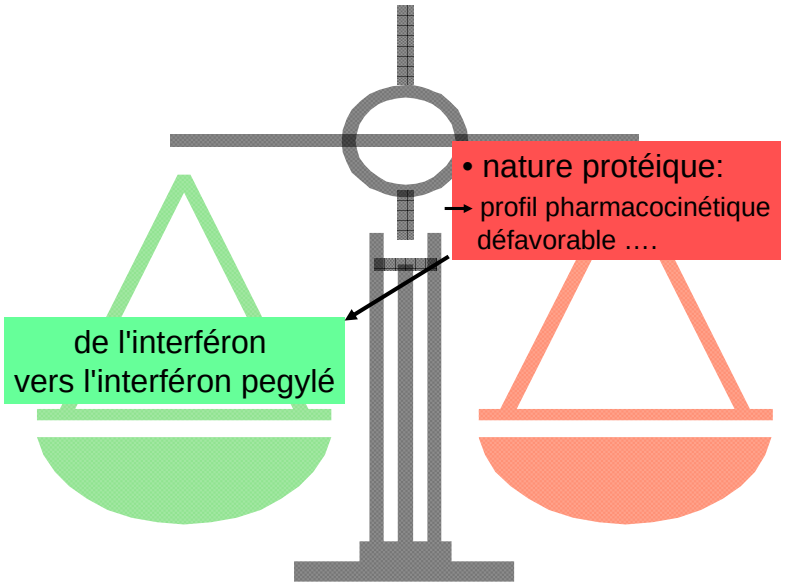


http://www.uccs.edu/~rmelamed/MicroFall2002/Chapter%2016/Interferon.html

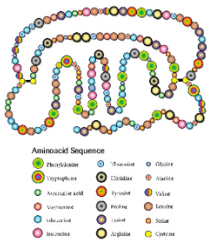
Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



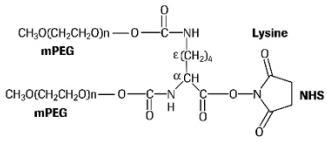
Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



