

F. Van Bambeke

## L'ABC DES HÉPATITES VIRALES

PharmD, PhD, Maître de recherches du FNRS, Unité de Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université Catholique de Louvain, avenue Mounier 73, 1200 Bruxelles francoise.vanbambeke@uclouvain.be

## Résumé

Les hépatites virales sont des infections qui ont été longtemps sous-diagnostiquées. Si l'hépatite A est essentiellement aiguë, l'infection par les virus de l'hépatite B et C donne le plus souvent lieu à un portage chronique et peut conduire à des complications sévères (cancer, cirrhose). Le traitement actuel des hépatites B et C repose sur l'interféron alpha (sous forme pegylée), combiné à la ribavirine dans le cas de l'hépatite C. Ce traitement est toutefois lourd en termes d'effets secondaires (réaction au site d'injection, syndrome grippal, troubles neurologiques, ...). Dans le cas de l'hépatite B, des alternatives potentielles consistent dans l'administration de lamivudine ou d'adéfovir (sous forme de prodrogue présentant une meilleure biodisponibilité orale).

Le pharmacien peut jouer un rôle-clé dans la prise en charge des hépatites. Il peut en effet donner des conseils de prévention (vaccination des populations à risque; explications des voies de transmission de ces virus), des conseils pharmacothérapeutiques pour améliorer l'adhérence (explications sur les risques d'effets secondaires et les moyens de les atténuer, la longueur du traitement), et des conseils relatifs au suivi (nécessité de contrôle régulier de la virémie et de la fonction hépatique et autres paramètres biologiques indicateurs de toxicité médicamenteuse).

## Abstract : The ABC of viral hepatitis

Viral hepatitis has long been under-diagnosed. Hepatitis A is an acute disease, while patients infected by hepatitis B and hepatitis C viruses are likely to develop chronic infections and severe complications (cancer, cirrhosis). The current treatment of hepatitis B and C consists in alpha interferon (preferably under its pegylated form), in combination with ribavirin for hepatitis C. The frequent and severe adverse effects of interferon-based therapy constitute, however, a major limiting factor (reactions at the injection site, flu-like syndrome, neurological disorders, ...). For hepatitis B, two alternatives are available so far, namely lamivudine and adefovir (used as a prodrug with high oral bioavailability)...

Cette communication a été présentée à l'U.C.L.- Bruxelles (Woluwe-Saint-Lambert) le 17 novembre 2007 à l'occasion de la «Journée d'enseignement postuniversitaire» sur le thème «Les maladies virales, suivi et traitements», organisée par Pharmalouvain (association des pharmaciens diplômés de l'Université Catholique de Louvain).

L'hépatite virale ...voilà bien une infection qui peut sembler peu fréquente aux yeux du pharmacien d'officine et limitée à certaines classes de population à risque. Et pourtant, la surveillance épidémiologique réalisée par l'institut scientifique belge de santé publique (<www.iph.fgov>) souligne que cette maladie est bien présente dans notre pays. En 1991-1992, on recensait une incidence de ~2400 nouveaux cas pour l'hépatite A, ~650 pour l'hépatite B et ~300 pour l'hépatite C, soit des chiffres du même ordre de grandeur que pour le HIV (environ 1000 nouveaux cas par an). En outre, étant donné que le portage est chronique pour l'hépatite B et C, cela porte la prévalence actuelle à environ 7 % de la population belge pour l'hépatite B et 1 % pour l'hépatite C ! Les complications de l'hépatite virale (tableau 1) sont sévères et justifient un suivi régulier et une prise en charge thérapeutique optimale.

Tableau 1 : complications des hépatites virales (sur base des données de Centers for Disease Control and Prevention aux USA)

pathologie	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
<b>hépatite aiguë</b>	75-90 % (adulte)	30-50 % (adulte) <sup>a</sup>	20 %		
<b>portage chronique</b>			60-80 %		
<b>hépatite chronique</b>		10 %	10-70 %	5 % <sup>c</sup> 80 % <sup>d</sup>	
<b>cirrhose</b>		~ 2 %	5-20 %	~ 3 % <sup>c</sup> ~ 40 % <sup>d</sup>	
<b>cancer</b>		~ 2 % <sup>b</sup>	1-5 %	?	
<b>mortalité</b>		~ 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

Dans un tel contexte, le pharmacien apparaît en première ligne comme acteur de la santé publique, pour dispenser les conseils de prévention (modes de transmission, vaccination), mais aussi les conseils pharmacothérapeutiques nécessaires pour l'adhérence des patients à un traitement lourd en terme de durée, d'effets secondaires et des risques d'interactions non médicamenteuses [1; 2].

