

**Visite Culturelle du Service de Gastro-
entérologie et d'Hépatologie du CHUV
13.11 et 19.11.2013**

Avancées dans les hépatites virales aiguës et chroniques

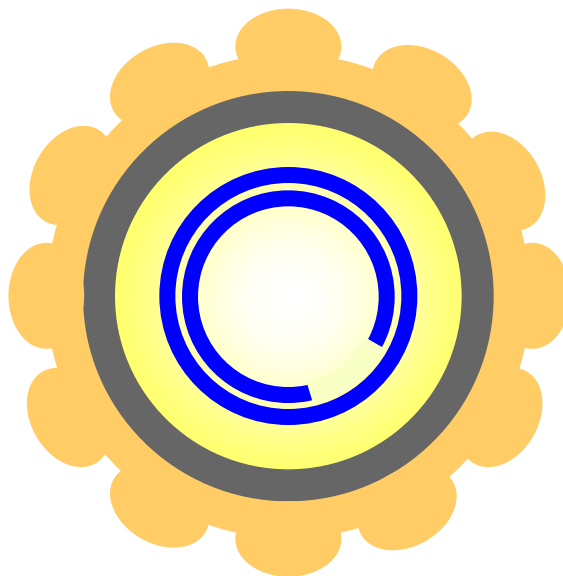
Dr. Christopher Doerig

Service de Gastro-entérologie et d'Hépatologie
CHUV

HAV



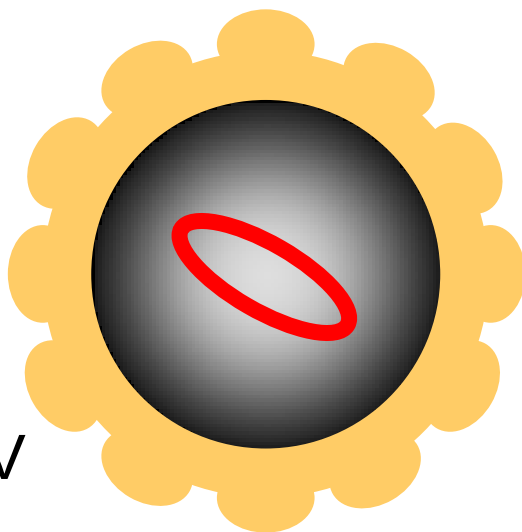
HBV



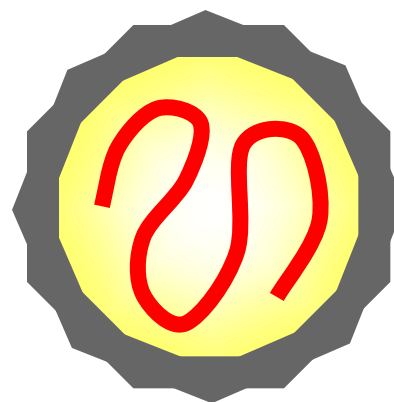
HCV



HDV



HEV



VIRAL HEPATITIS SUSPECTS



MYTH:

Viral hepatitis is a rare disease, so I am **not** likely to come into contact with it.

FACT:

Viral hepatitis is one of the most common infectious diseases in the world. **1 in 12** live with disease.

Causes d'hépatites chroniques et de cirrhoses

- Hépatites virales chroniques B, C, D
- Alcool (stéato-hépatite alcoolique ou ASH)
- Stéato-hépatite non-alcoolique (NASH)
- Maladies métaboliques héréditaires
- Hépatites auto-immunes
- Maladies hépatiques choléstatiques
- Maladies hépatiques vasculaires

Consequences des hépatites chroniques

- Développement d'une cirrhose
- Insuffisance hépatocellulaire
- Hypertension portale
- Cancer du foie (hépatocarcinome)

Consequences des hépatites chroniques



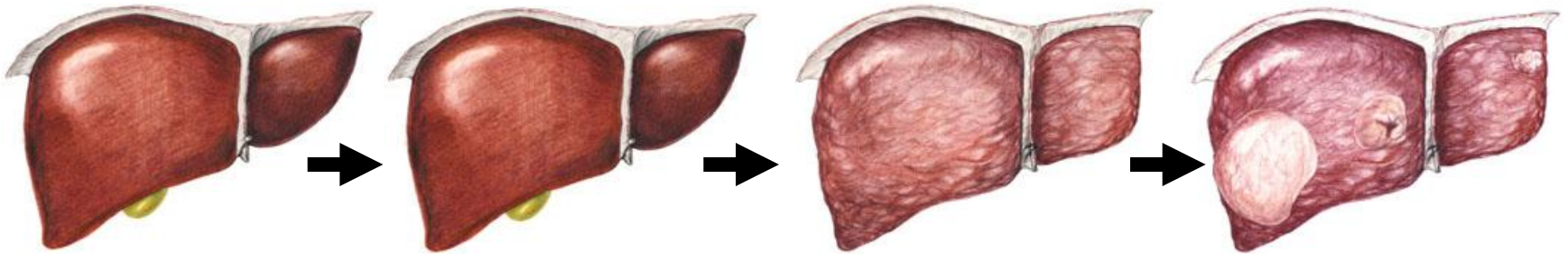
Evolution de l'hépatite B

**Hépatite
aiguë**

**Hépatite
chronique**

Cirrhose

CHC



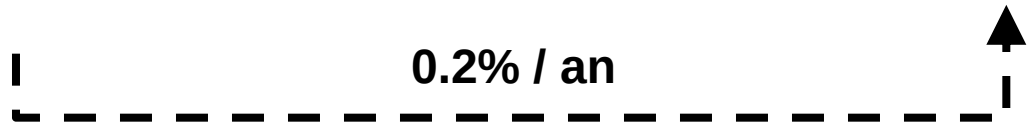
Adultes < 5%

Nouveaux-nés > 95%

20-30%

1-6% / an

0.2% / an



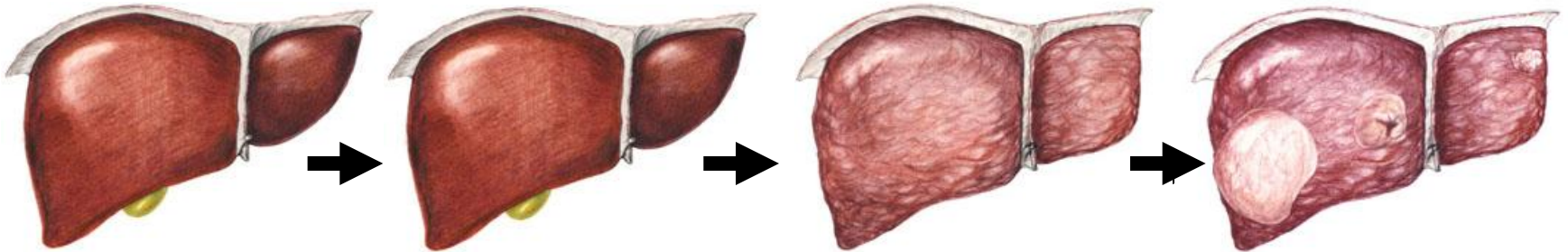
Evolution de l'hépatite C

**Hépatite
aiguë**

**Hépatite
chronique**

Cirrhose

CHC



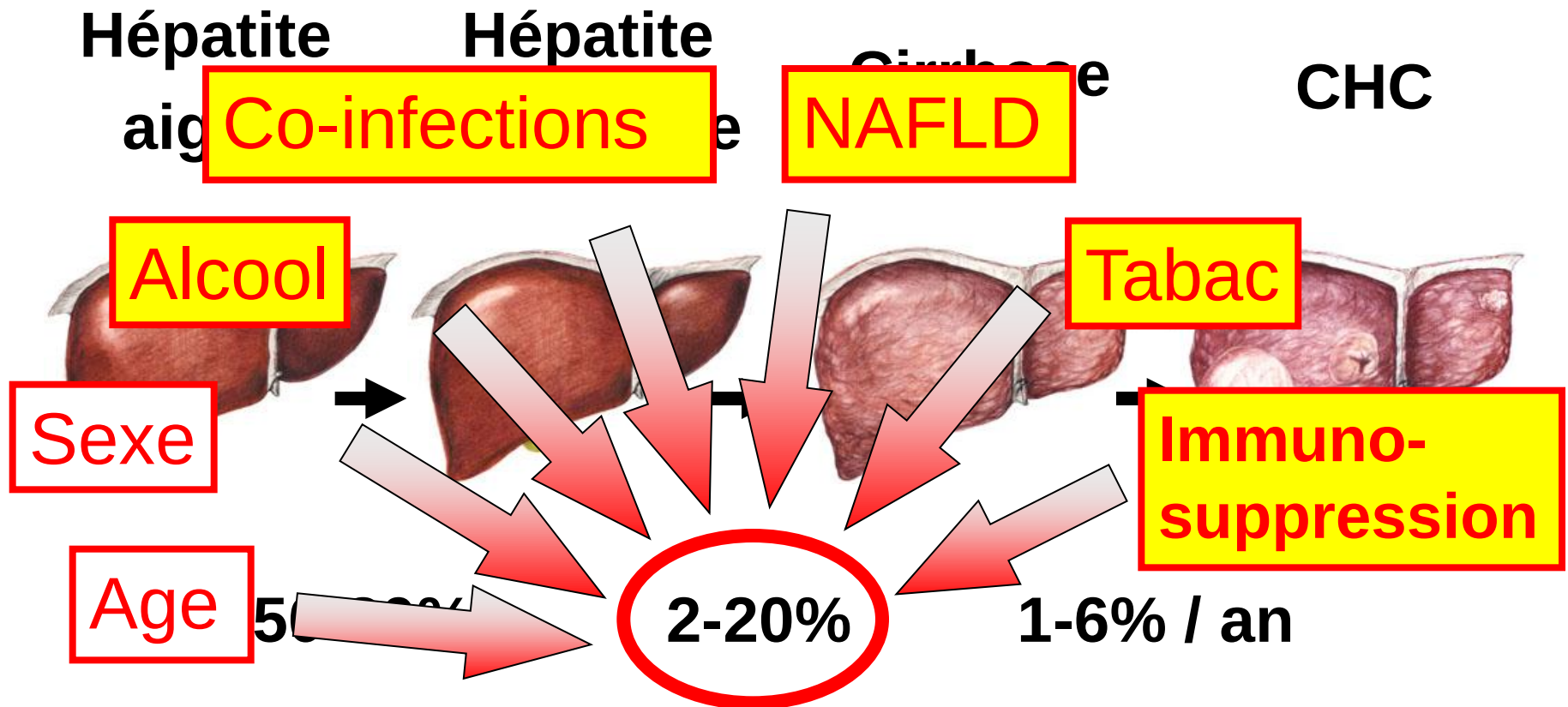
50-80%

2-20%

1-6% / an

Basé sur NIH Consensus Statement. Hepatology 2002;36 (Suppl 1):S2-S20 et Ghany MG et al. Hepatology 2009;49:1335-1374 (AASLD Practice Guideline).

