

# L' **ABC** des hépatites virales

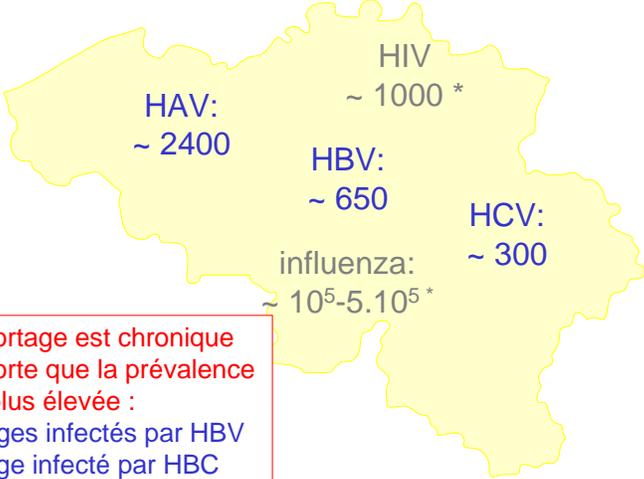
Enseignant: Françoise Van Bambeke

FARM2233- année 2011-2012

## 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) <sup>a</sup>	20 %		
Portage chronique			60-80 %		
Hépatite chronique		10 %	10-70 %	5 % <sup>c</sup> 80 % <sup>d</sup>	
Cirrhose		~ 2 %	5-20 %	~ 3 % <sup>c</sup> ~ 40 % <sup>d</sup>	
Cancer		~ 2 % <sup>b</sup>	1-5 %	?	
mortalité		~ 1 %	1-5 %	2-20 %	0.4-4 %

<sup>a</sup> fulminante dans 1 % des cas symptomatiques

<sup>b</sup> cause de > 50 % des cancers hépatiques

<sup>c</sup> co-infection HBV/HDB

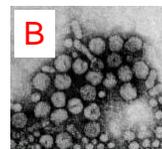
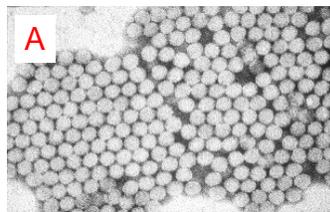
<sup>d</sup> infection par HDV chez un porteur chronique HBV

[http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub\\_hepatitis.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub_hepatitis.htm)

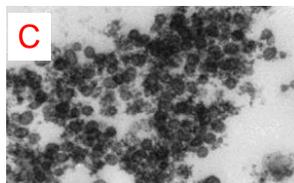
08/10/2011

FARM2129 - hépatites

3



L' **A** **B** **C** de la pathophysiologie et l'épidémiologie



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

4

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



Foie normal

Foie - HBV



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

5

... se voit à l'extérieur ....



