

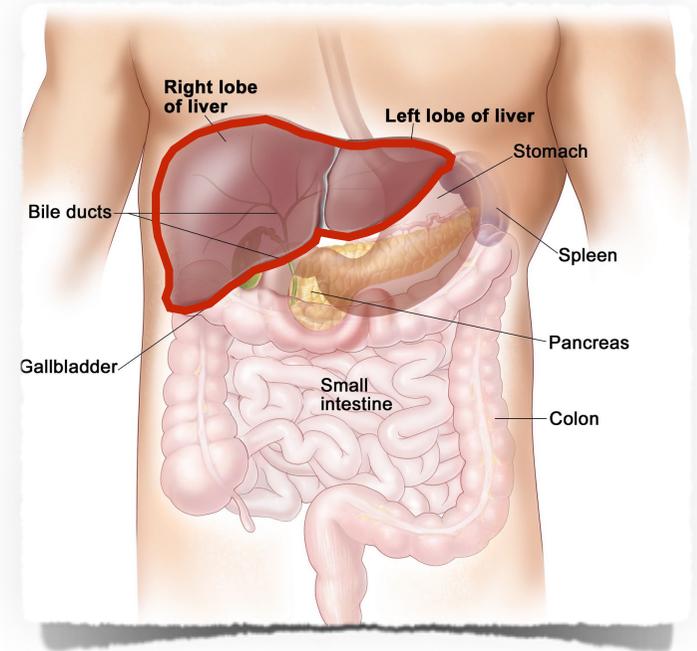
Quelques mots sur les hépatites virales

Conférence à l'IFL du 11 Février 2015
Laurent Malato



Le foie

- 2^{ème} organe en terme de poids derrière la peau
- **1400 à 1600 grammes** chez l'adulte
- Contient **10%** du volume sanguin total
- Traversé par 1.4 litre de sang /min
- Plus de 100 fonctions...
- Organe doté de **faculté de régénération.**
- La première greffe de foie a été réalisée en 1963



Le foie : fonctions

- Synthèse :

Glycogène et Cholestérol, acides gras, bile

Facteurs de la coagulation (prothrombine et fibrinogène)

- Stockage :

Glycogène, acides gras, **vitamines liposolubles (A,D,E,K)**

fer et cuivre

- Digestion :

Des **corps gras** au travers de la production de la bile; digestion également des **globules rouges** « fatigués »

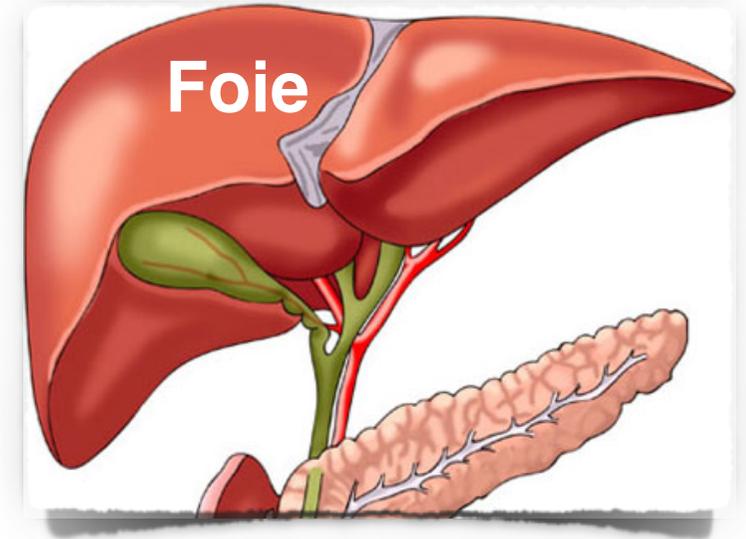
- Epuration :

Détoxifie le sang et métabolise de nombreux **médicaments** via **cytochrome P450**; métabolise l'**alcool**

- Immunité :

Au travers des **cellules de Kupfer** qui capturent **bactéries, parasites, débris cellulaires...**

Deux grands types de cellules : **non parenchymateuses 40%** et **les cellules parenchymateuses** ou **hépatocytes** (60% de la population)



Définition de l'hépatite

- Une hépatite est une **inflammation du foie** qui peut être **aiguë** (durée <6 mois) ou **chronique** (durée >6 mois)
- Manifestations cliniques :
 - **Jaunisse** de la peau et des yeux
 - **Fatigue**
 - **Perte d'appétit**
 - Diarrhées et vomissements
 - Urines foncées, selles décolorées
- **5 virus de familles différentes** et aux **modes de contamination distincts** peuvent causer des hépatites chez l'Homme.
- Une élévation sérique des enzymes du foie **ALT** (spécifique du foie) et **AST** traduisent souvent une atteinte hépatique.