Cofacteurs favorisant une progression

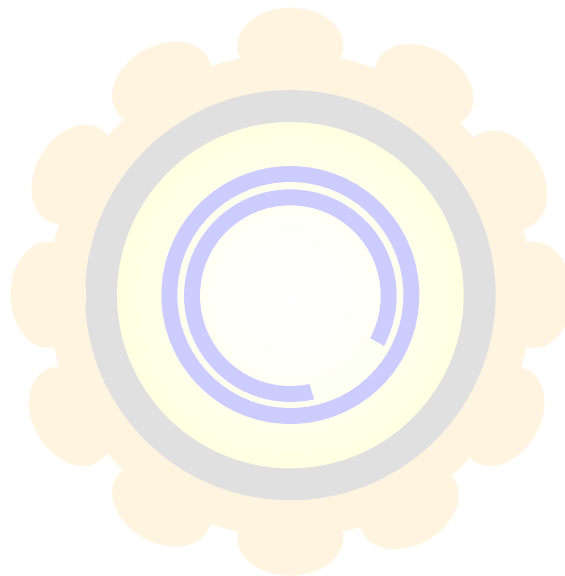


Reviewed in Missiha SB *et al.* Gastroenterology 2008;134:1699-1714 and
Bihl F *et al.* Rev Med Suisse 2010;6:174-179.

HAV



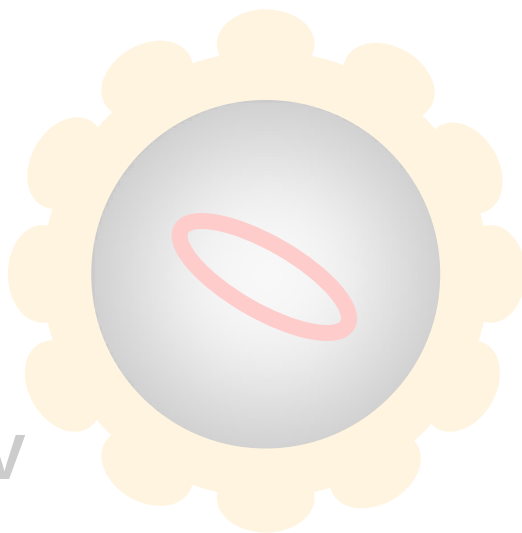
HBV



HCV



HDV



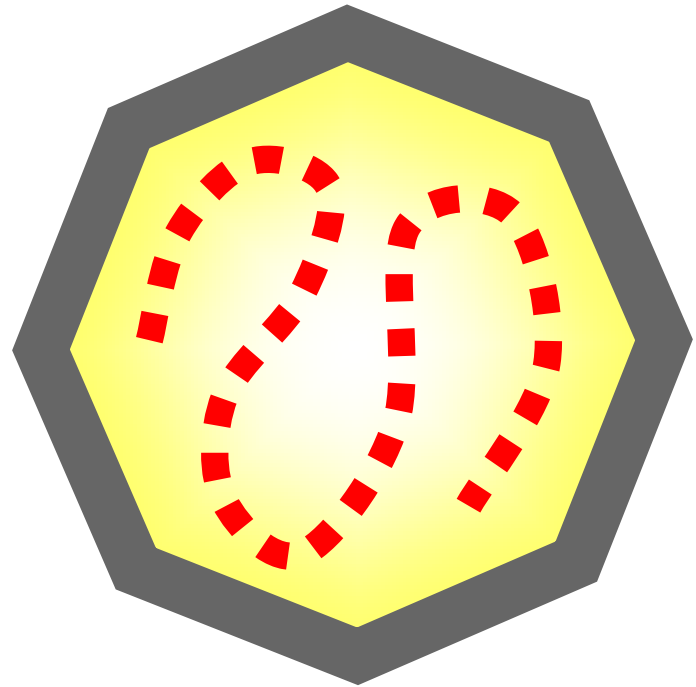
HEV



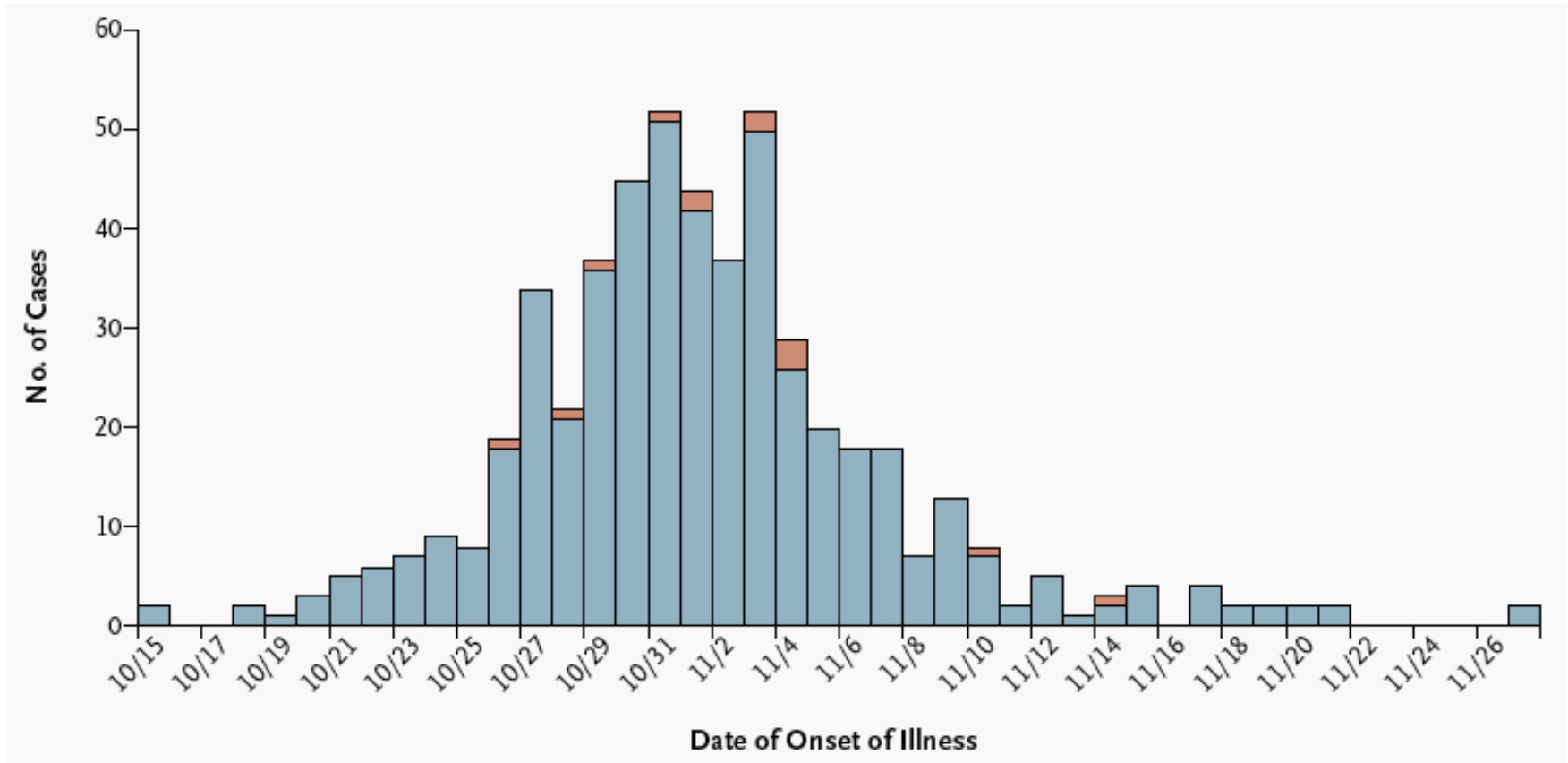
HAV



Vaccin hépatite A



Epidémie d'hépatite A associée à oignon vert



Beaver County, PA, Octobre 3-6, 2003

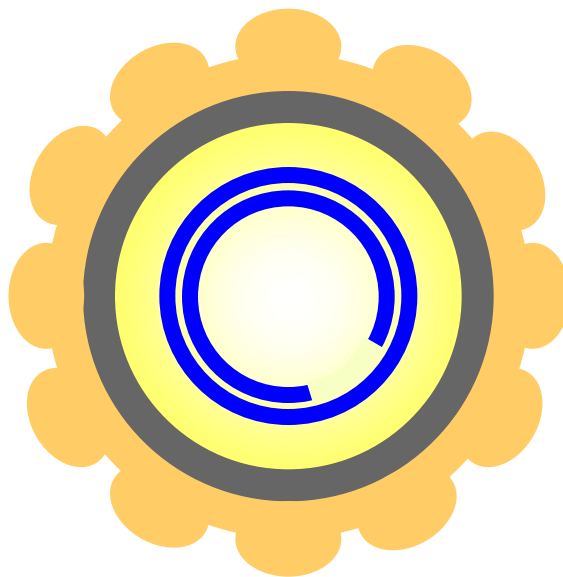
601 patients (fréq. d'attaque 18-29%), 124 hospitalisés, 1 TH, 3 †

Wheeler C et al. N Engl J Med 2005;353:890-897.