ictère



urine foncée



nausées, vomissements



fatigue, perte d'appétit

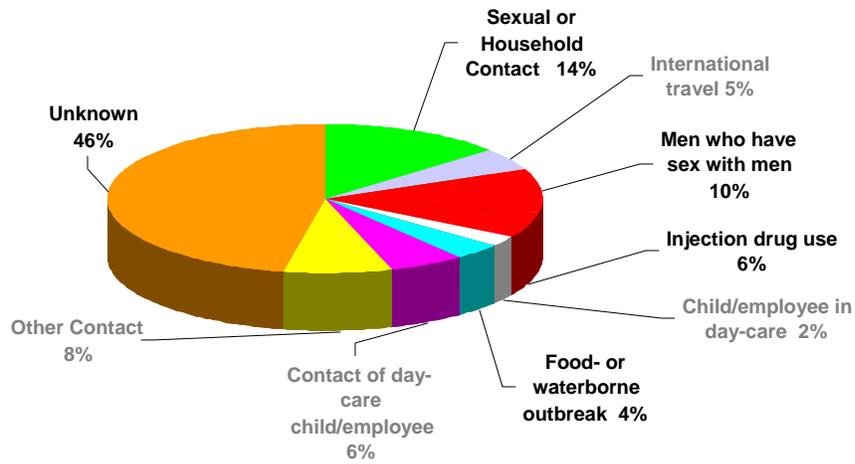
08/10/2011

FARM2129 - hépatites

6

# A

## Voies de transmission de l'hépatite A



Voie féco-orale

Voie sexuelle ou sanguine



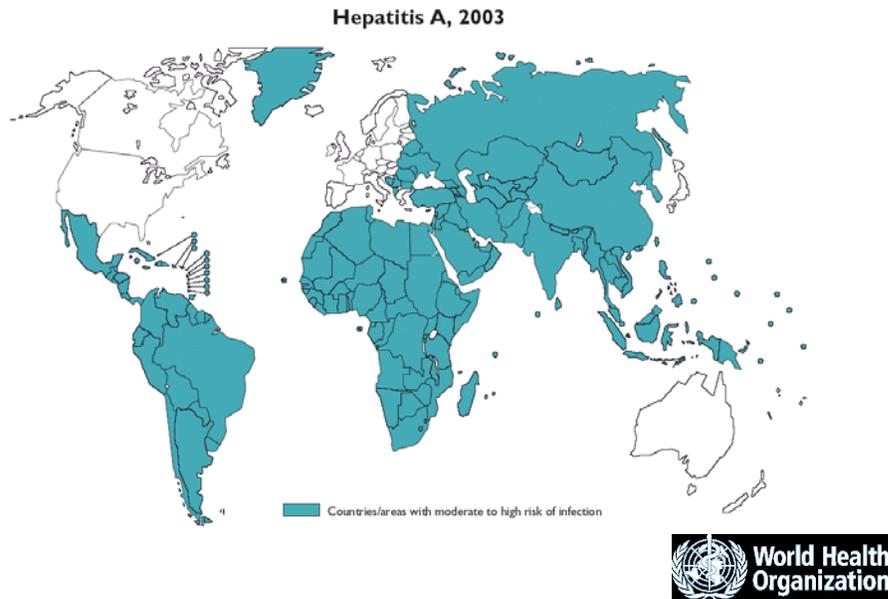
# A

## 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

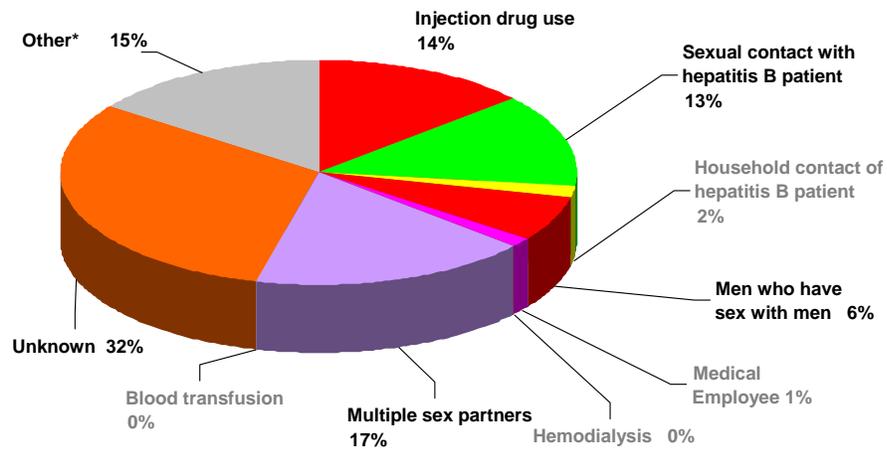


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

9

## B Voies de transmission de l'hépatite B



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

Voie sexuelle et périnatale - sanguine



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

10

## B

### Prévention de l'hépatite B

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

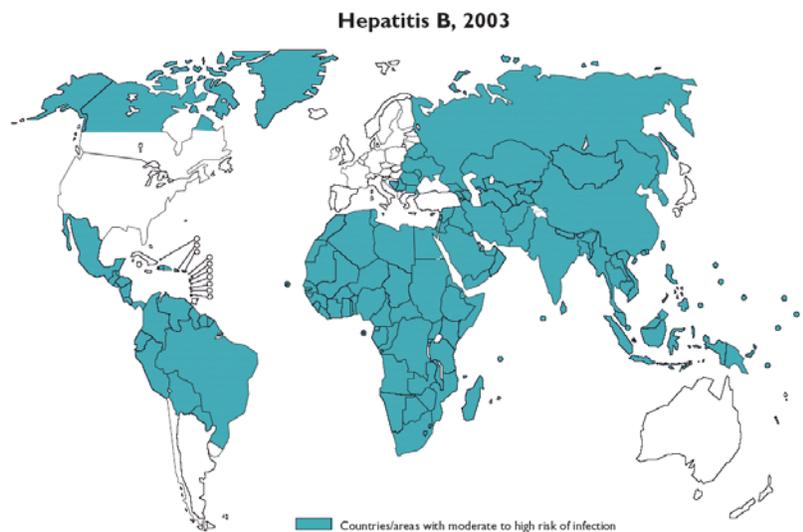


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

11

### Régions à risque pour l'hépatite B

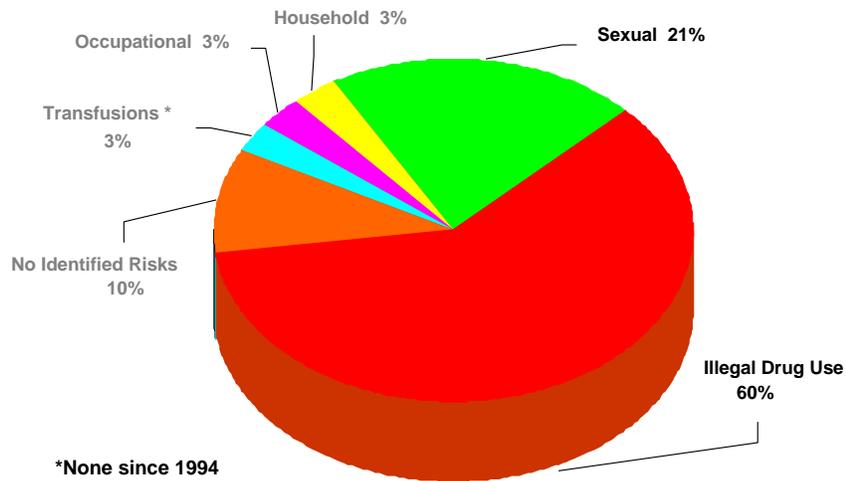


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

12

## C Voies de transmission de l'hépatite C



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