## Physiopathologie et épidémiologie

La figure 1 (page suivante) présente de façon comparative le décours d'une infection par HAV, HBV et HCV.

L'infection par HAV est aiguë : la virémie augmente rapidement après l'infection et les symptômes apparaissent après une dizaine de jours. Les virus sont abondants dans les selles, ce qui explique que la principale voie

de transmission est féco-orale. Sa prévalence est particulièrement élevée en Afrique, en Amérique centrale et en Asie du Sud (- Ouest), ainsi qu'en Amérique du Sud, en rapport avec une hygiène précaire.

L'infection par HBV donne lieu à des symptômes après environ 4 semaines ; ceux-ci peuvent persister plusieurs mois. Dans environ 1 cas sur 10, l'hépatite devient chronique, ce qui se manifeste par une persistance des antigènes HBs et HBe. Il faut noter toutefois que ce dernier n'est pas toujours présent, certaines souches persistant sous une forme précoce où cet antigène de capsid n'est pas produit. Ce variant donne souvent lieu à des formes chroniques plus agressives [3]. Les fluides biologiques les plus contagieux sont le sang, et dans une moindre mesure, les liquides vaginaux et le sperme, ce qui explique que la transmission se fait principalement par voie sanguine ou sexuelle. L'hépatite B est répandue largement dans le monde, sa prévalence étant la plus faible aux USA, en Australie, dans l'extrême Sud de l'Amérique et dans certains pays d'Europe comme la Belgique, les Pays-Bas, la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni ou la Scandinavie.

L'infection par HCV est difficile à diagnostiquer car elle est souvent peu symptomatique. Le portage ou l'hépatite chronique sont extrêmement fréquents et c'est souvent à ce stade que le diagnostic est posé, chez des patients qui se plaignent de malaise et de fatigue prolongés. Le risque de contagion est donc important dans la phase pré-diagnostique, et les voies de transmission ne sont pas toutes connues. En effet, il reste difficile de mettre en évidence une source de contagion chez de nombreux patients infectés pour lesquels la voie sanguine peut être exclue. La prévalence de ce virus dans le monde est encore mal caractérisée. Des données fractionnaires indiquent qu'elle est inférieure à 1 % aux USA, en Europe, en Australie et en Chine.

## Rôle du pharmacien

Les conseils de prévention que le pharmacien peut donc donner concernent les mesures d'hygiène ou de prévention adéquates en rapport avec les modes de transmission, le dépistage de personnes à risque (surtout pour l'hépatite C asymptomatique) ou exposées, et la vaccination (voir plus loin). A cet égard, l'institut de médecine tropicale d'Anvers renseigne les vaccins nécessaires pour les voyageurs dans toutes les régions du monde.

Pharmacists have an important role to play in the management of hepatitis. They must educate patients about prophylaxis (vaccination of at-risk population, routes of contamination), treatment (risks of side effects and means to reduce them; length of therapy) and importance of adherence, and follow-up (need for frequent control of viremia, hepatic function and other biological parameters indicative of drug toxicity).