HAV



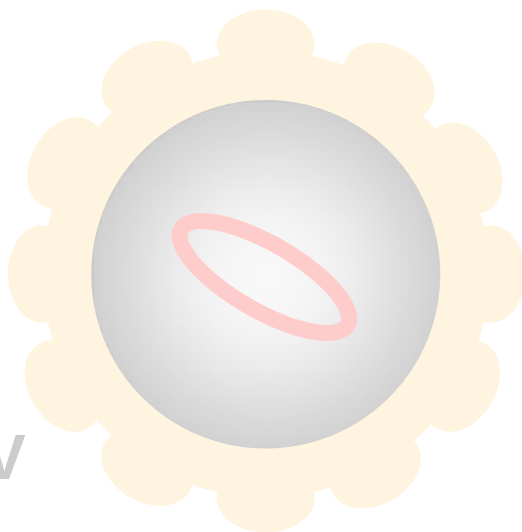
HBV



HCV



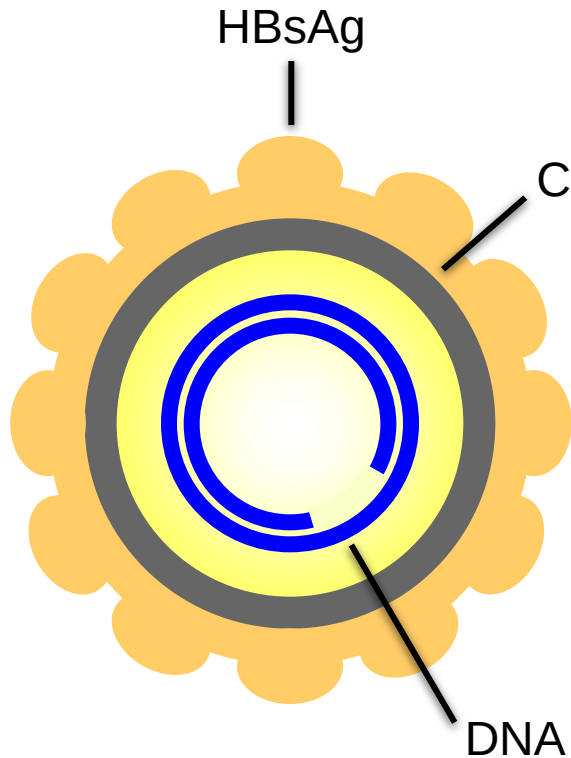
HDV



HEV

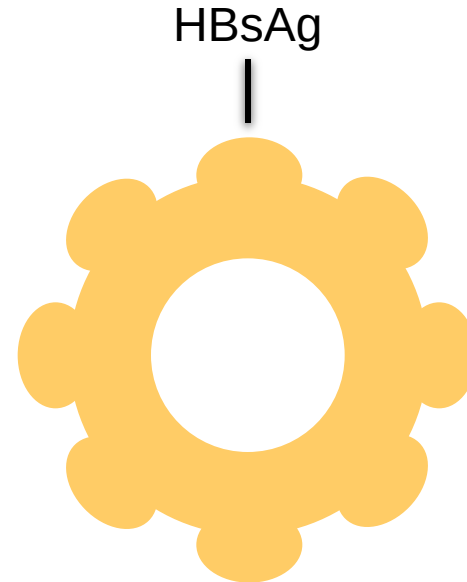


HBV

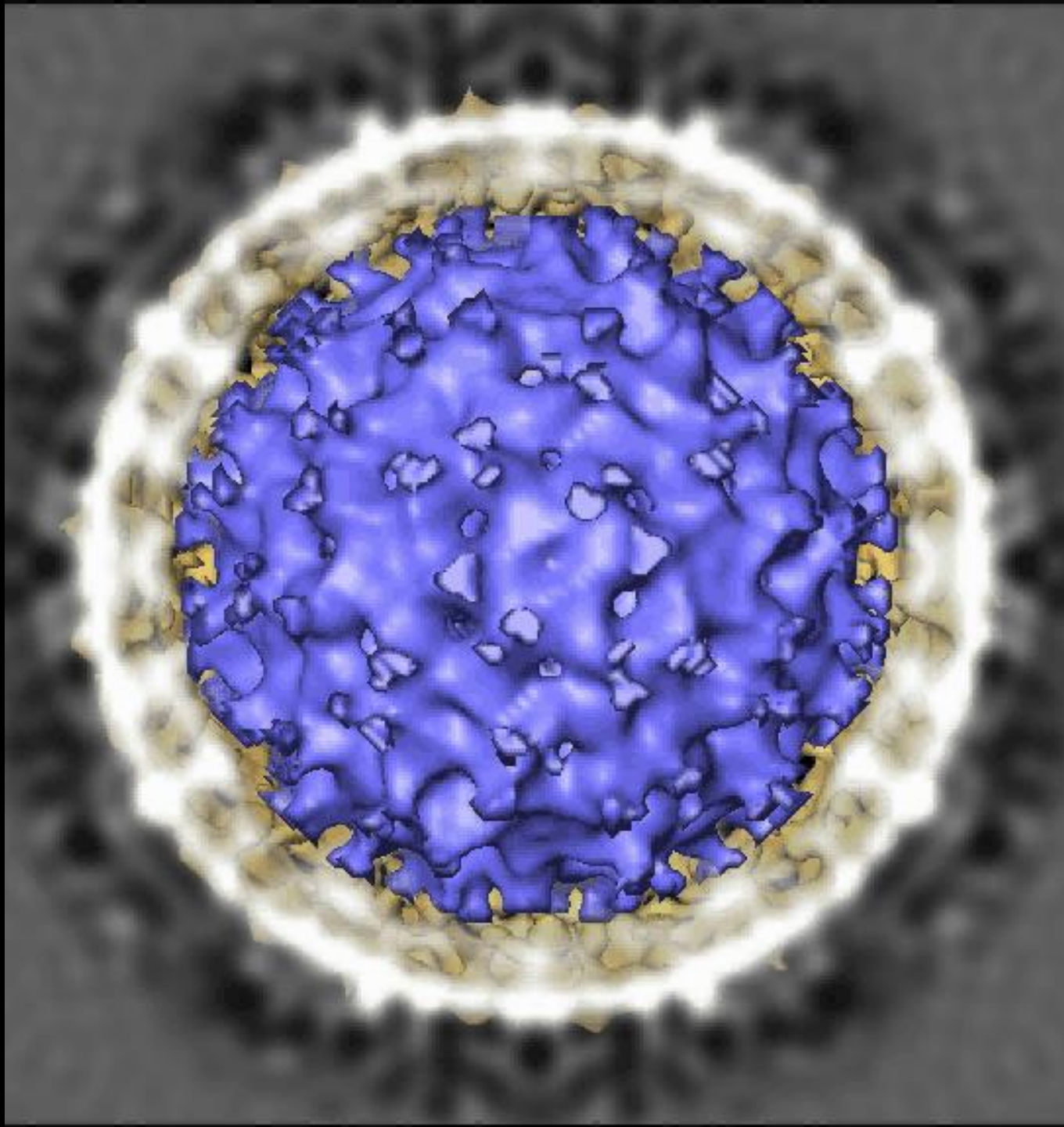


→ anti-HBc
→ anti-HBs

Vaccin hépatite B

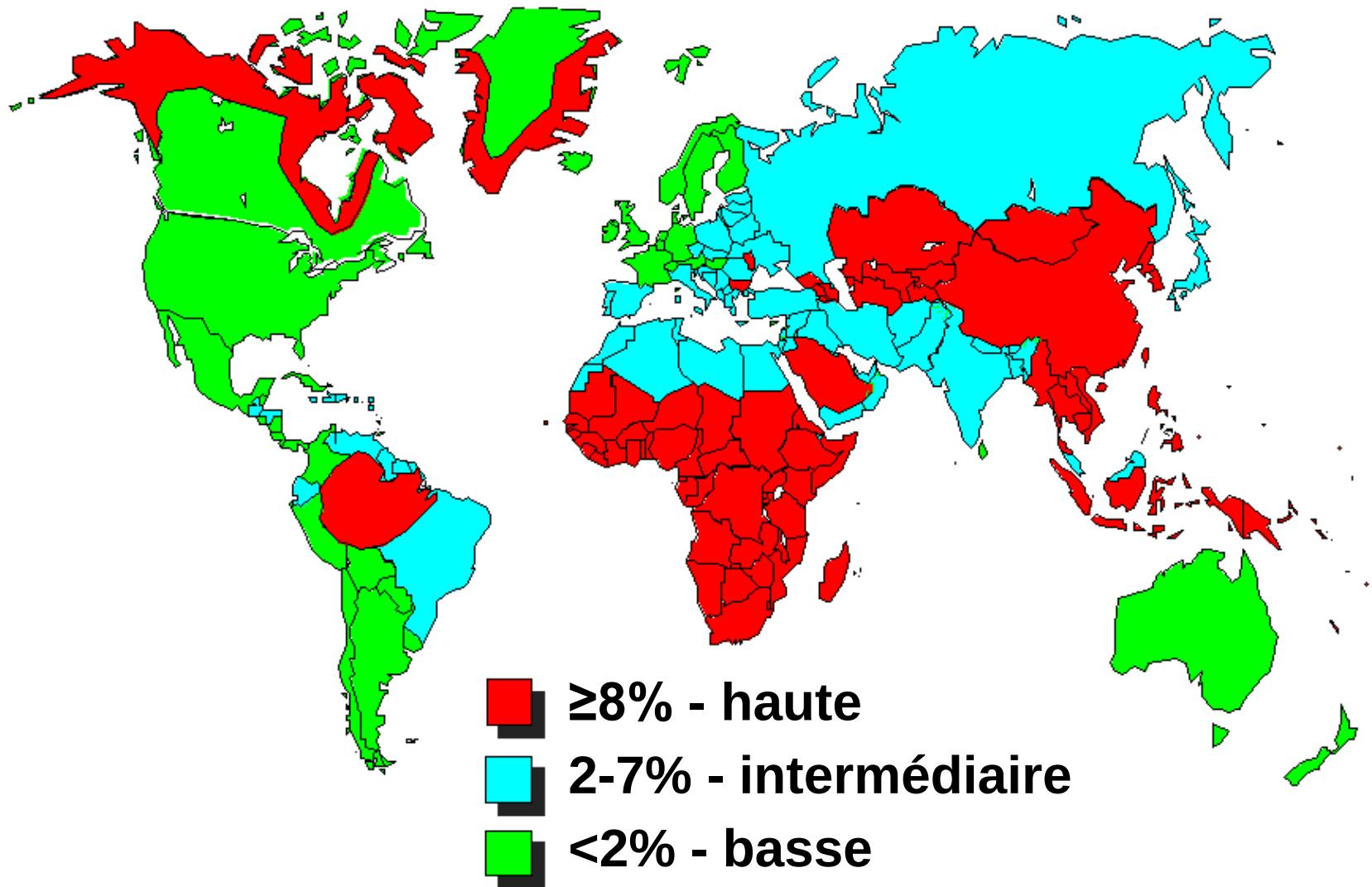


→ anti-HBs

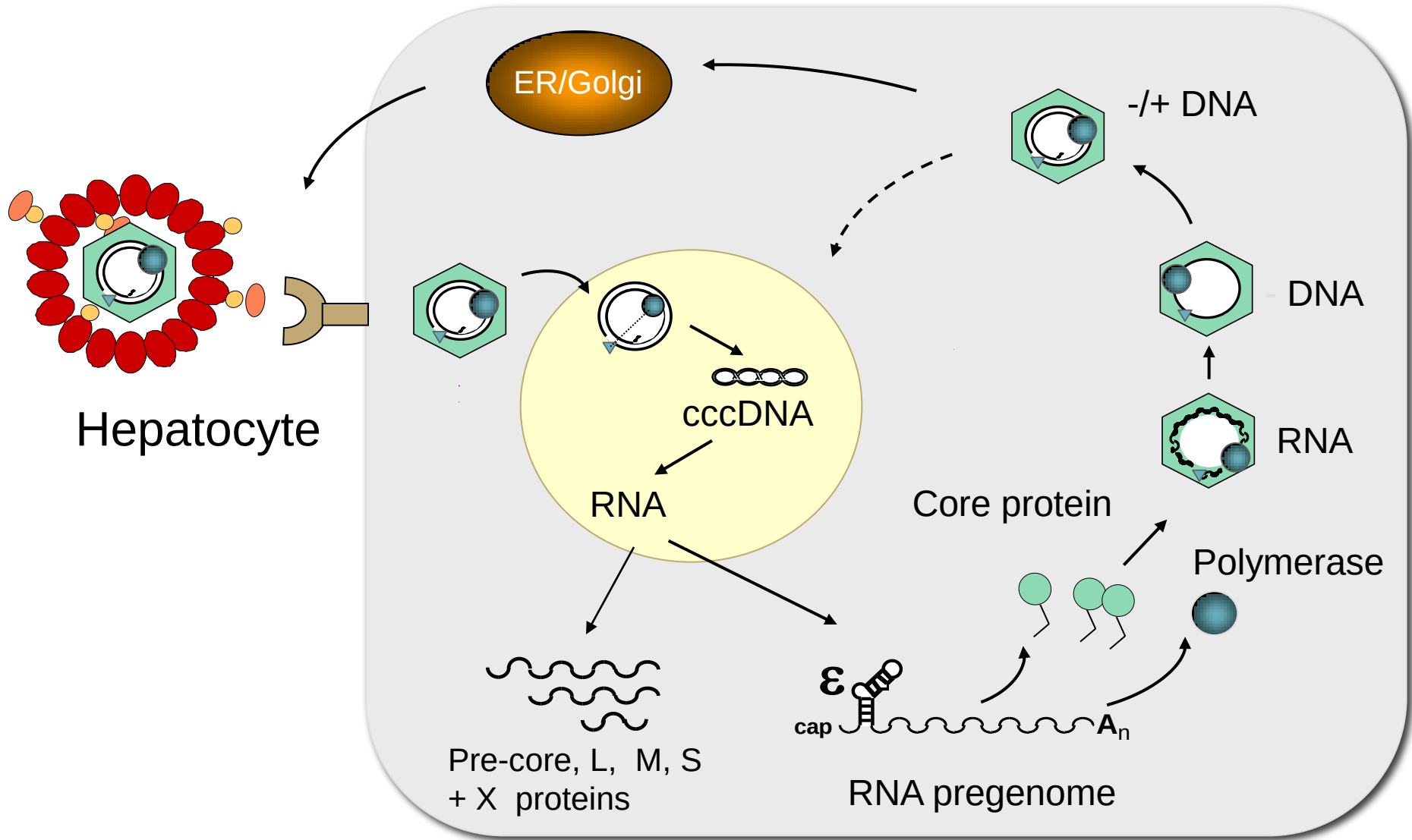


160-4167.

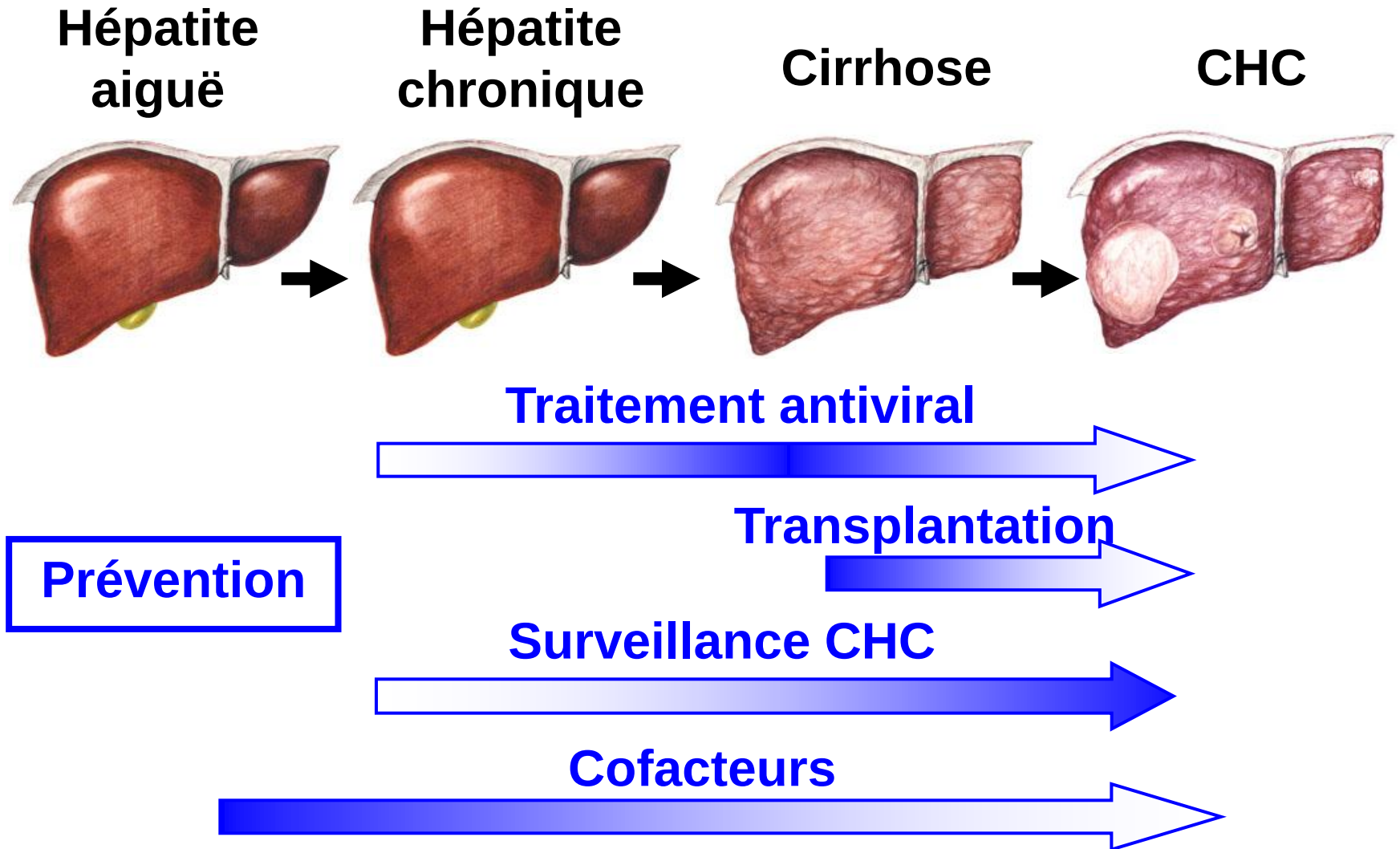
Epidémiologie HBV