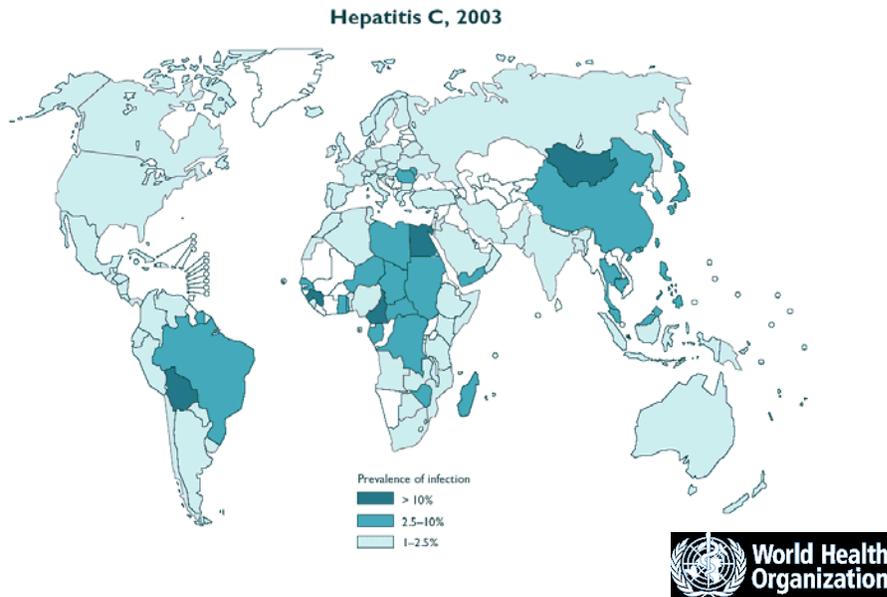


## C Prévention de l'hépatite C

- 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



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

15

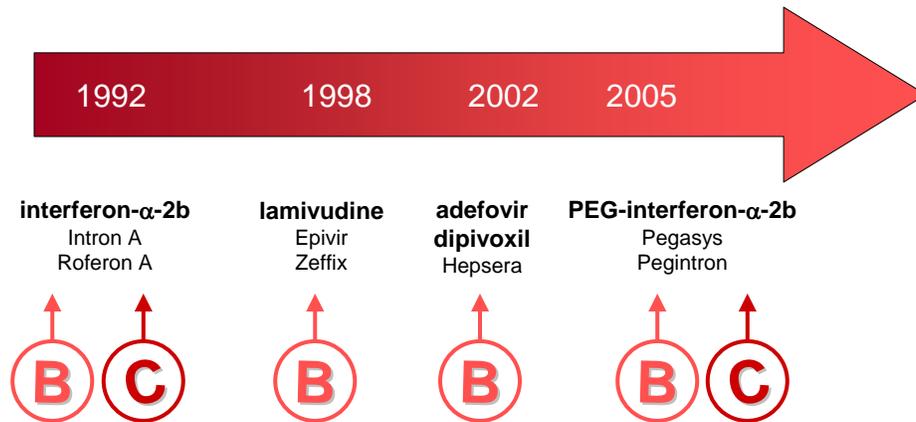


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

16

## Antiviraux disponibles pour HBV / HCV



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

17

## Antiviraux disponibles pour HBV / HCV

Comparaison de données cliniques vis-à-vis de HBV

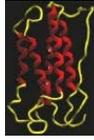
critère	Statut Ag	INF- $\alpha$ -2b	lamivudine	adefovir dipivoxil	PEG INF- $\alpha$ -2b
<b>efficacité</b>	séroconversion HbeAg(+) $\rightarrow$ (-)	18 %	16-18 %	21 %	27 %
	réduction ADN HBV [HbeAg(-)]	60-70 %	50-70 %	51%	63 %
<b>durée traitement</b>	HbeAg(+)	4-6 mois	> 1 an	> 1 an	1 an
	HbeAg(-)	1 an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

*Han, Drugs (2006) 66:1831-51*

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

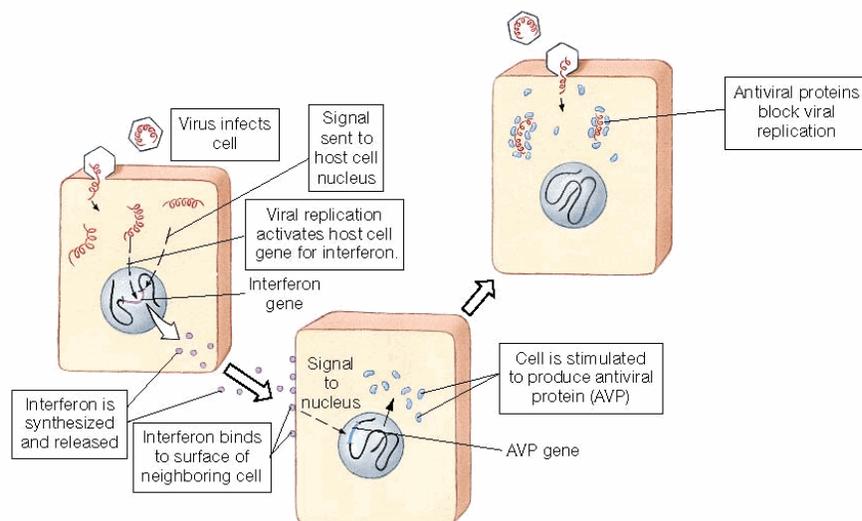
18



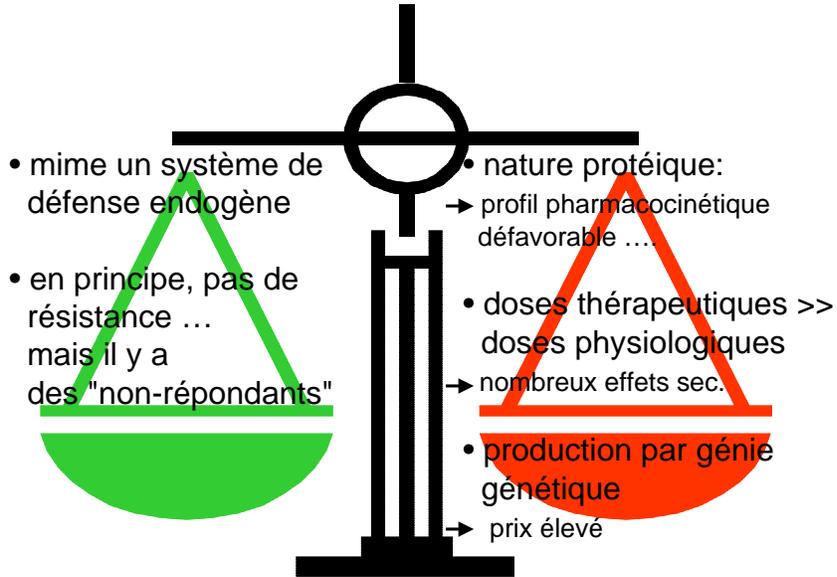
## Interféron, un peu d'histoire...