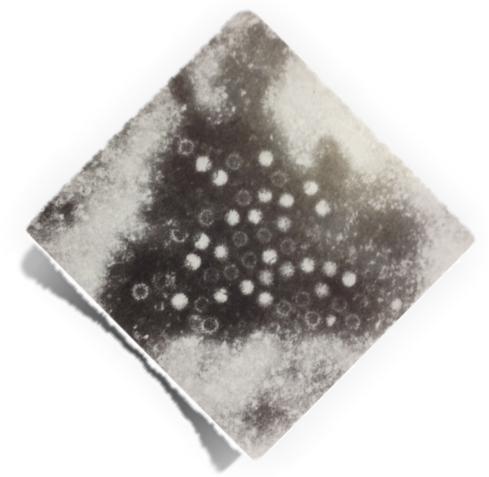


Les virus des hépatites

VIRUS	Virus de l'hépatite A	Virus de l'hépatite B	Virus de l'hépatite C	Virus de l'hépatite D (Delta)	Virus de l'hépatite E
Type d'infection	Aiguë	Aiguë et chronique	Aiguë et chronique	Chronique	Aiguë
Mode de contamination	Eau/alimentation contaminée Fécale/orale	Parentérale (tattoo, piercing...)/ Sexuelle / latrogène/Verticale (Mère~enfant)/ Horizontale	Parentérale (tattoo, piercing...)/ latrogène/Verticale (Mère~enfant)/ Horizontale	Parentérale (tattoo, piercing...)/ Sexuelle / latrogène / Horizontale	Eau/alimentation contaminée Fécale/orale
Vaccination	Oui Vaccin inactivé	Oui Vaccin recombinant	Non	Vaccin hépatite B	Oui disponible dans certains pays
Prévalence ASE	Assez élevée Pays endémiques	Endémique, prévalence élevée	Moyenne à élevée	peu de données	Zone endémique

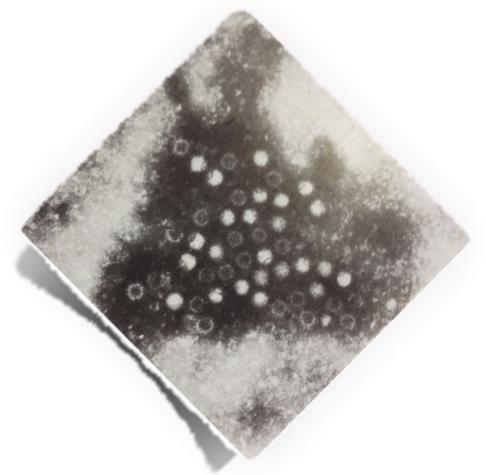
Hépatites aiguës à résolution spontanée:
hépatite A et hépatite E

Hépatite A (HAV)



- **1,4 Millions** de cas dans le monde chaque année.
- Mortalité **assez rare** : hépatites fulminantes à HAV dans **0,2~0,4%** des cas.
- Ne provoque que des infections **aiguës**. Infections souvent **asymptomatiques** quand elles se produisent avant l'âge de 5 ans.
- Incubation **~30 jours** en moyenne. Contamination par **l'eau ou la nourriture souillée** (coquillages, légumes...).
- Transmission **fécale/orale**.

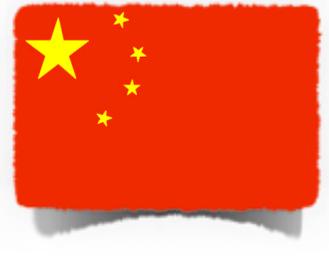
Hépatite A suite



- Virus **extrêmement résistant** à la **température** et aux **acides**, capable de survivre **plusieurs semaines** dans l'environnement.
- Dans les **pays endémiques**, **90~100% des enfants** < 10 ans ont des **anticorps** dirigés contre le virus.
- Incidence **diminue avec l'amélioration des conditions de vie** et l'accès à de l'**eau de bonne qualité**.
- **Vaccin** existe, efficace, **immunité prolongée** de **10 ans** après 2 injections.
- Diagnostic d'une **HAV aiguë** : sérologie **Ig M et Ig G**.



Epidémie



J Viral Hepat. 2000 May;7 Suppl 1:1-3.

What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic?

Cooksley WG1.

Abstract

A major outbreak of hepatitis A (HAV), associated with **consumption of raw clams**, occurred in Shanghai, China in 1988. **Over 300 000 cases were reported**, of which **47 (0.015%) were fatal**. An elevated mortality rate was observed in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive patients (0.05%). The majority of these patients were also hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive, indicating active liver disease and high viral replication rates. The increased mortality in hepatitis B virus (HBV)/HAV coinfecting individuals is hypothesized to be the result of T-cell-mediated destruction of HBV-infected hepatocytes, enhanced by acute HAV infection. Following recovery from HAV there is an increase in HBV expression and activated cytotoxic cells and subsequent cytolysis. Patients with chronic HBV infection are clearly at considerable risk of severe disease and increased mortality in the event of HAV infection. The period of greatest risk is during the immunoeliminative phase of HBV infection, which generally occurs in early adulthood. With the prevalence of HBV approaching 10% in this group, there is a clear opportunity for benefit from vaccination.