HBV Cycle de vie



Prise en charge de l'hépatite B



Hépatite B chronique

Thérapie 2013

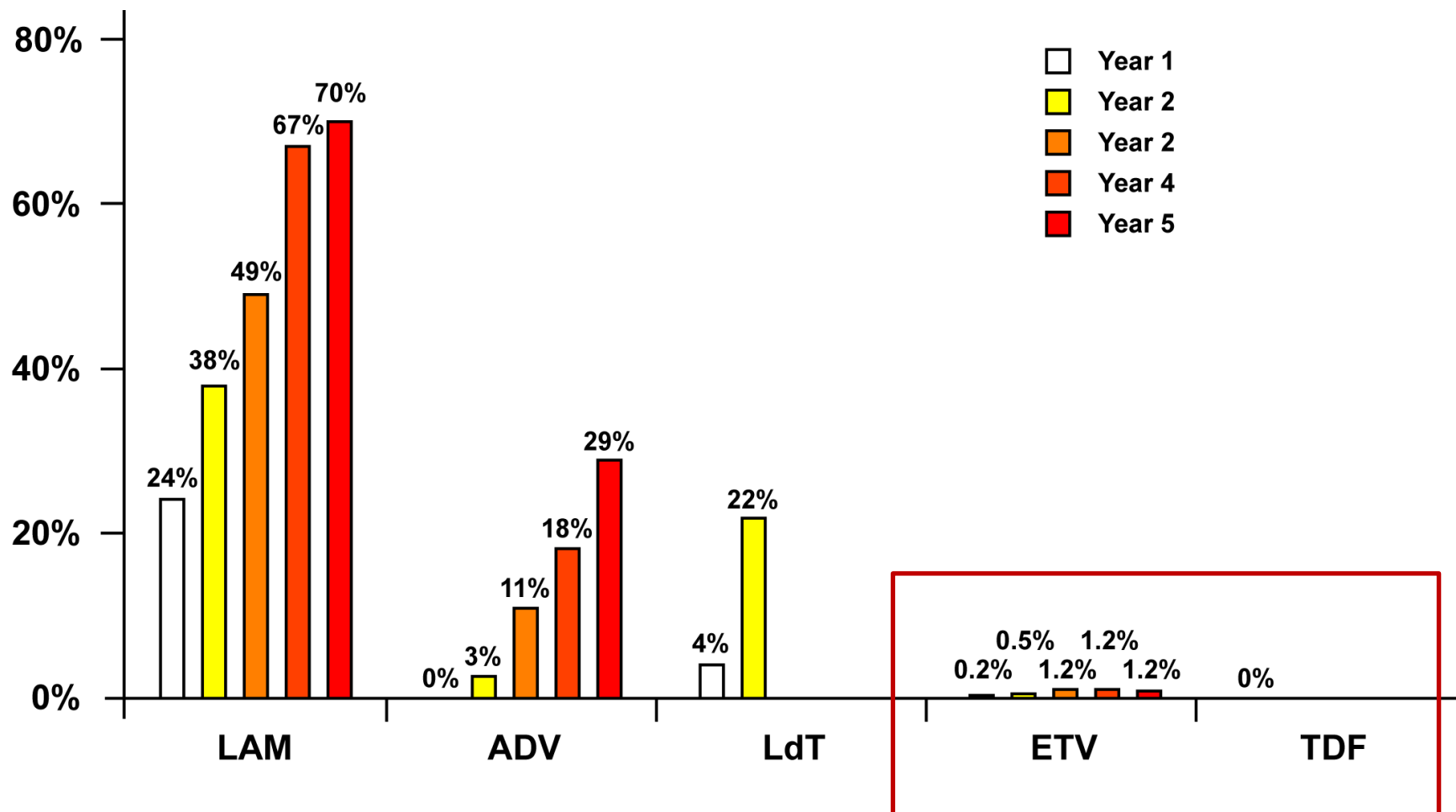
PEG-IFN-α2a		Pegasys[®]	approuvé
Lamivudine	LAM	Zeffix[®]	approuvé
Adefovir	ADV	Hepsera[®]	approuvé (résist.)
Telbivudine	L-dT	Sebivo[®]	approuvé
Entecavir	ETV	Baraclude[®]	approuvé
Tenofovir	TDF	Viread[®]	approuvé
Emtricitabine	FTC	+ TDF = Truvada[®]	approuvé HIV