- 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

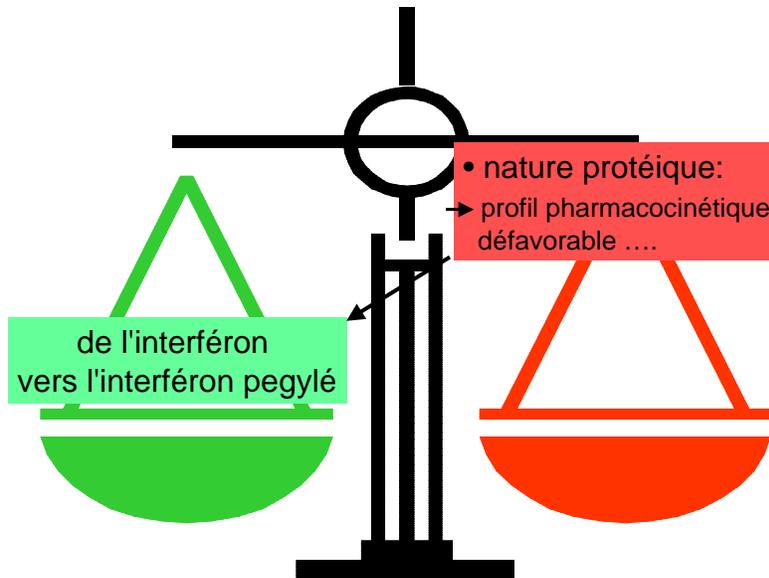


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

21

## Interféron, une nouvelle stratégie antivirale



08/10/2011

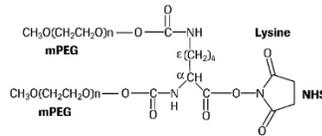
FARM2129 - hépatites

22

## De l'interféron vers le PEG-interféron



Aminoacid Sequence  
 Primary Structure of IFN  
 (K) = 11 Lysin residues



Paramètre	INF- $\alpha$	PEG-INF- $\alpha$ -2a	PEG-INF- $\alpha$ -2b
Tmax	3-12 h	72-96 h	15-44 h
T <sub>1/2</sub>	8 h	70-90 h	54 h

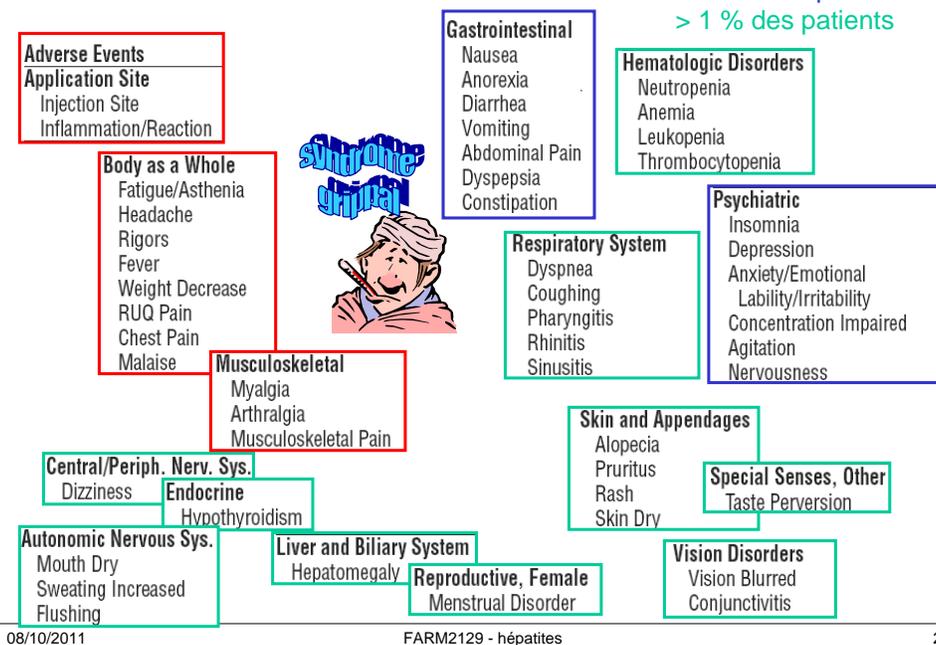
1 X / semaine

## Interféron, une nouvelle stratégie antivirale

• doses thérapeutiques >> doses physiologiques  
 → nombreux effets sec.

## Effets secondaires de l'interféron

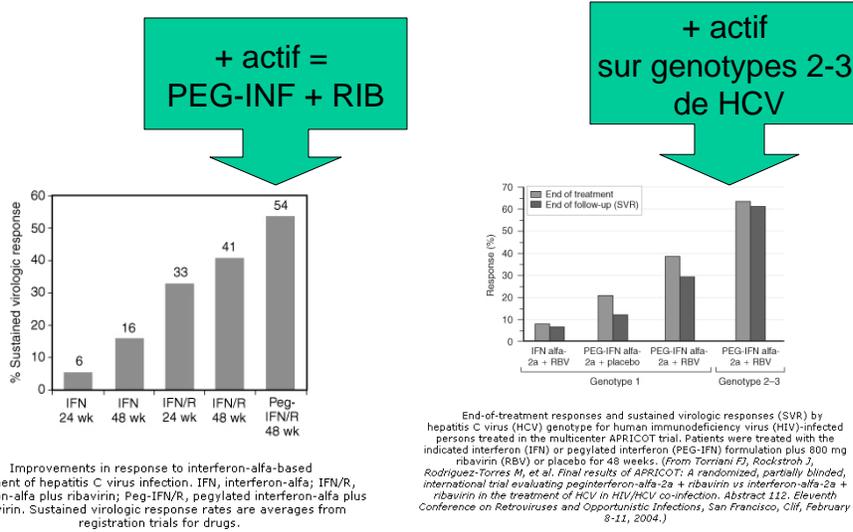
> 50 % des patients  
> 10 % des patients  
> 1 % des patients