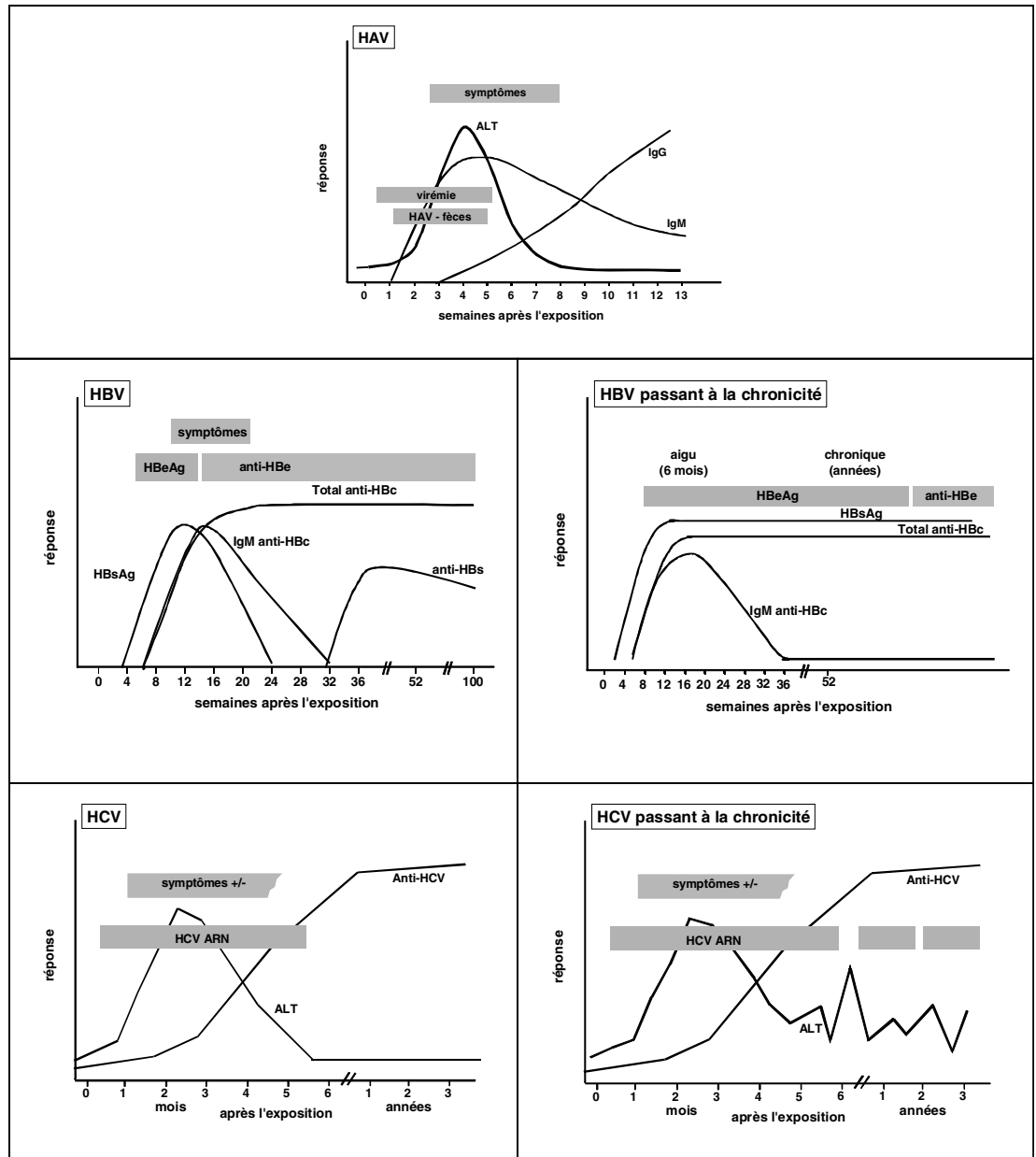


Figure 1 : évolution au cours du temps du matériel génétique viral, des antigènes et anticorps et des symptômes lors d'une infection à HAV, HBV, ou HCV. ( adapté de diapositives de Centers for Disease Control and Prevention ; USA)

### Médicaments actifs contre les virus de l'hépatite.

Le tableau 2 résume les principales caractéristiques des médicaments actuellement disponibles pour le traitement des hépatites B et C (Il n'y a pas de médicaments actifs sur le virus de l'hépatite A à ce jour).

### L'Interféron-α et ses formes pegylées [1]

Les interférons sont des cytokines (protéines produites par les cellules immunitaires) pour lesquelles des propriétés antivirales ont été mises en évidence à la fin des années 50. Physiologiquement, c'est l'infection de la cellule-hôte qui stimule la production d'interféron. Celui-ci peut alors agir par voie paracrine pour

Tableau 2 : comparaison des propriétés des antiviraux actifs sur le HBV (adapté de [3])

Critère	Statut Ag	INF-α-2b	lamivudine	adéfovir 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 du 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'admin.		sous-cut.	orale	orale	sous-cut.
schéma d'admin.		1x/jour ou 3x/semaine	2 x/jour	1x/jour	1 x semaine
effets sec.		nombreux	rare	rare	nombreux
résistance			20 % (1 an) 70 % (5 ans)	0 % (1 an) 18 % (4 ans)	

produire un état « antiviral », se caractérisant par l'activation des macrophages et des lymphocytes et la production de protéines antivirales bloquant la réplication.

La production des interférons par génie génétique 30 ans plus tard a permis d'envisager une utilisation thérapeutique, même si leur nature protéique leur confère un profil pharmacocinétique peu favorable (pas de résorption orale ; dégradation rapide).

Dans les infections à HBV HBeAg(+), l'interféron- $\alpha$  permet une séroconversion dans environ 20 % des cas, indiquant l'importance de « non-répondants » et la nécessité de suivre régulièrement l'efficacité du traitement pour juger de son utilité. La probabilité de réponse est plus importante chez les patients qui présentent de faibles taux circulants d'ADN viral et des transaminases élevées. L'effet de l'interféron est cependant durable chez plus de 80% de la population répondante. Dans les infections à HBV HbeAg(-), la réponse en termes de réduction des taux circulants d'ADN viral est plus fréquente (60-90% des patients) mais peu durable [3].