Hépatite B chronique

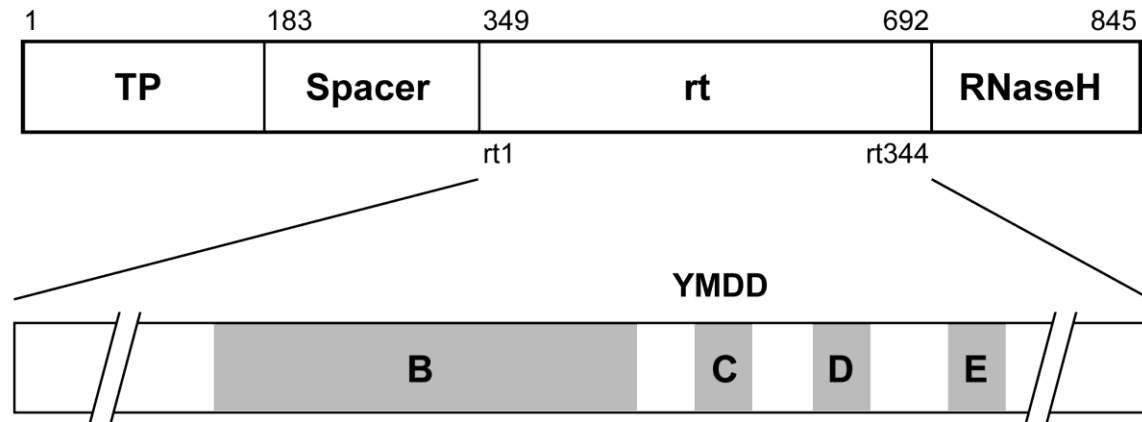
Thérapie 2013

PEG-IFN-α2a		Pegasys[®]	approuvé
Lamivudine	LAM	Zeffix[®]	approuvé
Adefovir	ADV	Hepsera[®]	approuvé (résist.)
Telbivudine	L-dT	Sebivo[®]	approuvé
Entecavir	ETV	Baraclude[®]	approuvé
Tenofovir	TDF	Viread[®]	approuvé
Emtricitabine	FTC	+ TDF = Truvada[®]	approuvé HIV

Développement de résistances antivirales



Résistances antivirales HBV

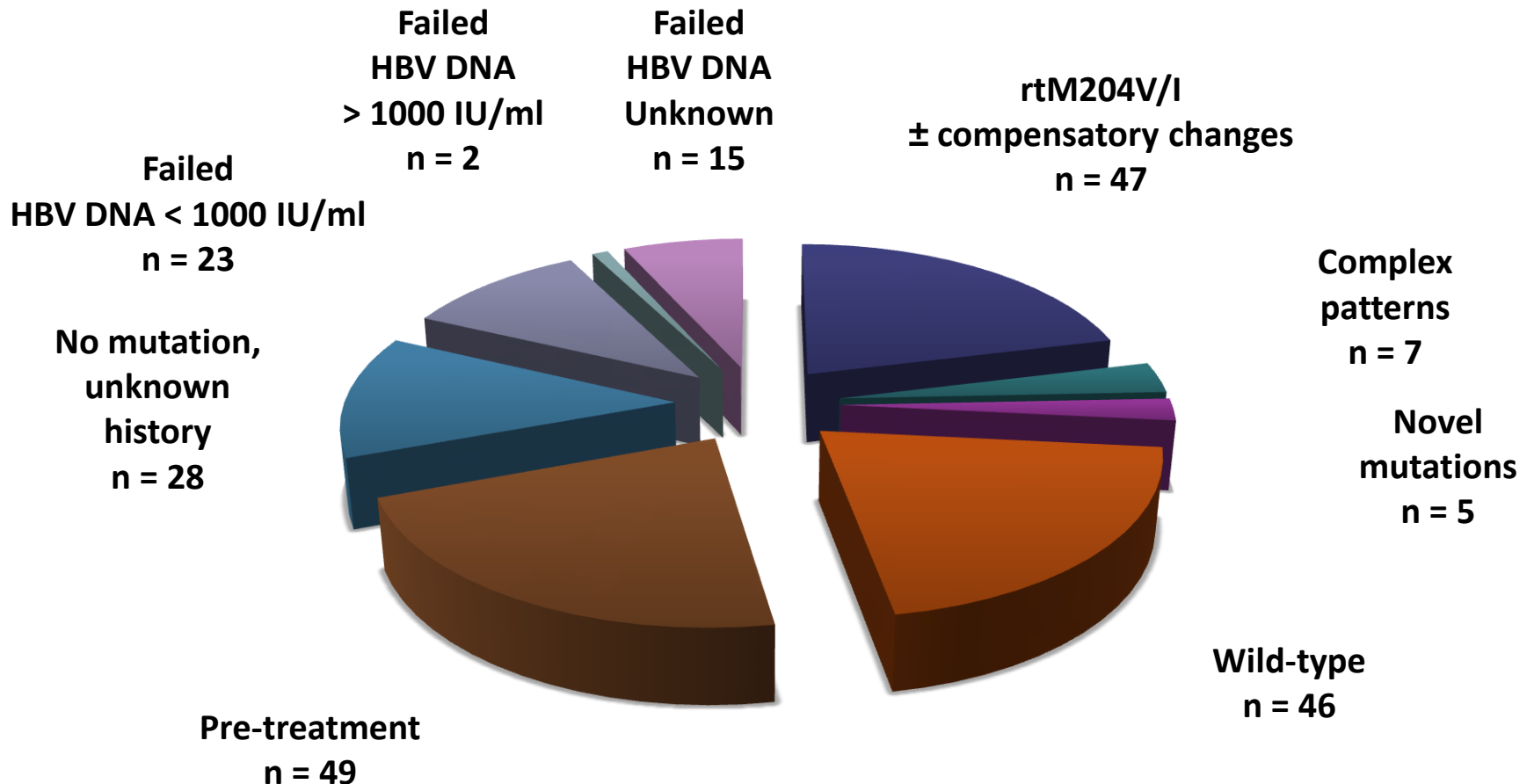


LAM		A181T/V	M204V/I	
	V173L	L180M		
LdT			M204I	
ETV		L180M	M204V	
	I169T	T184G	S202I	M250V
ADV		A181T/V		N236T
TDF		A déterminer		

Doerig C *et al.* Rev Med Suisse 2009;5:203-208.
 Zoulim F and Locarnini S. Gastroenterology 2009;137:1593-608.

Tests de résistances antivirales

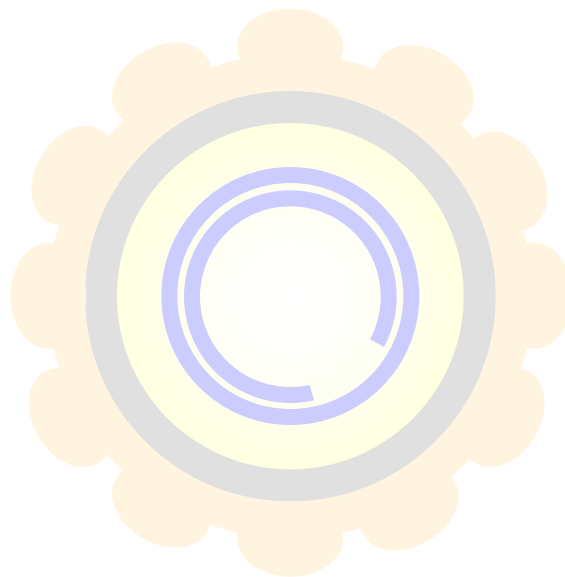
CH, 03/2009-12/2012, n = 197
(222 sequences)