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

## Une interaction "positive": interféron + ribavirine



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

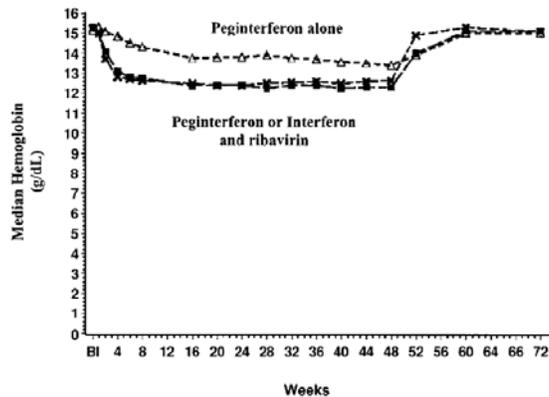
08/10/2011

FARM2129 - hépatites

27

Mais toute médaille à son revers ...

Risque d'anémie augmenté ...



→ ajuster les doses de ribavirine; facteurs érythropoïétiques ?

Fried, Hepatology (2002) 36:S237-44

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

28

## 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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

29

## Contre-indications

### INTERFERON

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

### RIBAVARINE

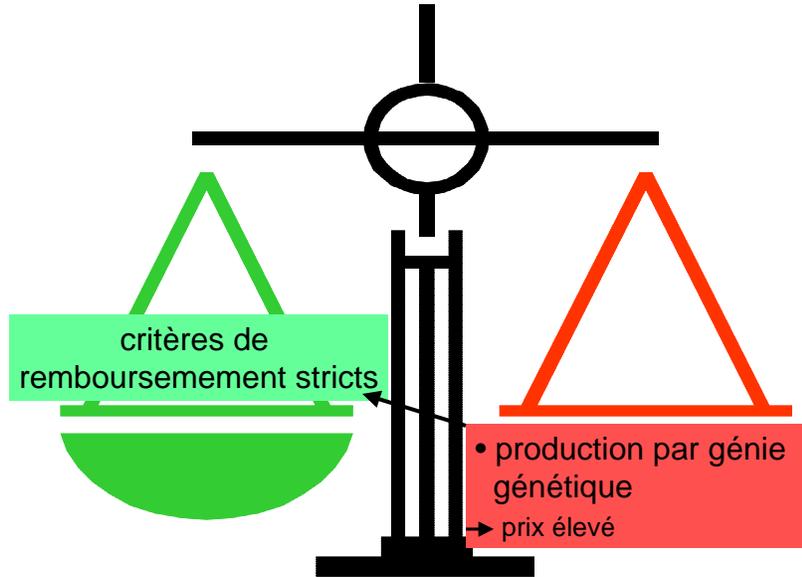
- grossesse; contraception inadéquate
- anémie
- insuffisance rénale
- maladies cardiovasculaires

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

30

## Interféron, une nouvelle stratégie antivirale

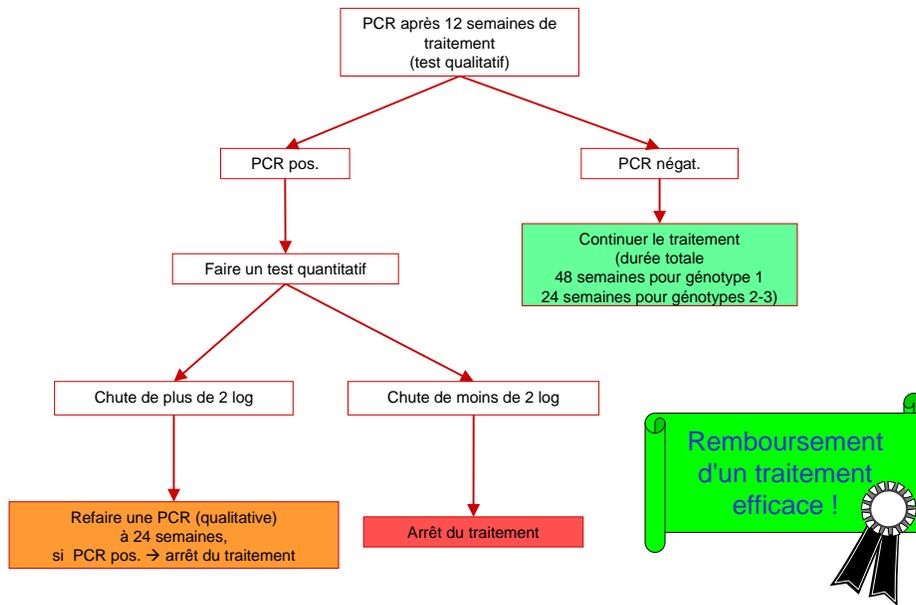


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

31

## Critères de remboursement des interférons (HCV)



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

32



## 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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

33



## Conseils généraux du pharmacien pour ces médicaments

### → modalités d'administration

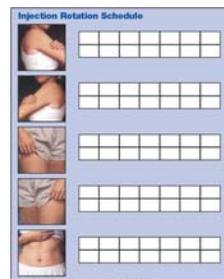
#### PEG-INF

- 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 !