Un progrès majeur a été accompli par le développement de nouvelles formes galéniques pegylées. Dans ces formes, l'interféron est combiné à des polymères de polyéthylène glycol qui le protègent de l'hydrolyse enzymatique, ce qui permet d'augmenter sa demi-vie plasmatique à 54 h (interféron  $\alpha$ -2b) ou 70-90 h (interféron  $\alpha$ -2a) et dès lors d'envisager son administration hebdomadaire, ce qui constitue un avantage non négligeable pour des traitements qui durent plusieurs mois. La stabilité de la formulation demande une manipulation délicate (conseiller au patient de retourner doucement l'ampoule pour l'homogénéiser avant de l'injecter). Cette formulation permet aussi de réduire l'antigénicité de l'interféron. Dans les études cliniques, l'interféron pegylé montre une efficacité supérieure à l'interféron standard en termes de séroconversion, de chute des taux d'ADN viral et des transaminases [3].

L'usage des interférons reste cependant compliqué par leurs nombreux effets secondaires et risques d'interactions médicamenteuses [4]. Ainsi, plus de la moitié des patients se plaindront de réaction douloureuse au site d'injection et d'un syndrome grippal (fatigue, maux de tête, fièvre, douleurs musculaires, toux, dyspnée, ...), étroitement lié à l'action physiologique de l'interféron. Les symptômes psychiatriques (dépression, insomnies, anxiété, ...) sont également fréquents. Au moins 1 patient sur 10 présentera en outre des désordres hématologiques (neutropénie, thrombocytopenie, anémie). Des effets touchant le système nerveux autonome, endocrinien, reproducteur, cutané ou oculaire sont recensés chez plus de 1 % des patients traités. On comprend dès lors que l'usage de ce médicament soit contre-indiqué chez les patients présentant des altérations de la formule sanguine, souffrant de maladies psychiatriques ou auto-immunes, et de pathologies métaboliques mal contrôlées (comme un diabète) ainsi que chez les femmes enceintes.

Les interactions médicamenteuses se manifestent par une toxicité augmentée lors de la coadministration de médicaments qui induisent une myélosuppression, une toxicité cardiaque ou hépatique,

des effets secondaires au niveau du système nerveux central ou des neuropathies. Des interactions sont également décrites avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 1A2. On notera que plusieurs médicaments utilisés chez les patients infectés par le HIV (et souvent co-infectés par le HBV ou le HCV) sont à l'origine de telles interactions (zidovudine et myélosuppression ; didanosine et décompensation hépatique ; inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse et neuropathie, pancréatite, acidose lactique).

Une association médicamenteuse favorable consiste dans la coadministration de l'interféron- $\alpha$  avec de la ribavirine. Pour des raisons encore mal élucidées (effet antiviral propre ; stimulation des défenses de l'hôte ?), on constate qu'une bithérapie associant ribavirine et interféron augmente le succès thérapeutique ; cet effet est le plus marqué pour l'interféron pegylé et pour les patients infectés par un HCV de génotype 2 ou 3 [5] (42 - 51% de réponse après 48 semaines de traitement pour le génotype 1 ; 78 - 82% après 24 semaines de traitement pour les génotypes 2 or 3). Toutefois, l'addition de ribavirine augmente aussi le risque d'anémie, ce qui demande une surveillance suivie.

Le Tableau 3 illustre l'incidence des principaux effets secondaires observés chez les patients recevant une combinaison d'interféron pegylé et de ribavirine [1].

Tableau 3: Incidence des effets secondaires observés chez les patients traités par une combinaison d'interféron pegylé et de ribavirine [1]

Effet secondaire	Incidence (%)
Réaction au site d'injection	36-58
Fatigue	50-64
Maux de tête	50-62
Myalgie	42-56
Fièvre	43-56
Rigidité	24-48
Alopécie	28-36
Irritabilité	27-35
Dépression	24-35
anorexie	21-34
Dermatite	16-21
Anémie	12-22
Neutropénie	17-20
Thrombocytopenie	3-6

### Conseils pharmacothérapeutiques

Le pharmacien qui délivre de l'interféron- $\alpha$  à un patient souffrant d'hépatite virale se doit de donner les conseils pour assurer la bonne compréhension des effets positifs et négatifs de ce médicament et ainsi, améliorer l'adhérence du patient au traitement, essentielle pour l'efficacité de celui-ci. En particulier, le pharmacien devrait informer le patient des risques d'effets secondaires, en essayant d'identifier les patients plus susceptibles d'en développer sur base de co-morbidités éventuelles, mais aussi en recherchant systématiquement les risques potentiels d'interactions médicamenteuses. Des conseils simples tels que la prise d'antidouleur / antipyrétique, l'hydratation suffisante ou le choix du jour

d'administration en fonction des occupations quotidiennes peuvent aider le patient à surmonter le syndrome grippal quasi inévitable. Les conseils diététiques incluront une abstention alcoolique et un régime riche en protéines mais pauvre en graisse, en sucre et caféine (pourtant combien tentants chez des patients qui se sentent fatigués ...). Les troubles digestifs peuvent être améliorés par la prise plus fréquente de repas moins copieux.