Revue de la littérature



Int J Food Microbiol. 2015 Jan 16;193:43-50. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.10.007. Epub 2014 Oct 13.

Detection and quantification of hepatitis A virus and norovirus in Spanish authorized shellfish harvesting areas.

Polo D1, Varela MF1, Romalde JL2.

Author information

55% de coquillages contaminés, parmi ceux là 10% par HAV

Food Environ Virol. 2014 Sep;6(3):207-12. doi: 10.1007/s12560-014-9153-5. Epub 2014 Jun 7.

Occurrence of norovirus and hepatitis A virus in wild mussels collected from the Baltic Sea.

Bigoraj E1, Kwit E, Chrobocińska M, Rzeżutka A.

Author information

Abstract

The aim of the study was to define the occurrence of human noroviruses of genogroup I and II (NoV GI and NoV GII) and hepatitis A virus (HAV) in the Baltic Sea mussels. The shellfish samples were taken at the sampling sites located on the Polish coast. In total, 120 shellfish were tested as pooled samples using RT-PCR and hybridisation with virus specific probes. NoV GI was detected in 22 (18.3%), NoV GII in 28 (23.3%), and **HAV in 9 (7.5%) of the shellfish...**

Foodborne Pathog Dis. 2013 Jun;10(6):528-32. doi: 10.1089/fpd.2012.1376. Epub 2013 Apr 24.

Prevalence of hepatitis A virus in bivalve molluscs sold in Granada (Spain) fish markets.

Moreno Roldán E1, Espigares Rodríguez E, Espigares García M, Fernández-Crehuet Navajas M.

Author information

Abstract

Viruses are the leading cause of foodborne illness associated with the consumption of raw or slightly cooked contaminated shellfish. The aim of this study was to evaluate the prevalence of hepatitis A virus in molluscs. Standard and real-time reverse transcription-polymerase chain reaction procedures were used to monitor bivalve molluscs from the Granada fish markets (southern Spain) for this human enteric virus. Between February 2009 and October 2010, we collected a total of 329 samples of different types of bivalve molluscs (mussels, smooth clams, striped venus, and grooved clams). The results showed the presence of **hepatitis A virus in 8.5% of the 329 samples analyzed.**

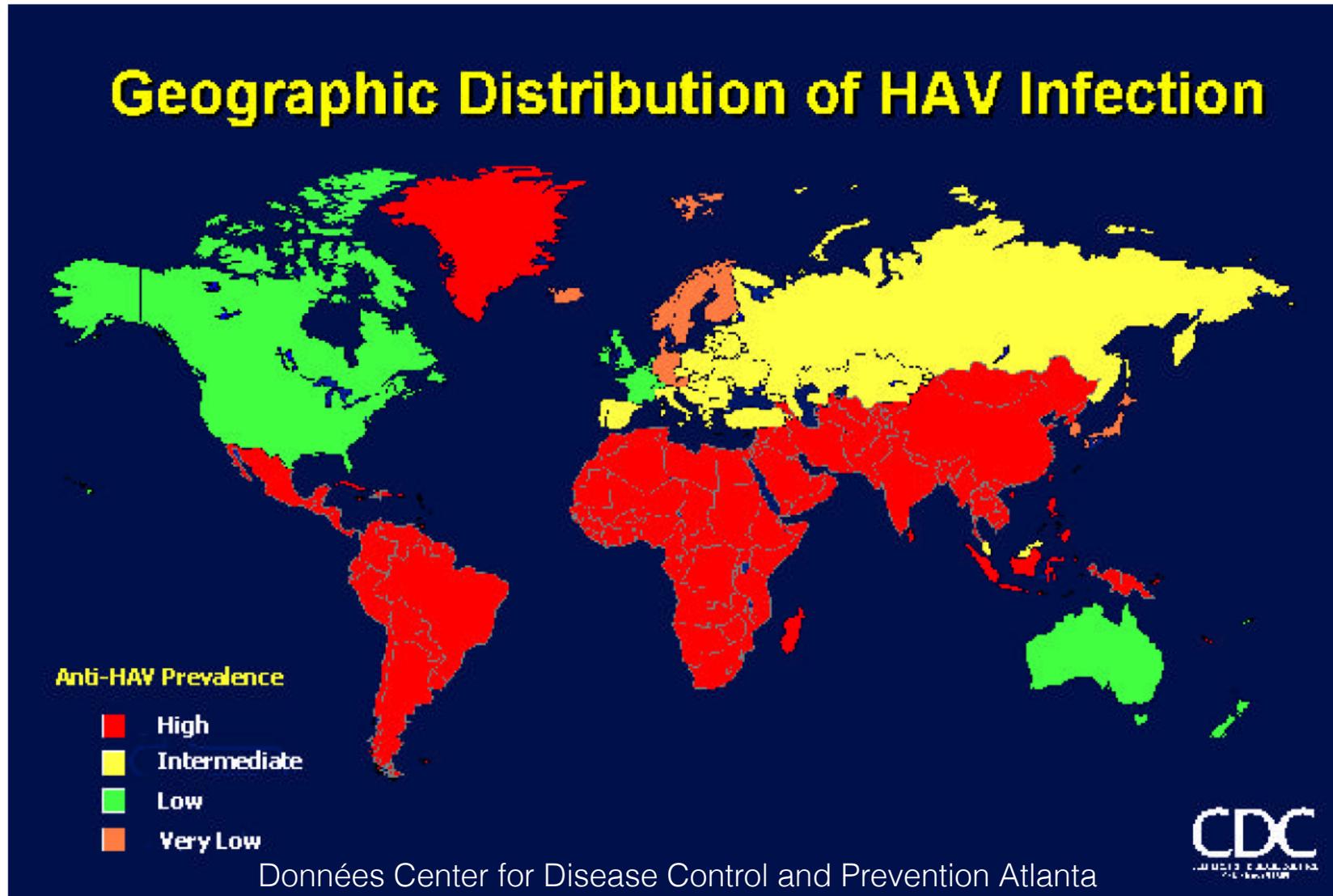
Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2010 Jan;41(1):105-13.