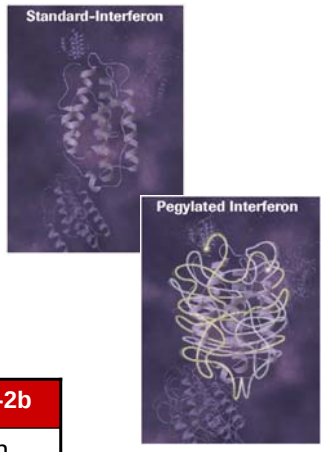
De l'interféron vers le PEG-interferon



Primary Structure of IFN
(K) = 11 Lysin residues



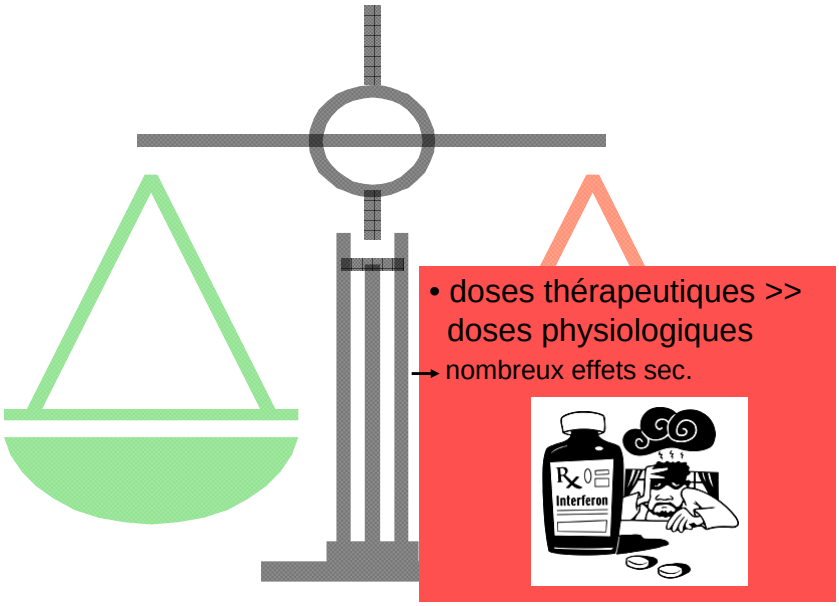
Chemical Structure of the PEG Reagent



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

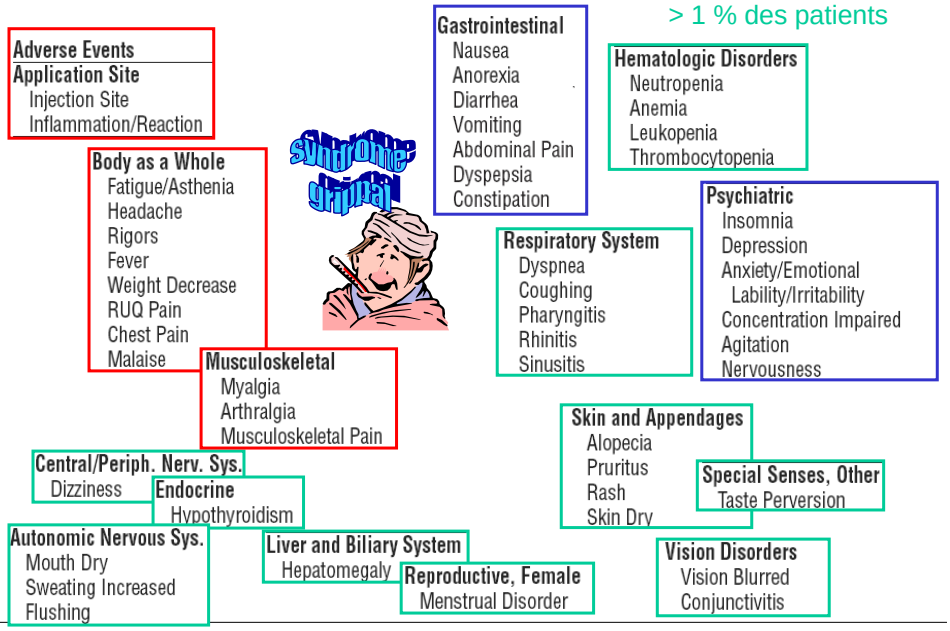
1 X / semaine

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



Effets secondaires de l'interféron

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

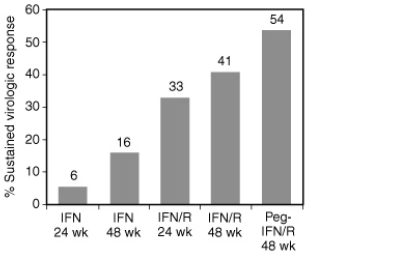


Interactions médicamenteuses de l'interféron

Médic. / 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 alcaloides vinca vidarabine	↗ toxicité par effet additif	
didanosine	décompensation hépatique	attention chez les patients HIV(+)
NRTI	neuropathie, pancréatite, acidose lactique	

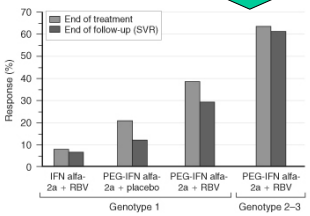
Une interaction "positive": interféron + ribavirine

+ 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

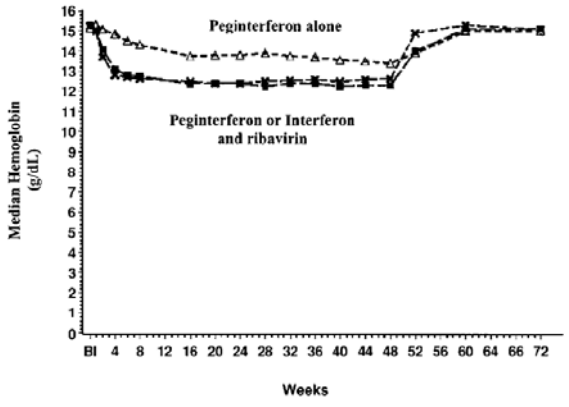


End-of-treatment responses and sustained virologic responses (SVR) by hepatitis C virus (HCV) genotype for human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons treated in the multicenter APRICOT trial. Patients were treated with the indicated interferon (IFN) or pegylated interferon (PEG-IFN) formulation 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, Clif, February 8-11, 2004.*)

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

Mais toute médaille à son revers …

Risque d'anémie augmenté …

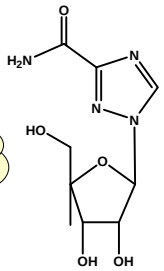


➔ ajuster les doses de ribavirine; facteurs érythropoïetiques ?