### La lamivudine et l'adéfovir (dipivoxil)

Ces deux médicaments sont des analogues nucléosidiques dépourvus d'un hydroxyle en position 3' (Figure 2). Cocorico pour l'adéfovir, une découverte belge (Professeur E. De Clercq, KULeuven) !

Après triphosphorylation, ils sont incorporés dans l'ADN au cours de sa synthèse en lieu et place d'un désoxynucléotide, mais ne permettent plus l'incorporation du désoxynucléotide suivant (réactions catalysées par la reverse transcriptase du HIV ou l'ADN polymérase du HBV), agissant ainsi comme terminateurs de chaîne [6]. La lamivudine est active sur le HIV et le HBV, l'adéfovir possède un spectre d'action plus large (incluant également les virus herpes, par exemple), mais a pour seule indication l'hépatite B. Des mutations dans les enzymes-cibles confèrent la résistance à ces médicaments [7] ; elle est très fréquente avec la lamivudine de telle sorte que son usage prolongé en monothérapie est déconseillé. A l'heure actuelle, la plupart des mutations répandues ne confèrent pas de résistance croisée à l'adéfovir, mais des publications récentes ont mis en évidence de nouvelles mutations qui rendent inactifs les deux médicaments.

Dans les études cliniques [3], la lamivudine à une dose quotidienne de 100 mg permet un taux de séroconversion de 16 % mais une chute des taux circulants d'ADN viral chez quasi tous les patients. La réponse sera d'autant meilleure que les patients ont un faible taux d'ADN circulant mais un taux élevé de transaminases hépatiques. L'efficacité

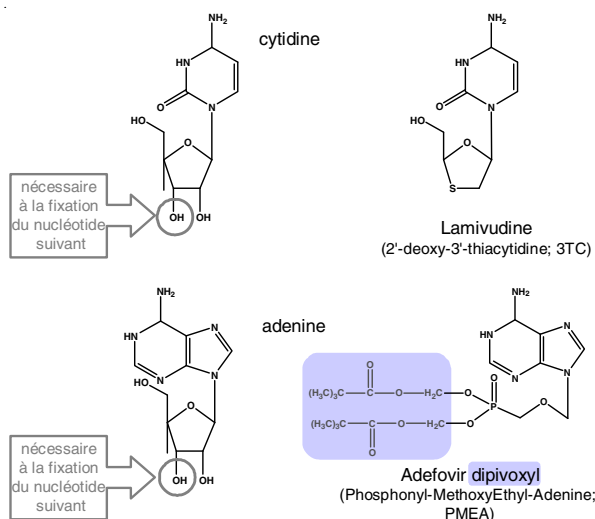
augmente avec la durée du traitement. L'adéfovir dipivoxil à la dose de 10 mg par jour permet la séroconversion chez 12 % des patients HBeAg (+), mais une réduction des taux d'ADN circulants et des taux de transaminases chez la moitié des patients HBeAg(-).

La lamivudine présente cependant des avantages non négligeables. En particulier, elle a été étudiée également chez les enfants et les femmes enceintes (auxquelles elle peut être administrée après évaluation du rapport bénéfice/risque).

Sa pharmacocinétique n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale ou lors d'une coadministration avec d'autres médicaments anti-HBV ou anti-HIV. Ses principaux effets secondaires (acidose lactique, hépatomégalie, neuropathie, myalgie, troubles digestifs) sont observés lors de traitements à doses élevées telles que celles utilisées chez les patients atteints de SIDA (300 mg au lieu de 100 mg/jour en cas d'hépatite B). On notera toutefois que les enfants co-infectés par le virus HIV et le virus HBV développent une pancréatite dans 15 % des cas lorsqu'ils sont traités à la lamivudine.