Detection of hepatitis A virus and bacterial contamination in raw oysters in Thailand.

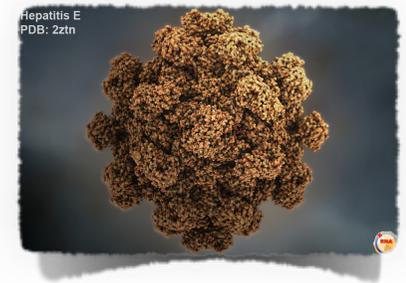
Kittigul L1, Pombubpa K, Sukonthalux S, Rattanatham T, Utrarachkij F, Diraphat P.

Author information

Hépatite A : répartition mondiale et zones endémiques

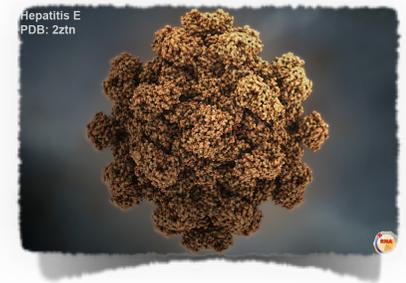


Hépatite E (HEV)



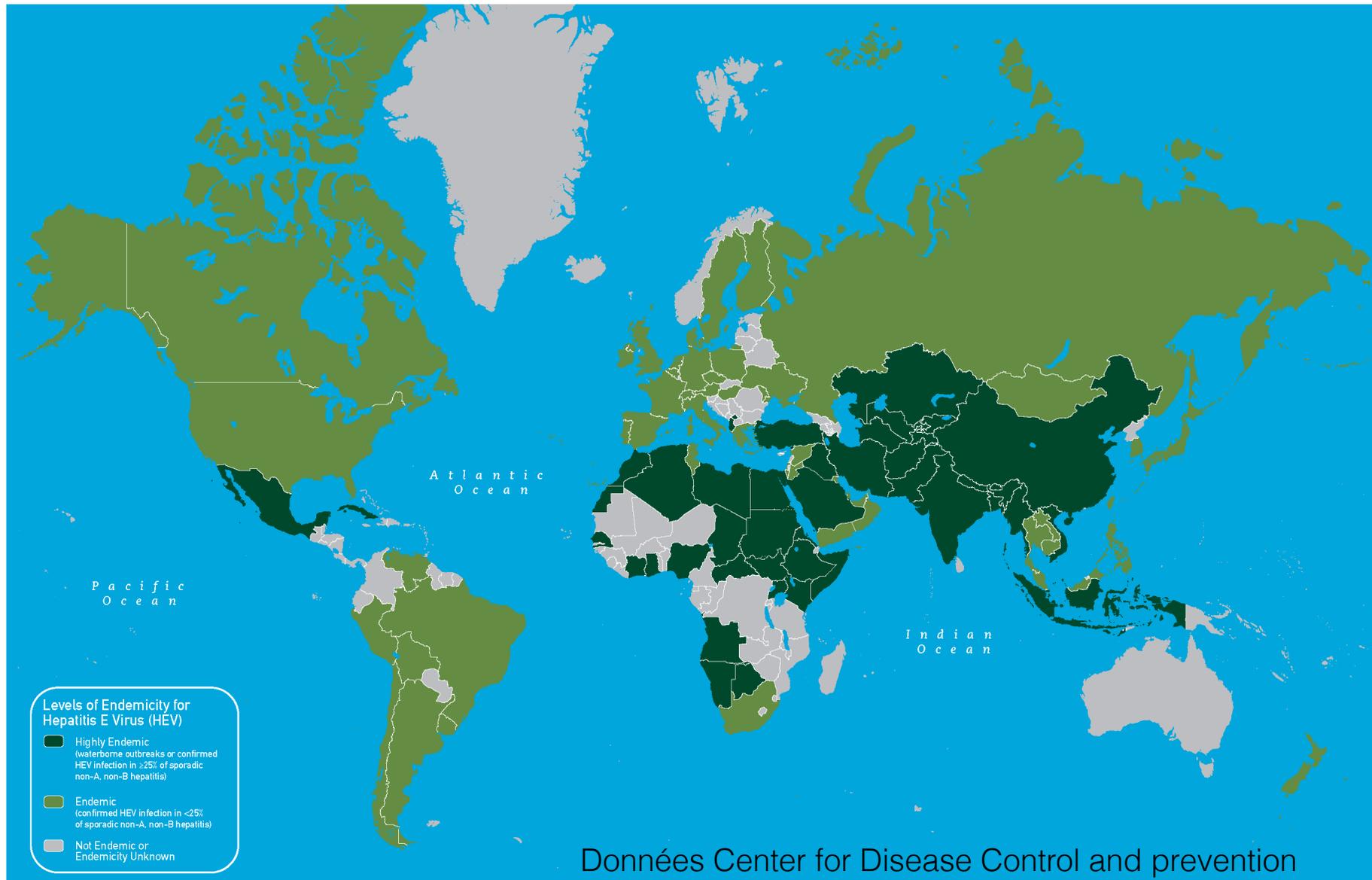
- **20 Millions** d'infections par an dans le monde, souvent asymptomatique comme pour HAV
- **57000 décès** (~ 0,3%)
- **Risque accru +++** jusqu'à **25% mortalité** chez la **femme enceinte** au 3ème trimestre
- Infection **aiguë** uniquement
- Incubation de **40 jours** en moyenne
- Existence d'un **réservoir animal** (porc, sanglier, cerf, poulet, rat) en plus du **réservoir humain**
- Transmission **fécale/orale**
- Contamination par l'**eau +++** ou la **nourriture souillée ++**, ingestion de **viande d'un animal infecté +**
- Virus relativement stable et résistant à la température, supporte 1h de chauffage à 56°C