Fried, Hepatology (2002) 36:S237-44

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

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

Contre-indications

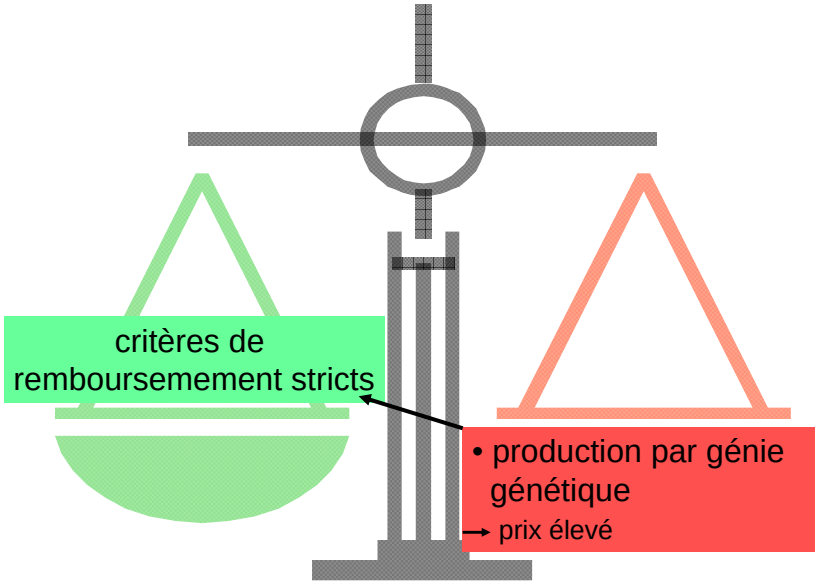
INTERFERON

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

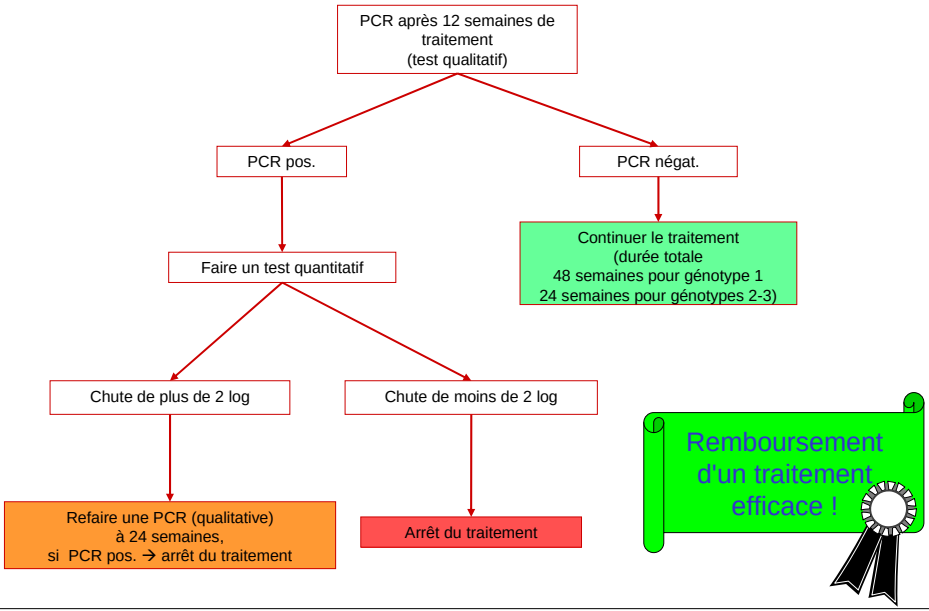
RIBAVARINE

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

Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



Critères de remboursement des interférons (HCV)



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

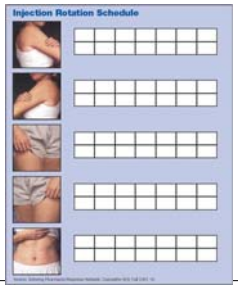
Conseils généraux du pharmacien pour ces médicaments