HAV



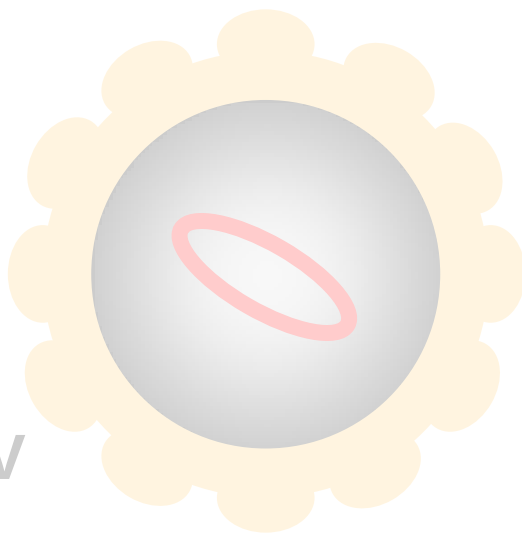
HBV



HCV



HDV



HEV



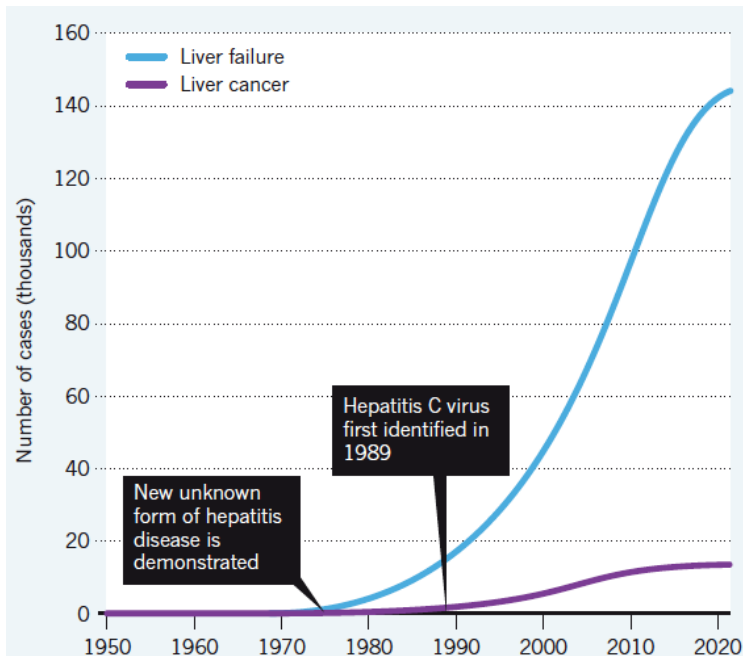
Hépatite C chronique

- **120-180 millions personnes infectées chroniquement**
- **1% de la population du Nord de l'Europe**
- **Cause la plus commune d'hépatite chronique, cirrhose et de CHC dans les pays de l'ouest**
- **1^{ère} indication transplantation hépatique**
- **Différents génotypes avec réponse variable aux traitements actuels**
- **Evolution rapide nouveaux traitements**
- **Pic du nombre de patients avec complications de l'infection chronique ~2020**

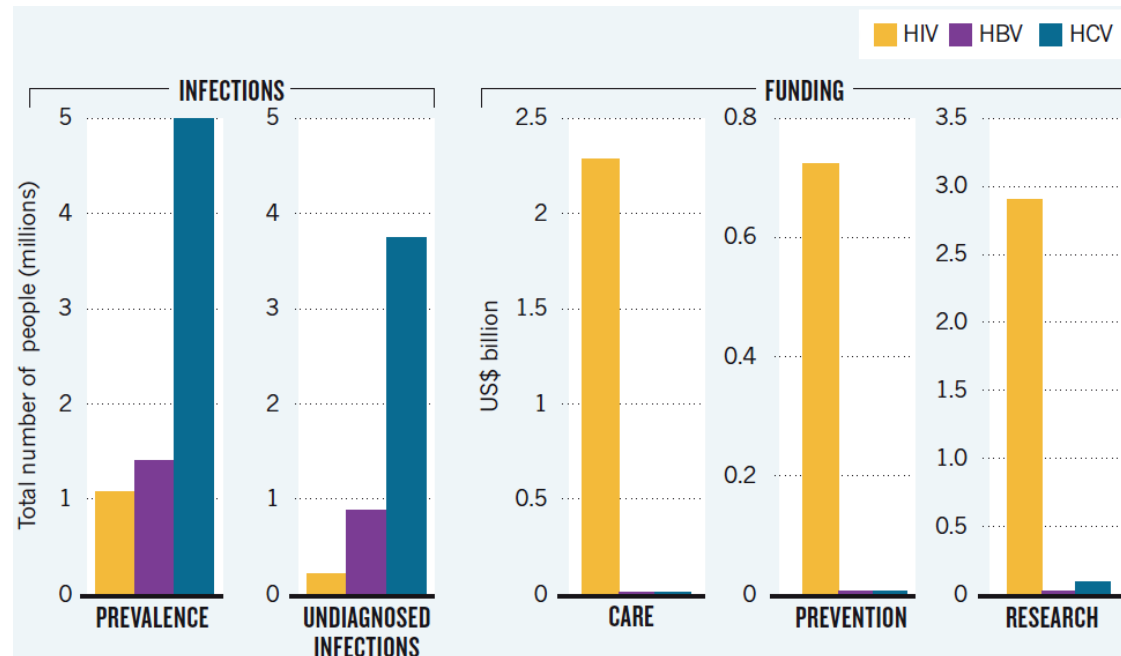
A smouldering public-health crisis

Long overshadowed by HIV, the hepatitis C virus is starting to take its toll. And the heat is on to find and treat those affected.

The coming problem



US response to HIV and viral hepatitis epidemics

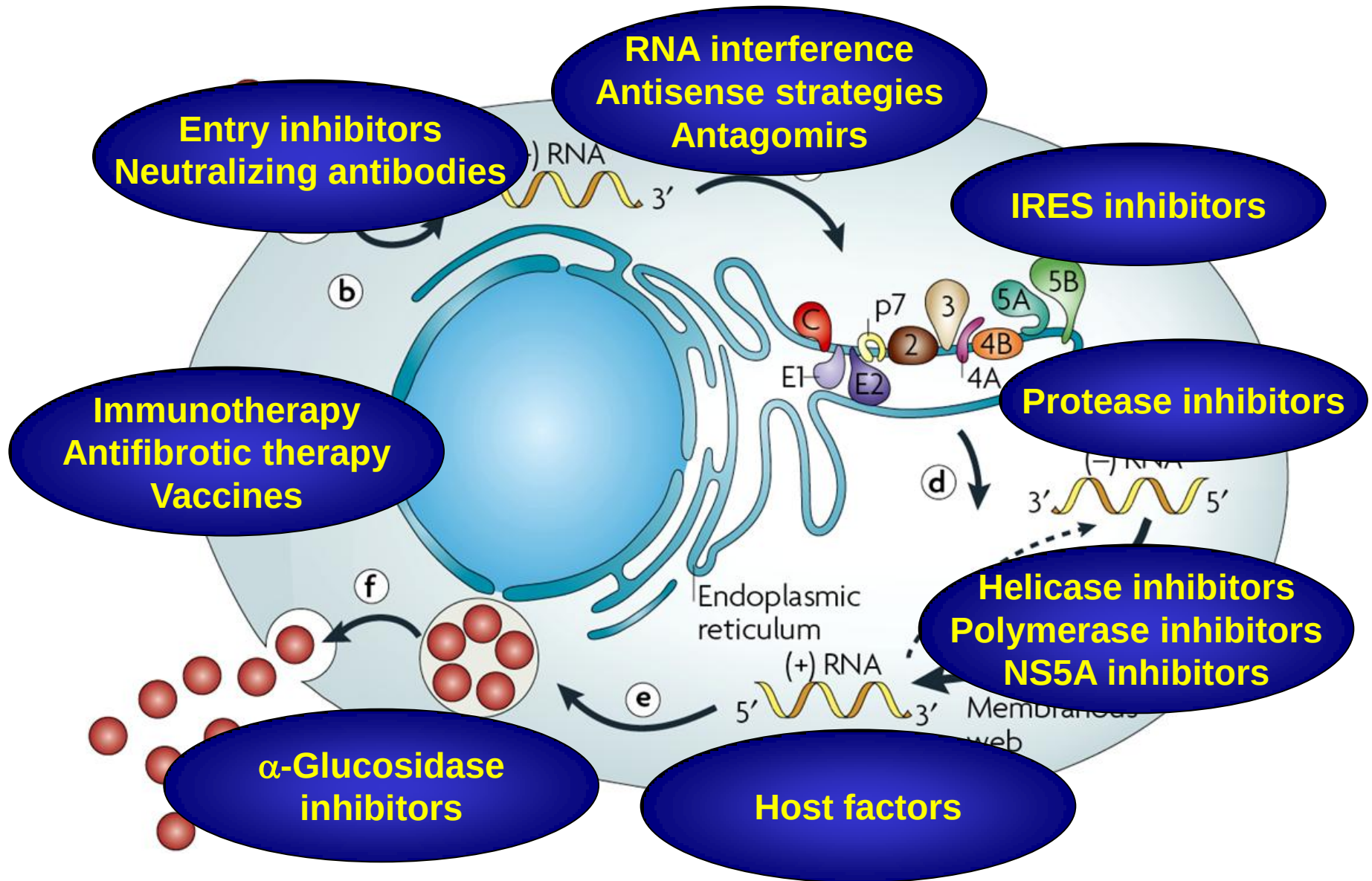


Gravitz L. Nature 2011;474:S2-S4.

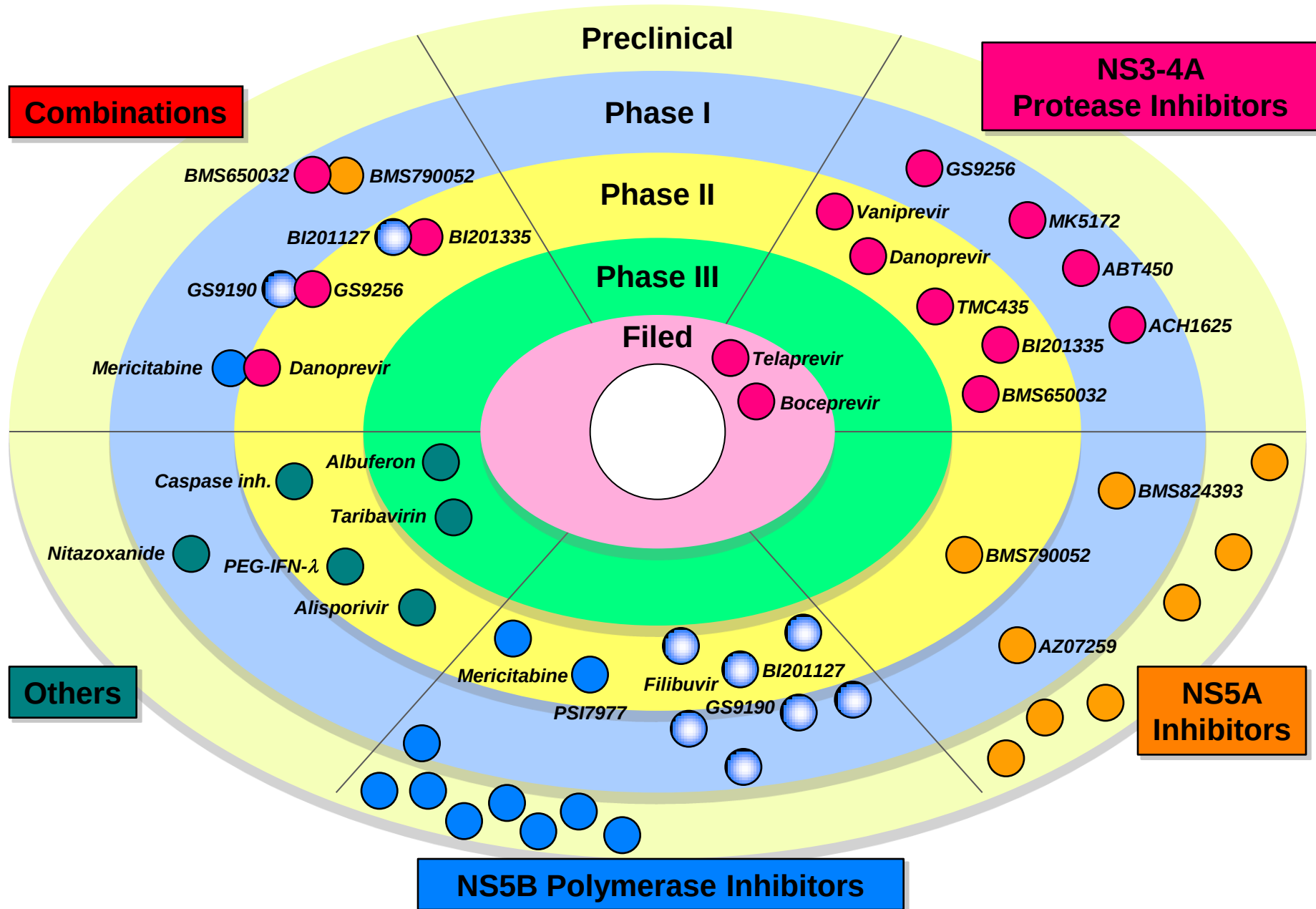
Edlin BR. Nature 2011;474:S18-S19.