Hépatite E suite



- **60 % des infections et 65% des décès** ont lieu en Asie du Sud-Est.
- Laos classé en **zone endémique**
- Prévention : accès à **eau de qualité** / **élimination des déchets** / **hygiène des mains**
- Diagnostic : sérologie IgM et IgG, RT-PCR (recherche de l'ARN du virus)
- Vaccins **disponibles dans certains pays** dont la **Chine** où les épidémies sont fréquentes
- Dans certains pays la séroprévalence est élevée : **Egypte 25 à 45%; Chine ~ 25%** vs Prévalence mondiale <10%
- Contamination par voie sanguine suspectée, contamination par des greffons (rein et foie)
- Passage à la chronicité possible chez les patients greffés sous immunosuppresseurs

Hépatite E : répartition mondiale et zones endémiques



Laos considéré comme pays endémique, HEV correspond à moins de 25% des hépatites sporadiques non A et non B.

Revue de la littérature



Emerg Infect Dis. 2014 Nov;20(11):1925-7. doi: 10.3201/eid2011.140891.

Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France.

Pavio N, Merbah T, Thébault A.

Abstract

Food products containing raw pork liver are suspected to be vehicles for transmission of hepatitis E virus. Four categories of food products, comprising 394 samples, were analyzed to determine hepatitis E virus prevalence. Virus was detected in 3%-30% of the different categories. Phylogenetic analysis showed high identity with human and swine sequences.

Int J Food Microbiol. 2015 Jan 16;193:29-33. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.10.005. Epub 2014 Oct 13.

Detection of hepatitis E virus in pork liver sausages.

Di Bartolo I1, Angeloni G2, Ponterio E3, Ostanello F4, Ruggeri FM5.

Abstract

Hepatitis E infection is regarded as an emerging public-health concern. The disease is normally self-limiting (mortality rate 1%), but chronic infections have recently been observed in transplanted patients. The etiological agent HEV is a small RNA virus infecting both humans and animals. In humans, the disease **may be food-borne and pig is a main reservoir for zoonotic strains.** In the present study, we evaluated the presence of HEV and swine fecal cross-contamination **in pork liver sausages** sold at a grocery store in Italy. HEV genome detection was performed by RT-qPCR, using harmonized protocols that included a process control (murine norovirus) and an internal amplification control. Swine fecal cross-contamination was assessed by determination of the ubiquitous porcine adenovirus. Overall, HEV genome belonging to genotype 3 was detected in both raw (10 out of 45 slices, 250 mg each, 22.2%) and dry (1 of 23 slices, 4.3%) liver sausages, but infectivity of the virus was not demonstrated. This pilot study fosters more investigations on HEV presence in pork-derived food, to assess the possible risk for the consumers.