➔ modalités d'administration

PEG-INF

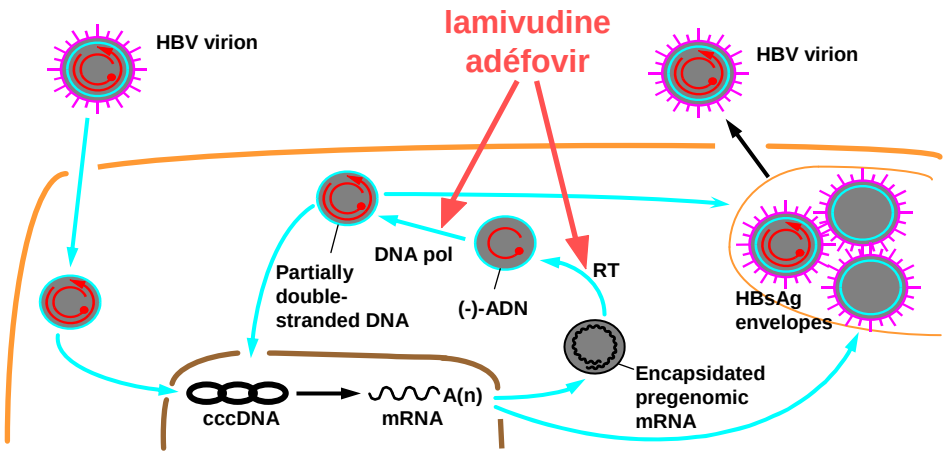
- ne pas agiter vigoureusement (retourner doucement)
- si oubli: injection possible dans les 48 h

INF et PEG-INF



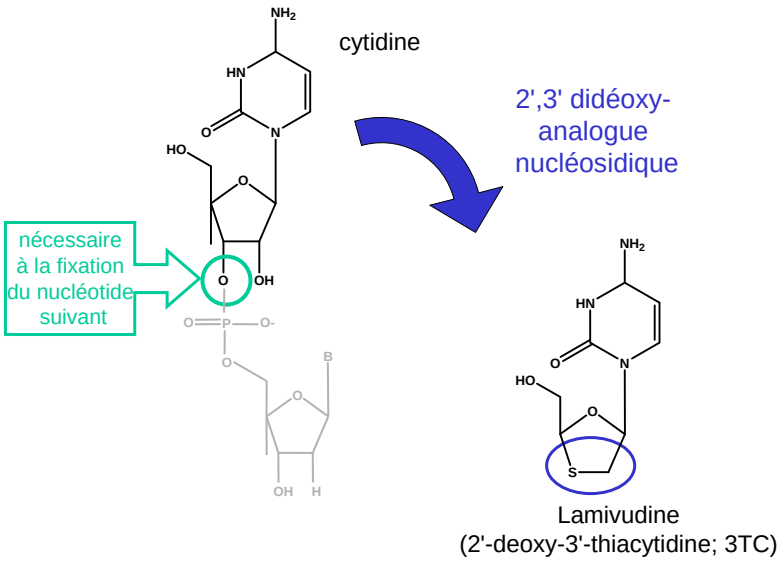
- changer de site d'injection
- conserver au frigo mais sortir 30 minutes avant l'injection
- vérifier l'absence de particules
- éliminer les aiguilles de façon appropriée; usage unique !

La transcriptase inverse - ADN polymérase



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

Lamivudine

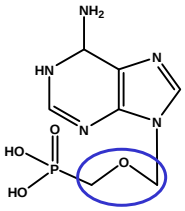


Adéfovir: une découverte tchéco-belge !

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

E. de Clercq
Rega Institute
KU-Leuven
Louvain

analogue nucléosidique dépourvu de ribose

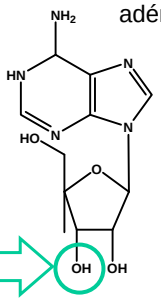


Adéfovir
(Phosphonyl-MethoxyEthyl-Adenine; PMEA)

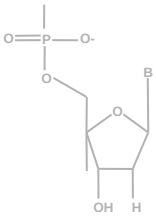
De Clercq et al, Nature (1986) 323:464-467

Adéfovir: une découverte tchéco-belge !