L'adéfovir souffre d'une médiocre biodisponibilité par voie orale, de telle sorte qu'il est administré sous forme d'une prodrogue qui libère le produit actif après hydrolyse catalysée par les estérases intestinales et sanguines. L'adéfovir se caractérise par une bonne diffusibilité tissulaire, y compris dans le foie. Son élimination par voie rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) est à l'origine de sa toxicité pour cet organe et de diverses interactions médicamenteuses. On évitera dès lors de l'associer à d'autres médicaments néphrotoxiques (parmi lesquels de nombreux anti-infectieux ...) ou à des médicaments susceptibles de modifier son transport rénal (comme l'ibuprofène). Par contre, il peut être co-administré avec les autres médicaments anti-HBV, anti-HIV ou anti-herpétiques. Outre sa toxicité rénale qui demande un suivi thérapeutique et un espacement des doses en cas d'insuffisance rénale, l'adéfovir peut induire des troubles digestifs et des céphalées, pour lesquels le pharmacien conseillera une prise pendant le repas et l'administration de paracétamol (pas d'AINS en raison du risque d'interaction !).

Figure 2 : structure chimique des analogues nucléosidiques utilisés dans le traitement de l'hépatite B



### Conseils pharmacothérapeutiques

Outre les conseils spécifiques mentionnés dans le paragraphe précédent, le pharmacien pourra prodiguer des conseils généraux concernant la spécificité du traitement (les doses sont insuffisantes pour le HIV), les risques de transmission (le traitement ne prévient pas les risques de contagion), la nécessité d'une compliance exemplaire (pour éviter les risques de sélection de résistance) et l'importance d'effectuer régulièrement des examens biologiques pour suivre l'évolution de la maladie et évaluer la fonction rénale. Les conseils diététiques exposés plus haut restent valables.



### Le traitement actuel des hépatites B et C

En l'absence de médicament spécifique pour l'hépatite A, ce paragraphe examinera les modalités actuelles du traitement des hépatites B et C en Belgique (Figure 3). Le traitement des hépatites est toujours long, lourd (en termes d'effets secondaires) et onéreux (surtout pour les interférons), de telle sorte qu'il faudra évaluer au cas par cas la nécessité et les modalités du traitement [5; 8].

Pour l'hépatite B, les recommandations actuelles prônent en première intention l'usage de l'interféron- $\alpha$  ou de la lamivudine en cas de contre-indication. Ces recommandations pourraient évoluer à l'avenir sur base de l'observation d'une émergence fréquente de résistance à la lamivudine en cas de traitements prolongés. Des études évaluent à l'heure actuelle l'intérêt de combinaisons, qui ne paraît cependant pas évident [3]. La combinaison de la lamivudine à l'interféron- $\alpha$  n'apporte pas d'intérêt majeur. Celle d'adéfovir dipivoxil et de lamivudine permet de conserver une efficacité sur les souches résistantes à la lamivudine, mais dans ce cas la monothérapie à l'adéfovir est suffisante.

Pour l'hépatite C, on a intérêt à traiter l'infection en phase aiguë (pour autant qu'elle soit diagnostiquée) afin d'éviter le passage à la chronicité. Le traitement reposera ici sur l'interféron le plus souvent combiné à la ribavirine, dont la dose sera ajustée en fonction du poids du patient et de la survenue éventuelle d'une anémie. La durée du traitement dépend du génotype du virus infectant. Les chances de succès sont inférieures en cas de fibrose avancée, de charge virale importante, d'indice corporel élevé, de grand

âge, de co-infection par le VIH ou d'immunosuppression [5].