Le Sud Ouest de la France et la Corse sont les points chauds où la prévalence de HEV est la plus importante en raison de la consommation de saucisses de foie de porc séchées.

VOUS PENSEZ **QUE VOUS** NE RISQUEZ PAS D'ATTRAPER

L'HÉPATITE?

RÉFLÉCHISSEZ À NOUVEAU.

Les virus A, B, C, D et E de l'hépatite provoquent une infection et une inflammation du foie qui peuvent entraîner des maladies graves voire la mort.

Les hépatites A et E



Se propagent sous l'effet du manque d'hygiène alimentaire, de l'insalubrité de l'eau et du manque de moyens d'assainissement



Le risque est plus élevé en milieu rural dans les pays en développement mais vous pouvez les attraper n'importe où

5 FAÇONS DE VOUS PROTÉGER



Demandez à votre médecin des renseignements sur le vaccin de l'hépatite A



Faites bien cuire les aliments et mangez tant que c'est chaud. Éviter les coquillages crus et la viande crue



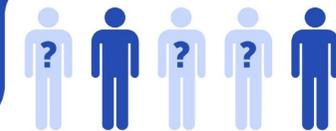
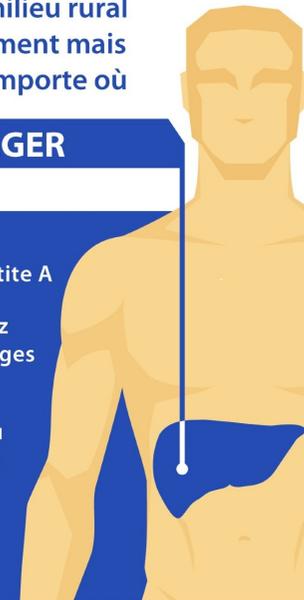
Lavez-vous **TOUJOURS** les mains à l'eau et au savon après être allé aux toilettes ou avoir changé la couche d'un bébé et avant de faire la cuisine et de manger



Épluchez les fruits et les légumes et lavez la salade à l'eau propre



Ne buvez que de l'eau potable



On estime que **20 MILLIONS** de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite E et que **1,4 MILLION** de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite A chaque année.