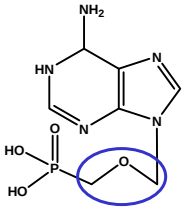
adénine



nécessaire à la fixation du nucléotide suivant



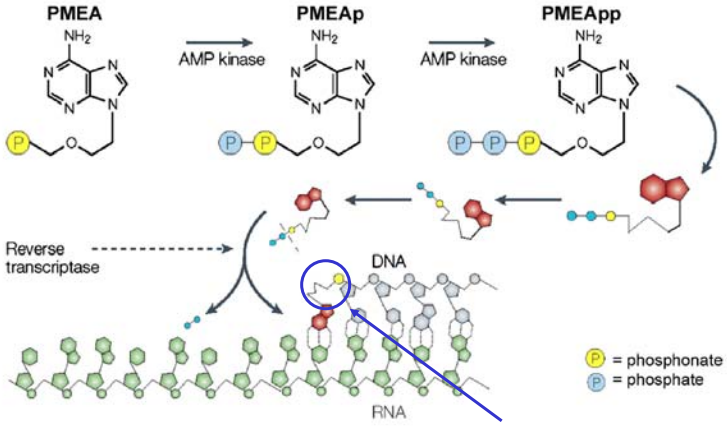
analogue nucléosidique dépourvu de ribose



Adéfovir
(Phosphonyl-MethoxyEthyl-Adenine; PMEA)

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

Mode d'action



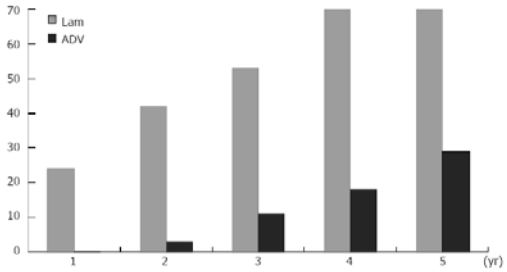
inhibition de la reverse transcriptase par terminaison de chaîne

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

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

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

indication retenue →
- **Hepadnavirus: HBV**

- Autres: adenovirus, poxvirus, papillomavirus

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

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

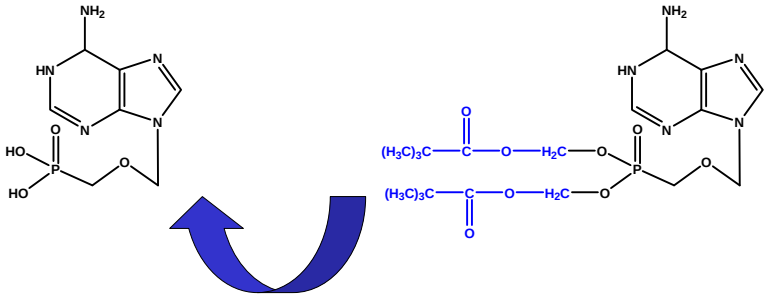
Facteur de risque	effet secondaire	conseil du pharmacien
enfant HIV (+) – 15 %	pancréatite	contrôle sanguin régulier
dose élevée (HIV) obésité traitement prolongé	acidose lactique hépatomégalie	
dose élevée (HIV)	neuropathie, myalgie	prévenir le patient
dose élevée (HIV)	troubles digestifs	prise pendant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

contre-indications	**que faire ?**
• insuffisance rénale	réduire la dose

Adéfovir dipivoxil, une prodrogue orale

biodisponibilité : 10 %

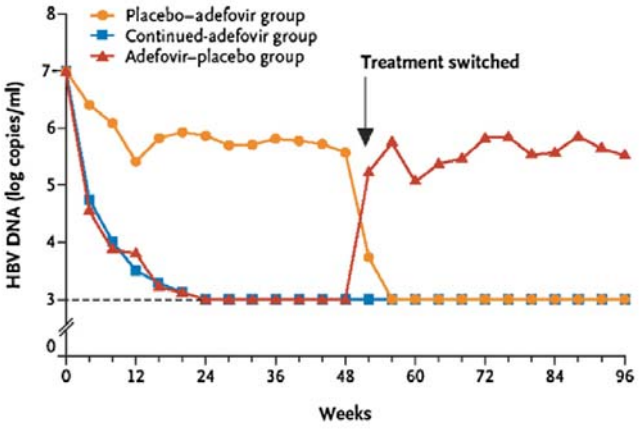
biodisponibilité : 30-60 %



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
~ 60 % Tmax: ~ 1 h Cmax: ~ 17 ng/ml	bonne diffusibilité, surtout dans ▪ rein ▪ foie ▪ intestin	rénale : ▪ 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
• cyclosporine *	• ibuprofène $
• aminoglycosides #	• tenofovir/cidofovir #
• vancomycine #	
• amphotéricine B #	
• foscarnet #	

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; antinauséeux 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 !)