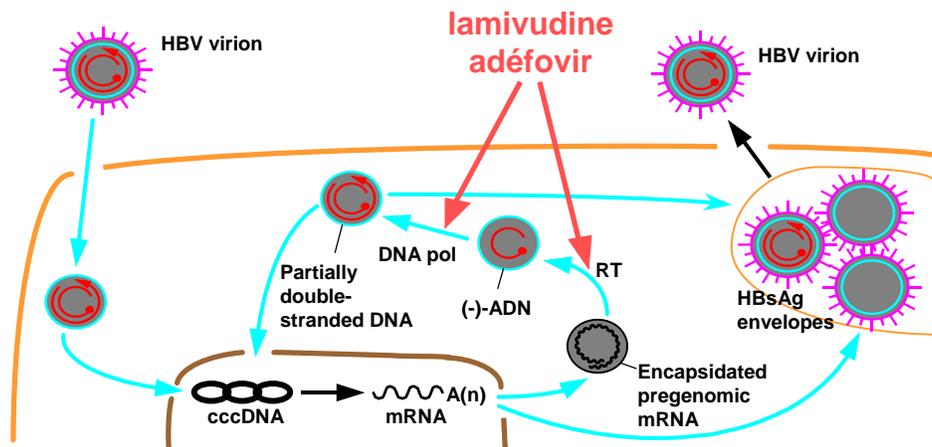


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

34

## La transcriptase inverse - ADN polymérase



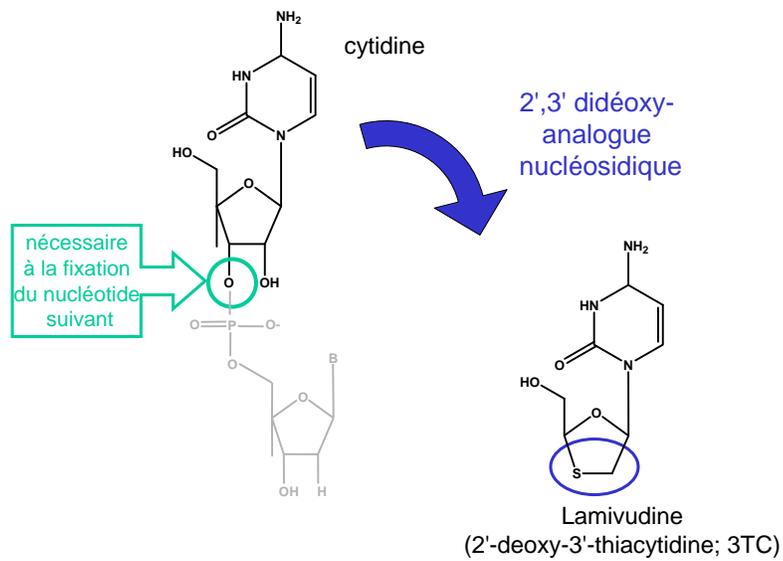
Lai & Yuen, J. Med. Virol. (2000) 61: 367-73

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

35

## Lamivudine



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

36

## Adéfovir: une découverte tchéco-belge !



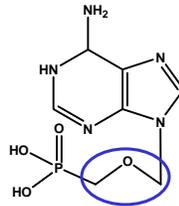
P. Holy  
Institute of Organic  
Chemistry  
Czech Academy of Science  
Prague



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*

08/10/2011

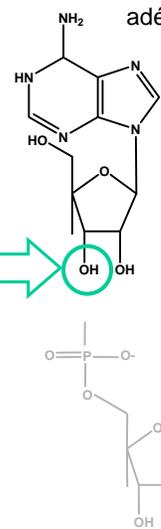
FARM2129 - hépatites

37



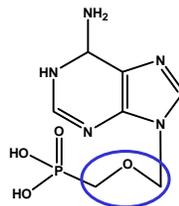
## Adéfovir: une découverte tchéco-belge !

adénine



nécessaire  
à la fixation  
du nucléotide  
suivant

analogue  
nucléosidique  
dépourvu  
de ribose



Adéfovir  
(Phosphonyl-MethoxyEthyl-Adenine; PMEa)

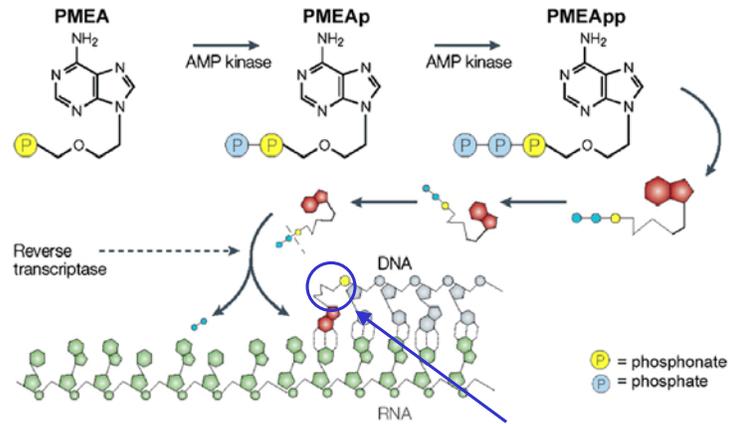
*De Clercq et al, Nature (1986) 323:464-467*

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

38

## Mode d'action



inhibition de la reverse transcriptase par terminaison de chaîne

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

08/10/2011

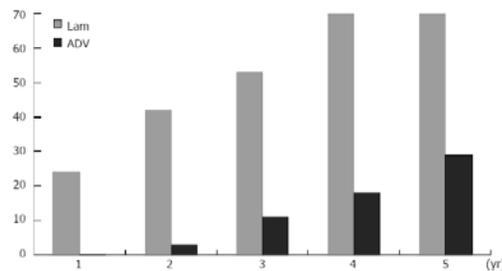
FARM2129 - hépatites

39

## 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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

40

## 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*

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

41

## 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 <sub>1/2</sub> ~ 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 !