www.nature.com/nature/outlook/hepatitis-c

Traitements antiviraux en cours de développement



HCV Pipeline 2011



HCV Pipeline 2013

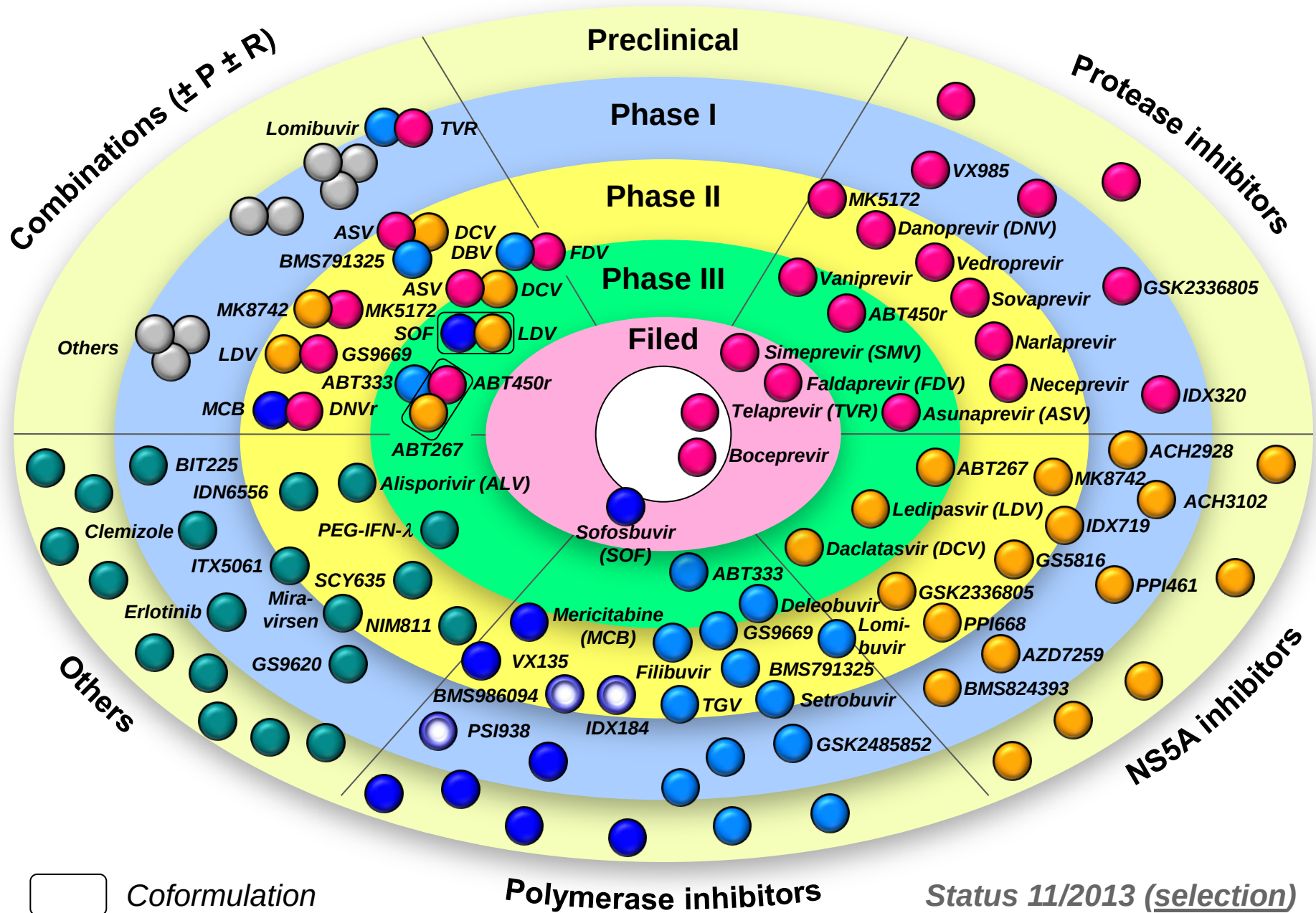


Figure 2B



**Cacoub P et al. J Hepatol 2012;56:455-463.
Roujeau JC et al. JAMA Dermatol 2013;149:152-158.**

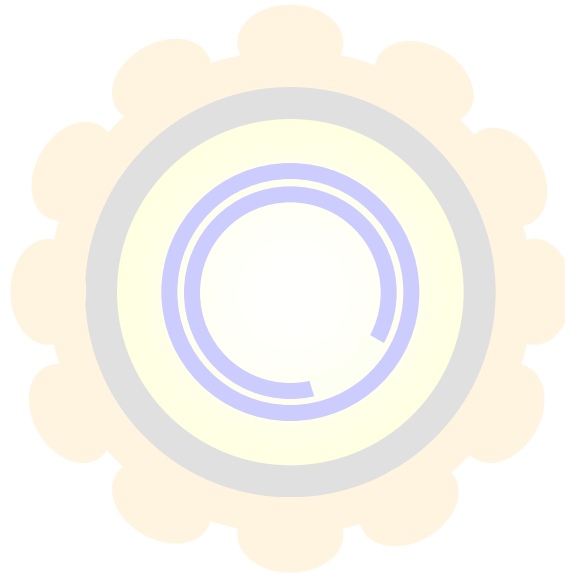
Perspectives pour l'hépatite C

- **Dépistage plus systématique des patients à risque**
- **Traitements efficaces contre tous les génotypes**
- **Effets secondaires moins importants**
- **Possibilité de traiter une plus large proportion de patients (les plus malades, ceux ayant déjà bénéficié d'une transplantation)**
- **Élimination du virus chez tous les patients infectés?**

HAV



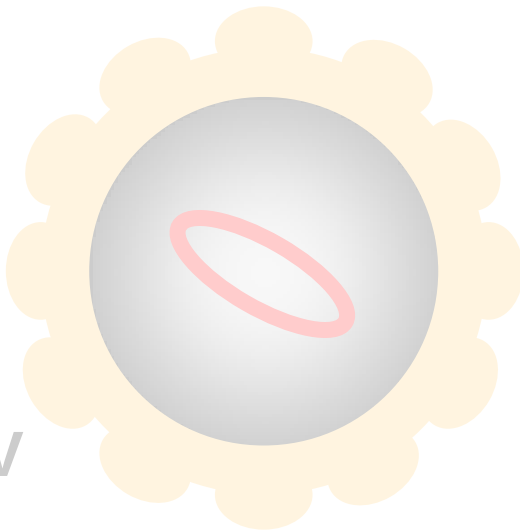
HBV



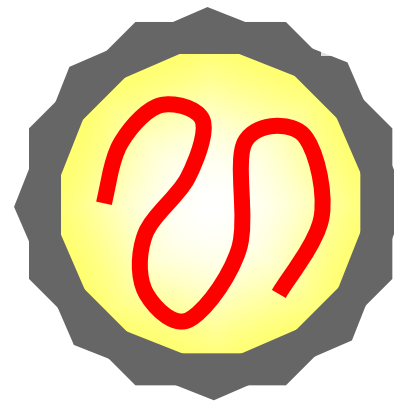
HCV



HDV

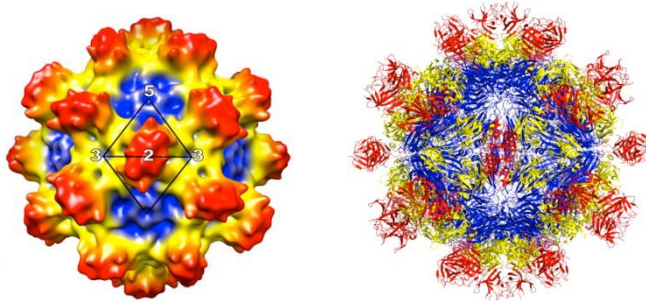


HEV



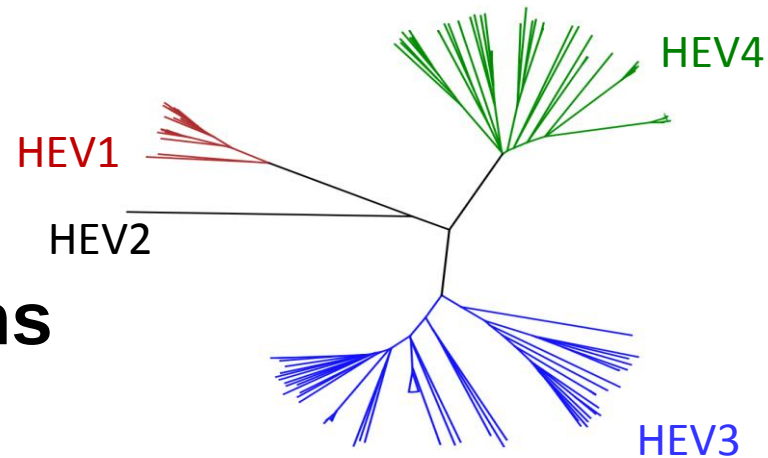
Hépatite E

- Famille *Hepeviridae*, genus *Hepevirus*
27-34 nm, virus non-enveloppé, transmis par voie féco-orale



Guu TSY et al. PNAS 2009;106:12992-12997.