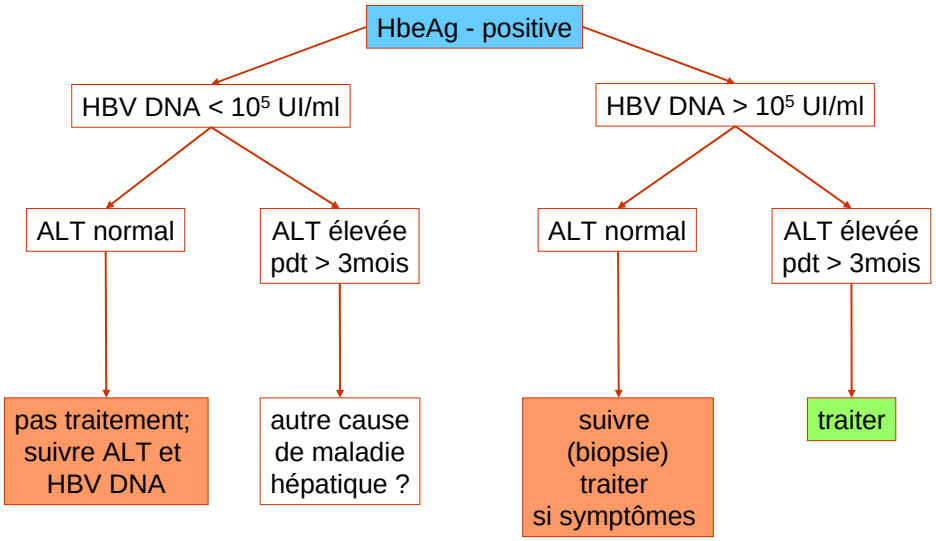
éviter

protéines
eau
Vitamines A, C

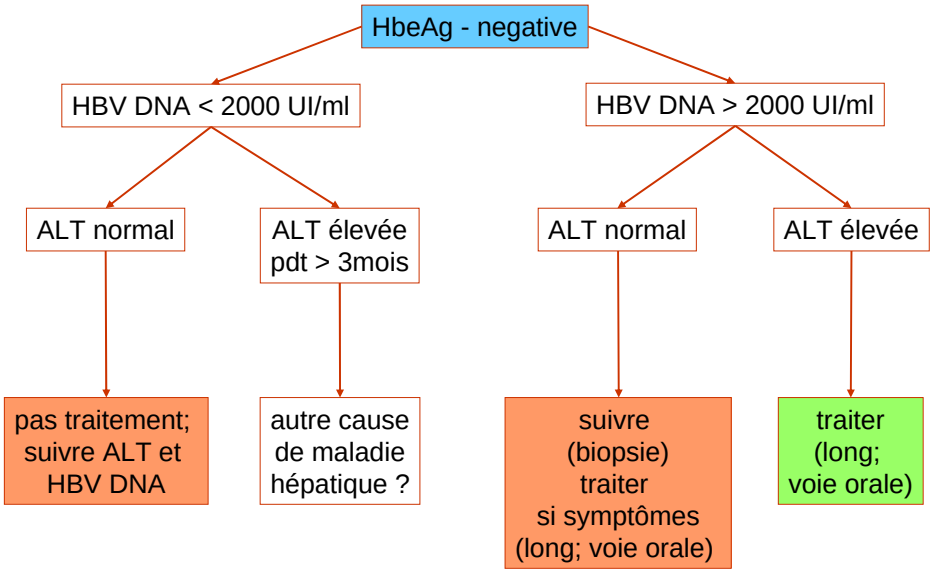
graisses saturées

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

B Qui traiter pour l'hépatite B ?



B Qui traiter pour l'hépatite B ?



B Comment traiter l'hépatite B ?