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

42

## 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

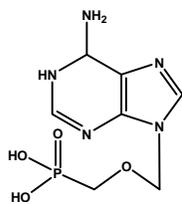
- insuffisance rénale

### que faire ?

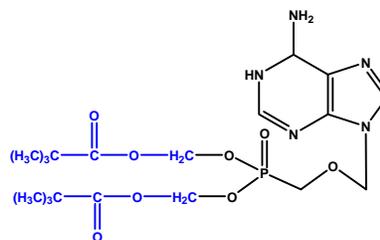
réduire la dose

## Adéfovir dipivoxil, une prodrogue orale

biodisponibilité : 10 %



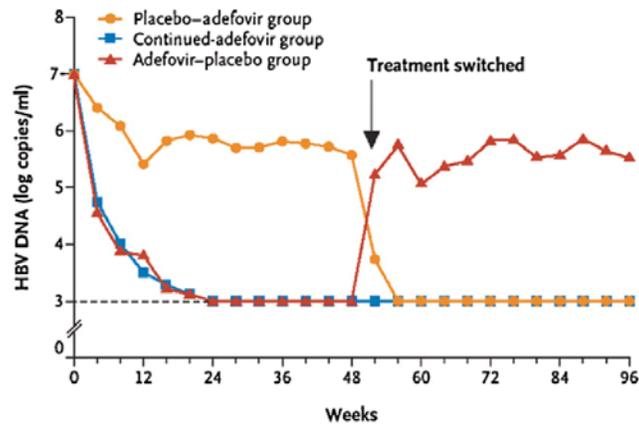
biodisponibilité : 30-60 %



estérases intestinales et sanguines

## Adéfovir: efficacité clinique

Hépatite B chronique HbeAg(-)



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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

45

## 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"> <li>rein</li> <li>foie</li> <li>intestin</li> </ul>	rénale : <ul style="list-style-type: none"> <li>filtration glomérulaire</li> <li>sécrétion tubulaire</li> </ul>

3 h  
si repas  
riche en graisses



cible  
thérapeutique



toxicité

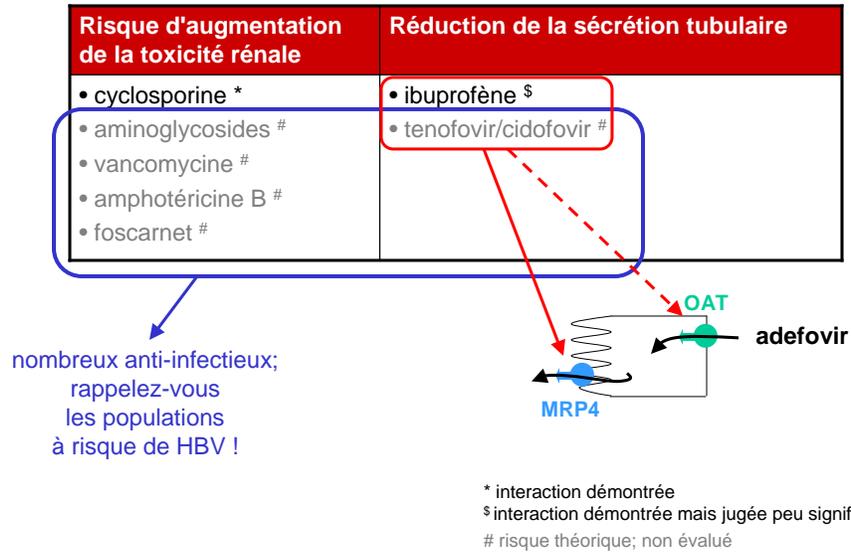


08/10/2011

FARM2129 - hépatites

46

## Adéfovir: interactions médicamenteuses



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

47

## 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	
		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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