- 4 genotypes principaux (gt)
 - gt 1 et 2 strictement humains
 - gt 3 et 4 humain et animal, transmission zoonotic depuis un réservoir animal



Hépatite E

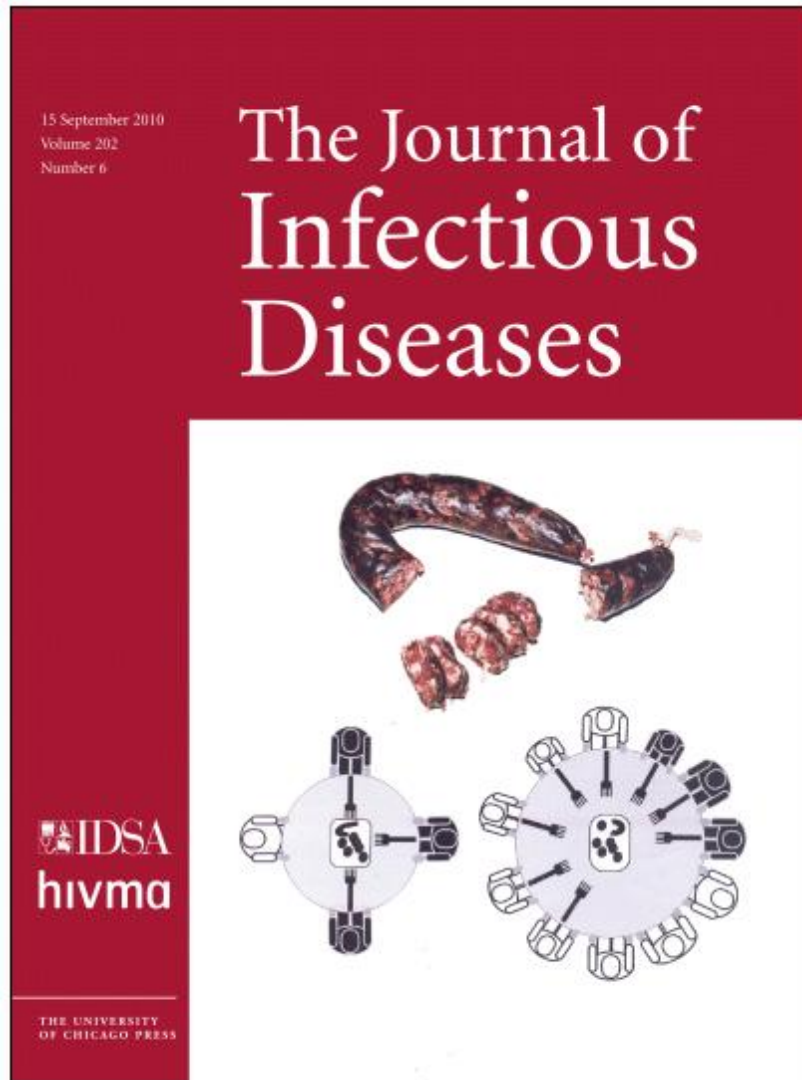
- **HEV = cause n° 1 d'hépatite aiguë dans le monde**
- **Endémique en Asie, le Moyen Orient, Afrique du Nord et l'Amérique Centrale (gt 1)**
- **Voyage (gt 1) and autochtone (gt 3) dans les pays industrialisés**
- **Symptômes/évolution similaires à l'hépatite A, mais avec une mortalité plus élevée**
- **Infection chronique possible chez les patients immunosupprimés (gt 3)**

Aggarwal R and Jameel S. *Hepatology* 2011;54:2218-2226.

Kamar N *et al.* *Lancet* 2012;379:2477-2488.

Hoofnagle J *et al.* *N Engl J Med* 2012;2012:1237-1244.

Saucisse de foie de porc et HEV



Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans

Philippe Colson,^{1,2} Patrick Borentain,³ Benjamin Queyriaux,^{4,5} Mamadou Kaba,^{1,2} Valérie Moal,⁶ Pierre Gallian,⁷ Laurent Heyries,³ Didier Raoult,^{1,2} and René Gerolami³

¹Pôle des Maladies Infectieuses et Tropicales Clinique et Biologique, Fédération de Bactériologie-Hygiène-Virologie, Centre Hospitalo-Universitaire Timone, ²Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Émergentes, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 6236-Institut de Recherche pour le Développement 3R198, Facultés de Médecine et de Pharmacie, Université de la Méditerranée (Aix-Marseille-II), ³Service d'Hépatogastro-Entérologie, Centre Hospitalo-Universitaire Conception, ⁴Institut de Veille Sanitaire, Cellule Interrégionale d'Epidémiologie Sud, ⁵Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Département d'Epidémiologie et Santé Publique, ⁶Université de la Méditerranée, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Centre de Néphrologie et Transplantation Réanle, Hôpital Conception, and ⁷Etablissement Français du Sang Alpes-Méditerranée, Marseille, France

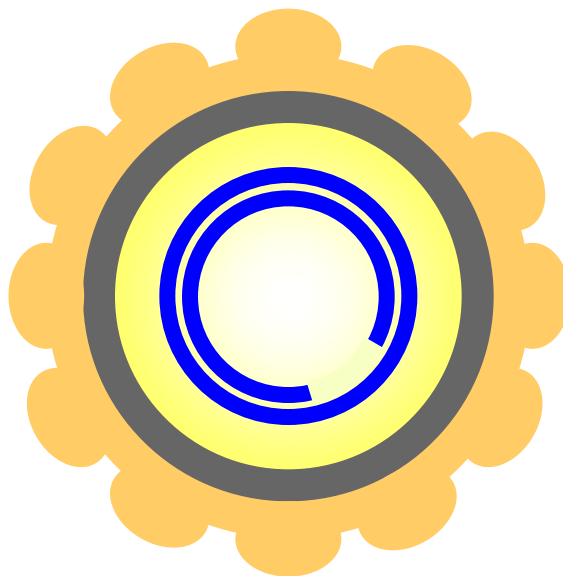


with Hepatitis E infection			Travel history	Peak HEV RNA [cp/ml]	Genotype	Acute vs Chronic	Immunosuppression	Severity of symptoms
N°1	Female	26 y	India	7.57 x 10 ⁴	1	Acute	No	Urgent Liver Transplant
N°2	Female	26 y	India	7.50 x 10 ⁴	1	Acute	No	Jaundice
N°3	Male	66 y	China	1.00 x 10 ³	4	Acute	No	Jaundice, rhabdomyolysis,
N°4	Male	59 y	Corsica	1.19 x 10 ⁴	4	Acute	No	Prolonged jaundice
N°5	Male	71 y	CH	6.86 x 10 ⁴	3	Acute		
N°6	Male	75 y	CH Farmer	1.13 x 10 ⁴	3	Acute	Prednisone 15mg/day (Rheum. arthritis)	Abdominal pain, diarrhea
N°7	Female	58 y	CH	1.71 x 10 ³	3	Acute		
N°8	Male	59 y	CH	1.98 x 10 ⁴	3	Chronic	OLT recipient Tacrolimus	Mild
N°9	Male	56 y	CH Farmer	5.17 x 10 ⁶	3	Acute	No	Pronounced asthenia
			Butcher					Jaundice
N°10	Male	64 y	CH	8.20 x 10 ³	3	Acute		
N°11	Female	56 y	CH	1.60 x 10 ⁶	3	Acute	No	Pronounced asthenia
								Jaundice
N°12	Male	60 y	CH Butcher	2.68 x 10 ⁵	3	Acute	cirrhosis	Prolonged jaundice, ascites, hepatic encephalopathy
N°13	Female	63 y	CH	1.05 x 10 ⁸	3			
N°14	Male	69 y	CH	3.45 x 10 ⁴	prob. 3	Acute	No	Jaundice
N°15	Male	52 y	CH	2.91 x 10 ⁵	prob. 3			
N°16	Male	72 y	CH	7.43 x 10 ⁴	-	Acute	No	Jaundice
N°17	Male	62 y		1.60 x 10 ³	-			Nausea, abdominal pain
N°18	Male	67 y	Italy Butcher	3.62 x 10 ⁶	pending		OLT recipient	
N°19	Male	46 y		8.40 x 10 ¹	-		No	
N°20	Male	65 y	CH	3.40 x 10 ³	-	Acute	Erlotinib (lung cancer), cirrhosis	Jaundice
N°21	Female	37 y	CH	7.39 x 10 ³	pending	Chronic	Lung transplant recipient	
N°22	Male	33 y	Seychelles	1.99x 10 ⁵	pending	Acute	No	Cutaneous rash, jaundice

HAV



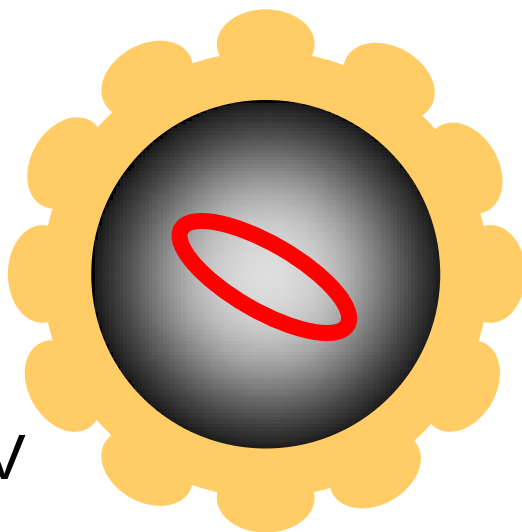
HBV



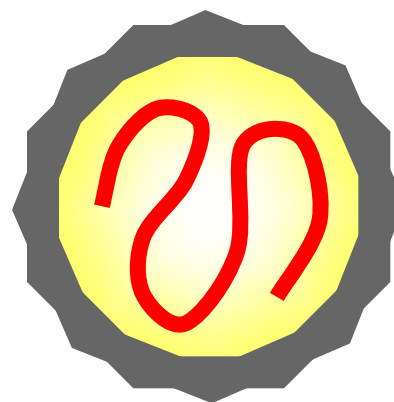
HCV



HDV



HEV



MERCI POUR VOTRE ATTENTION