Organisation mondiale de la Santé

© Organisation mondiale de la Santé, 2014

Hépatites à tendance chronique

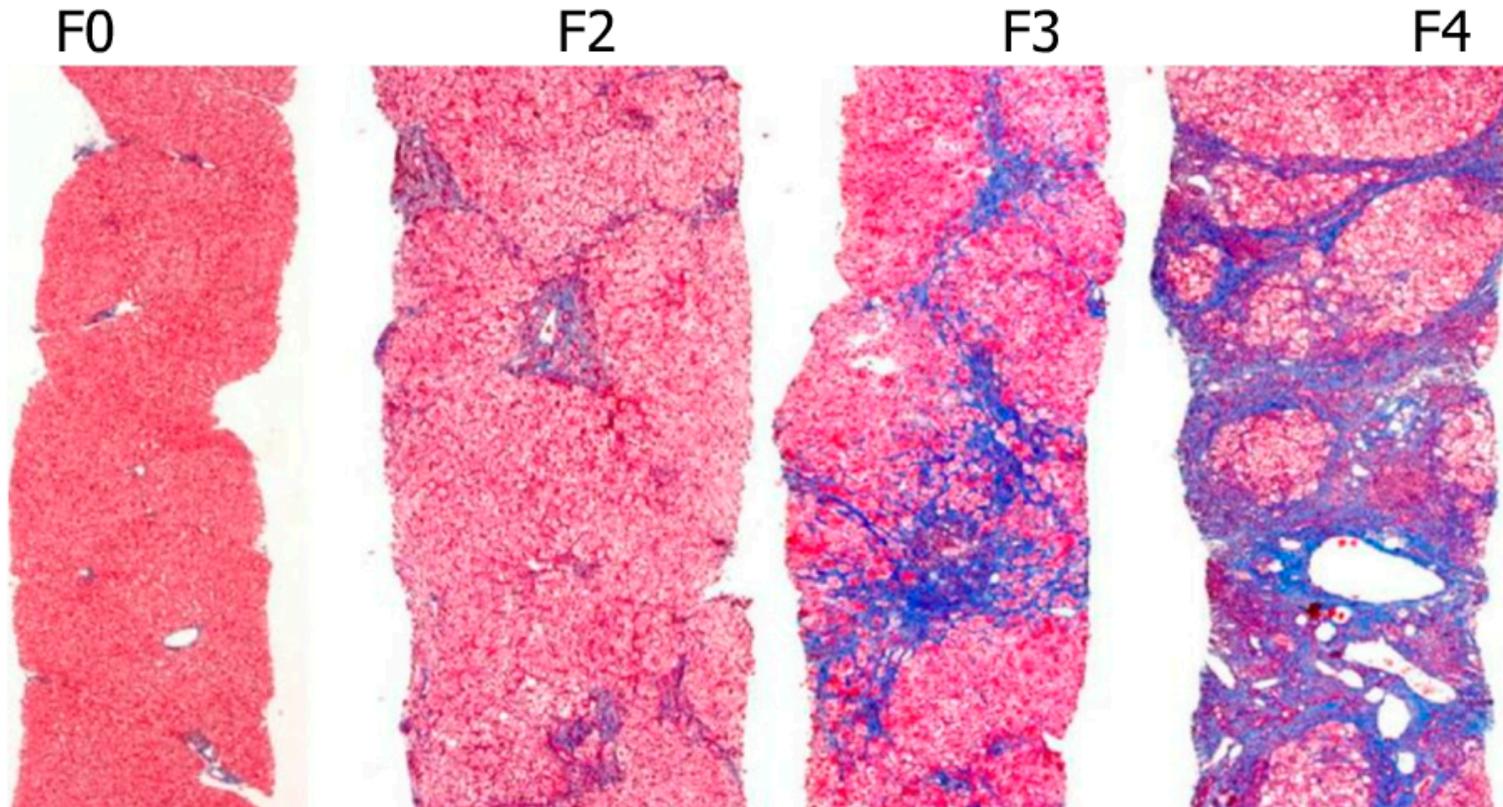
Hépatites B, C et D

Hépatite aiguë vs chronique



- L'hépatite aiguë est très souvent spontanément résolutive (< **6mois**) et, une fois l'épisode terminé, le foie peut se régénérer.
- Dans l'hépatite chronique, le foie va subir des dommages sur une longue période (**des décennies**) et va avoir tendance à accumuler du tissu cicatriciel, ce phénomène est appelé **Fibrose**.

Fibrose hépatique



- F0: lobular organisation, no fibrous tissue

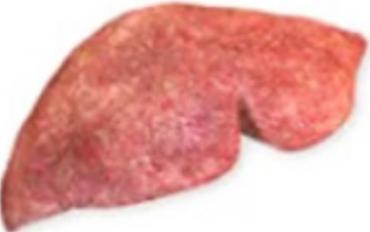
Fibrose : phénomène d'accumulation de tissu cicatriciel

Stade F4= Cirrhose

Progression vers le cancer du foie

The Progression Of Liver Disease Of Disease

PROGRESSION OF LIVER DAMAGE

HEALTHY LIVER	FIBROTIC LIVER	CIRRHOTIC LIVE	LIVER CANCER
			
<p>A healthy liver is able to perform its normal functions effectively, e.g. aiding digestion and breaking down harmful drugs and poisons.</p>	<p>Continuous inflammation of the liver caused by hepatitis C can lead to fibrosis – the formation of scar tissue within the liver.</p>	<p>Extensive scarring can block the flow of blood through the liver and cause liver function to deteriorate over time - this is called cirrhosis.</p>	<p>Hepatitis C is a leading cause of liver cancer – the formation of a malignant tumour in the liver.</p>

The Progression Of Liver Disease

Hépatite B (VHB)