48



## 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'**AC** **B** du traitement





## Conseils non pharmacologiques: alimentation adéquate ...



repas peu copieux mais fréquents  
→ ↑ tolérance digestive



**proscrire**  
alcool (hépatotoxique !)



**protéines**  
**eau**  
**Vitamines A, C**



**éviter**

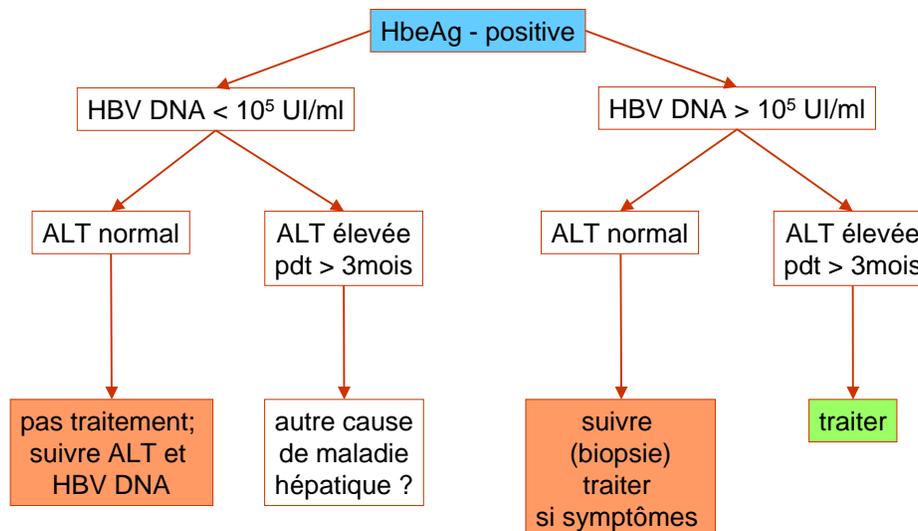
graisses saturées

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

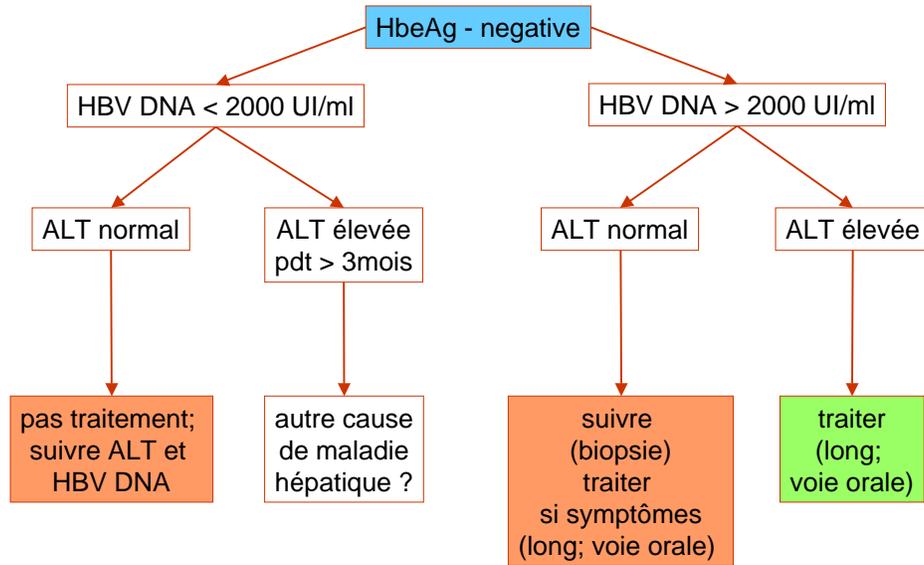


## B

### Qui traiter pour l'hépatite B ?



## B Qui traiter pour l'hépatite B ?



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

53

## 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  $\alpha$ -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

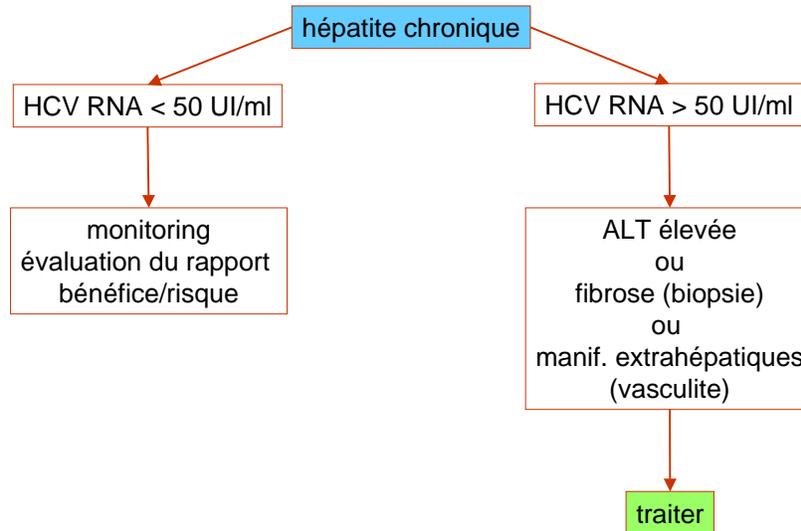
08/10/2011

FARM2129 - hépatites

54

## C

### Qui traiter pour l'hépatite C ?



08/10/2011

FARM2129 - hépatites

55

## C

### Comment traiter l'hépatite C ?

#### AIGUË (rarement diagnostiquée ...):

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

#### CHRONIQUE:

##### Génotype 1,4,5,6

- PEG-interferon  $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/sem) ou 2b (1.5  $\mu$ 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  $\alpha$ -2a ou 2b (3 Mio U 3x/sem)
- PEG-interferon  $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/sem) ou 2b (1.5  $\mu$ 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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

56



## 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 préexistante
- Voyage dans des zones endémiques



# 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 %

# 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

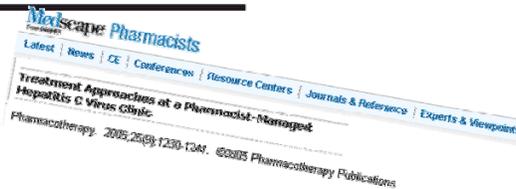
Combinations using hepatitis A and/or hepatitis B vaccines				
Vaccine	Age group	Volume	# Doses	Schedule/Dosing Interval
Twinrix HepA+HepB (GlaxoSmithKline)	18 yrs & older	1.0 mL	3	Dose intervals: 0, 1, 6 mos
		1.0 mL	4	Dose intervals: 0, 7, 21–30 days, 12 mos

## L'hépatite, c'est 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/rdg004

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

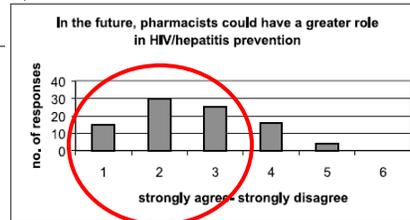
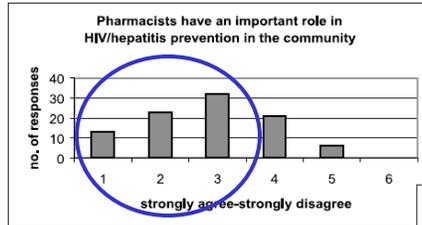
**A survey of community pharmacists on prevention of HIV and hepatitis B and C: current practice and attitudes in Grampian**

Lorna Watson, Christine Bond and Caroline Gault

1:2 Am Pharm Assoc. 2007 Jul-Aug;47(4):508-20; quiz 508-20.  
[Chronic hepatitis C virus infection: a review for pharmacists.](#)

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

### L'avis du patient...



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

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

65

## 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/>

08/10/2011

FARM2129 - hépatites

66