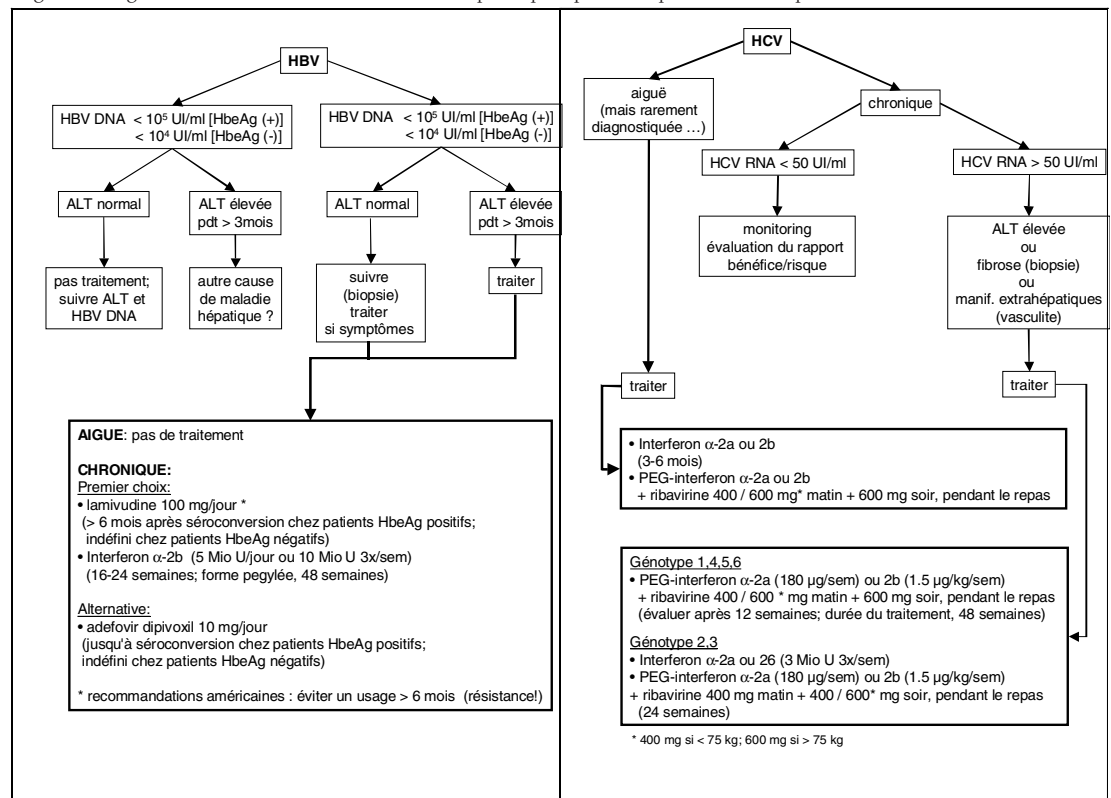
### Vaccination

La vaccination reste le meilleur moyen de prévention pour l'hépatite A et l'hépatite B ; il n'y a pas encore de vaccin efficace contre l'hépatite C, mais des résultats encourageants ont été obtenus dans des modèles animaux pour un vaccin à visée thérapeutique.

La décision de vacciner contre l'hépatite doit prendre en compte les critères dits « HALO » pour Health (état de santé du patient), Age, Lifestyle (populations à risque) et Occupational factors (risques professionnels). Ainsi, on vaccinera contre l'hépatite A les populations à risque (toxicomanes, homosexuels, hémophiles, enfants vivants dans des communautés à risque), les travailleurs exposés à des eaux souillées, les personnes en contact avec une personne atteinte, et les personnes voyageant dans des zones à forte endémicité. Le vaccin assure une protection d'au moins 20 ans. A noter également que la vaccination contre l'hépatite A est efficace pour enrayer la maladie lorsqu'elle est administrée dans les deux semaines qui suivent l'exposition.

On vaccinera contre l'hépatite B les mêmes populations à risque, mais aussi les patients HIV-positifs et les partenaires de porteurs chroniques, les professions médicales exposées au sang, les voyageurs en zones endémiques. On conseillera également de vacciner les enfants. Ce vaccin offre en effet une protection à vie.

Figure 3 : algorithme de traitement et choix thérapeutiques pour l'hépatite B et l'hépatite C.



### Conseils pharmacothérapeutiques

Le pharmacien peut jouer un rôle essentiel dans l'information des patients quant à l'intérêt de la vaccination. Il doit également insister sur la nécessité de suivre complètement le schéma de vaccination (2 à 3 injections), ce qui peut être problématique dans certaines populations à risque.

### Conclusions

Aux Etats-Unis, où le rôle clinique du pharmacien est bien établi, plusieurs articles destinés au pharmacien d'officine ont été consacrés au rôle de ce dernier dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite. A titre d'exemple, un article paru en mai 2003 dans 'PharmacistToday' s'intitule « A Pharmacist's Guide to Counseling Patients Being Treated for Hepatitis C »<sup>1</sup>. Dans la rubrique 'One minute counselor' du Journal 'Pharmacist' de l'American Pharmacists Association, le numéro du mois de juillet 2007 était consacré aux conseils relatifs à la vaccination contre l'hépatite A et B.<sup>2</sup>

Ces articles mettent en évidence combien le pharmacien peut jouer un rôle central dans

- l'éducation des patients par rapport aux modes de transmission de la maladie et aux moyens préventifs à mettre en œuvre ;
- l'adhérence du patient à son traitement, en donnant des explications sur les bénéfices à long terme de celui-ci et des conseils sur les risques d'effets secondaires et les moyens de les minimiser ;

- l'apprentissage de la manière adéquate de s'auto-administrer les médicaments injectables ;
- la détection de risques d'interactions médicamenteuses ;
- la perception par le patient de l'importance d'un suivi biologique régulier pour évaluer l'évolution de la maladie, la survenue d'effets secondaires et la fonction hépatique. Rappelons en effet que le foie joue un rôle central dans le métabolisme de l'individu, et en particulier dans la clairance de nombreux médicaments, de telle sorte que l'hépatite peut s'accompagner de modifications de l'activité de nombreux médicaments métabolisés par le foie.