AIGUE: pas de traitement

combinaisons pourraient réduire les risques de résistance

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)

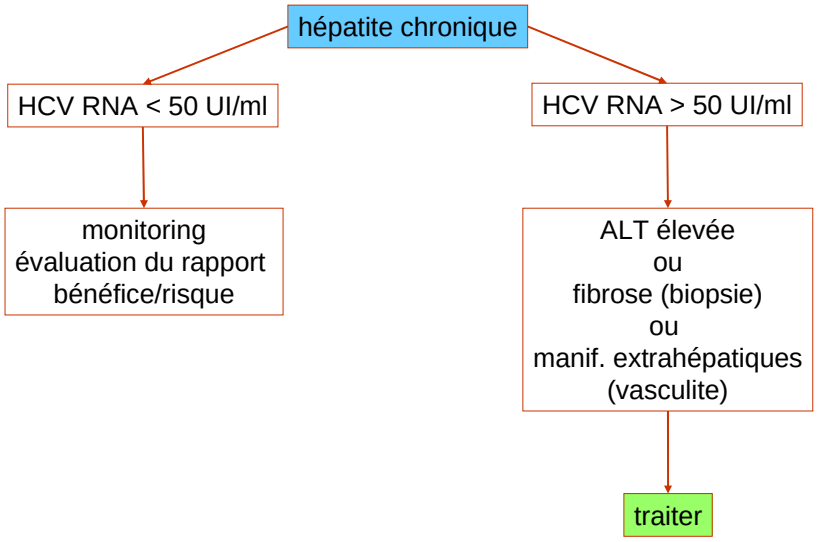
Alternative:

- 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!)

Recommandations du guide Sandford-édition belge

C 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 µg/sem) ou 2b (1.5 µg/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 µg/sem) ou 2b (1.5 µg/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

L' ABC de la vaccination

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 préexsistante
- Voyage dans des zones endémiques

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 %

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 riques, 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 !!!

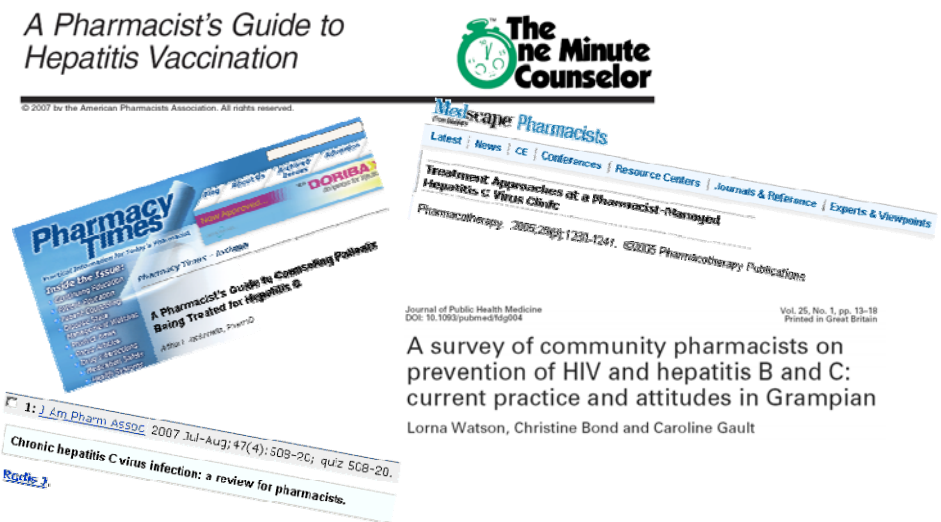
Vaccins combinés anti-HAV et anti-HBV

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

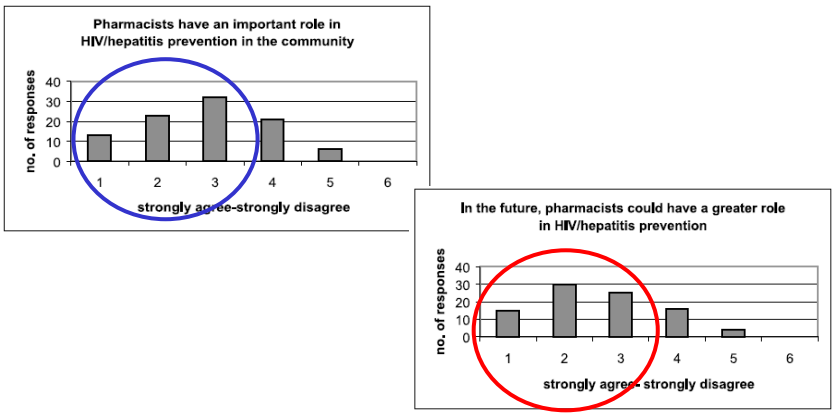
L'hépatite, c'est l'affaire du pharmacien !

La preuve dans la littérature …



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

L'avis du patient…



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

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/