Le tableau 4 présente sous une forme résumée les différences essentielles entre les hépatites A, B et C, leur traitement respectif et les moyens de prévention ; il peut servir de guide pour l'information du patient par le pharmacien.

### Références

#### Sites web

- 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/>

#### Littérature scientifique

- 1.Rodis J (2007) Chronic hepatitis C virus infection: a review for pharmacists. *J Am Pharm Assoc* **47**: 508-520.
- 2.Watson L, Bond C and Gault C (2003) A survey of community pharmacists on prevention of HIV and hepatitis B and C: current practice and attitudes in Grampian. *J Public Health Med* **25**: 13-18.
- 3.Han SH (2006) Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. *Drugs* **66**: 1831-1851.
- 4.Fried MW (2002) Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* **36**: S237-S244.
- 5.Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P and Deschenes M (2007) Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* **21** Suppl C: 25C-34C.
- 6.De Clercq E (2007) Acyclic nucleoside phosphonates: past, present and future. Bridging chemistry to HIV, HBV, HCV, HPV, adeno-, herpes-, and poxvirus infections: the phosphonate bridge. *Biochem Pharmacol* **73**: 911-922.
- 7.Ghany M and Liang T J (2007) Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **132**: 1574-1585.
- 8.Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P and Deschenes M (2007) Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* **21** Suppl C: 5C-24C.

<sup>1</sup> <http://www.pharmacytimes.com/>

<sup>2</sup> <http://www.pharmacist.com>

Tableau 4 : principales caractéristiques des hépatites et de leur prise en charge (adapté de <[www.immunize.org](http://www.immunize.org)>)

	Hépatite A	Hépatite B	Hépatite C
<b>Modes de transmission</b>	transmission féco-orale	voie sanguine et sexuelle	voie sanguine ; autres ?
<b>Personnes à risque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact avec personnes infectées</li> <li>- ingestion d'eau ou de nourriture contaminée</li> <li>- partenaires sexuels</li> <li>- enfants et voyageurs dans les zones endémiques</li> <li>- toxicomanes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact avec personnes infectées</li> <li>- partenaires sexuels</li> <li>- enfants nés de mère infectées</li> <li>- voyageurs dans les zones endémiques</li> <li>- toxicomanes</li> <li>- professionnels en contact avec le sang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- toxicomanes</li> <li>- professionnels en contact avec le sang</li> </ul> <p><u>indication d'un dépistage :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toxicomanes</li> <li>- hémodialysés</li> <li>- personnes transfusées ou transplantées avant 1990</li> <li>- personnes avec des problèmes hépatiques non diagnostiqués</li> <li>- enfants de mères infectées</li> <li>- professionnels après exposition avérée</li> </ul>
<b>Maladie</b>			
symptômes	jaunisse, fièvre, perte d'appétit, fatigue, urine foncée, douleurs abdominales et articulaires, nausées, vomissements, diarrhée ces symptômes sont moins fréquents chez les enfants ; l'hépatite C est souvent asymptomatique		
incubation	15-50 jours	45-160 jours	14-180 jours
durée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- symptômes prolongés dans 15 % des cas</li> <li>- pas d'infection chronique</li> <li>- pas de réinfection possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infection chronique chez 90 % des enfants infectés à la naissance, 30 % des enfants de moins de 5 ans, 6 % des personnes infectées à après l'âge de 5 ans, à l'origine de cirrhose et de cancer</li> <li>- mortalité globale : 1 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infection chronique dans 80 % des cas, à l'origine de cirrhose et de cancer</li> <li>- mortalité globale : 5 %</li> </ul>
<b>Traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de traitement ; vaccin peut être thérapeutique si administré rapidement avant l'infection</li> <li>- bannir l'alcool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluation nécessaire tous les 6-12 mois</li> <li>- interféron-<math>\alpha</math>, lamivudine, adéfovir</li> <li>- greffe hépatique</li> <li>- bannir l'alcool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluation nécessaire tous les 6-12 mois</li> <li>- interféron-<math>\alpha</math> + ribavirine</li> <li>- vacciner contre HBA et HBV</li> <li>- bannir l'alcool</li> </ul>
<b>Prévention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vaccin à conseiller <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les enfants dans les zones endémiques ou les populations à risque</li> <li>- pour les voyageurs dans les zones endémiques</li> <li>- pour les professions à risque</li> <li>- pour les personnes exposées très récemment</li> </ul> </li> <li>- lavage des mains</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vaccin à conseiller <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les enfants</li> <li>- pour les personnes à risques</li> <li>- pour les travailleurs exposés au sang</li> </ul> </li> <li>- matériel de toilette personnel</li> <li>- préservatifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- matériel de toilette personnel</li> <li>- préservatifs</li> </ul>