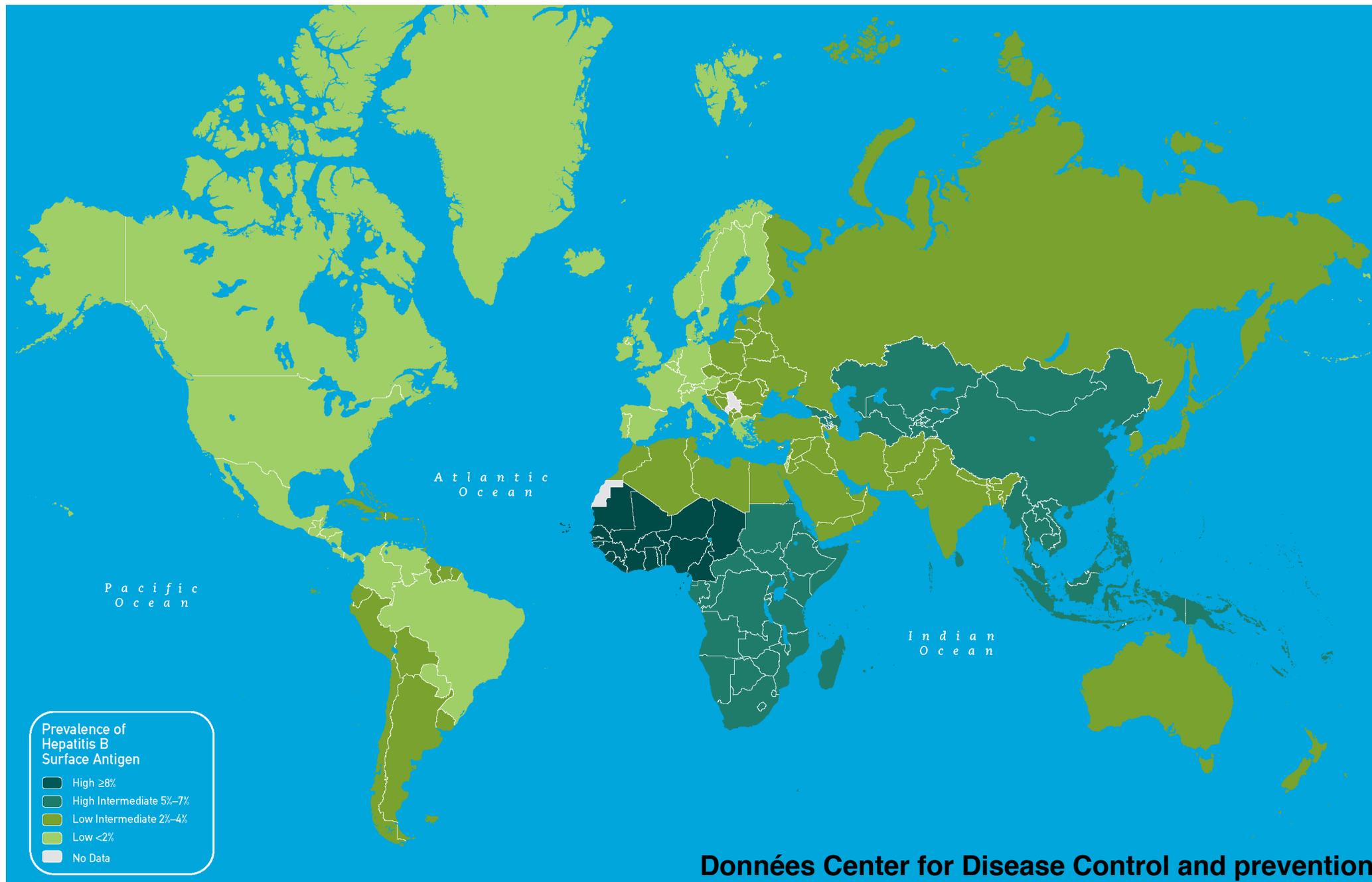
- **2 Milliards** de personnes infectées dans le Monde
- Types d'infections
 - aiguë : **spontanément résolutive**
 - fulminante dans **1 à 2%** des cas
 - chronique
- **400 millions** d'infectés **chroniques** et **10 à 30 millions** de **nouvelles infections** par an
- **~1 million de décès** dus à HBV ou à ses complications soit 2 personnes /minute

Hépatite B (VHB)



- Transmission **parentérale**, **sexuelle** et **verticale de la mère à l'enfant (+++)** au moment de l'accouchement d'une mère positive, transmission **horizontale** (entre gens du même foyer)
- Incubation de 1 à 5 mois
- Virus **50 à 100x plus infectieux que VIH** peut résister **7 jours** à l'extérieur du corps
- Vaccination recommandée +++ le risque de chronicité augmente avec la précocité de l'âge de la primo infection.
90% des enfants infectés chronicisent
- ASE en zone de **forte endémie** pour VHB

Hépatite B : répartition mondiale et zones endémiques





Hépatite B chronicité

- Chez les adultes, 90% des infections par l'hépatite B sont résolutive, les 10% restants deviennent chroniques
- Chez les enfants, **90% des infections par le VHB deviennent chroniques.**

Epidémiologie du VHB au Laos



Vox Sang. **2014 Jan**;106(1):31-7. doi: 10.1111/vox.12073. Epub 2013 Aug 12.

Occult hepatitis B infections among blood donors in Lao PDR.

Jutavijittum P1, Andernach IE, Yousukh A, Samountry B, Samountry K, Thammavong T, Keokhamphue J, Toriyama K, Muller CP.

Abstract

BACKGROUND AND OBJECTIVES:

In Lao People's Democratic Republic, hepatitis B virus is highly endemic. However, blood donations are only screened for HBsAg, leaving a risk of transmission by HBsAg-negative occult infected donors. Here, we characterized first-time blood donors to assess prevalence of hepatitis B virus infections and occult infected donors.

MATERIALS AND METHODS:

Sera were screened for HBsAg, HBeAg and anti-HBs, anti-HBc and anti-HBe antibodies. Occult HBV infections (OBIs) were assessed in HBsAg-negative sera by PCR, and sera of HBsAg positive and occult infected donors were phylogenetically characterized.

RESULTS:

9.6% of the donors were HBsAg positive, and 45.5% were positive for at least one of the hepatitis B virus serum markers. More than 40% HBsAg carriers were HBeAg positive, with HBeAg seroconversion occurring around 30 years of age. Furthermore, 10.9% of HBsAg-negative, anti-HBc and/or anti-HBs-positive donors were occult infected with hepatitis B virus. Thus, at least 3.9% of blood donations would potentially be unsafe, but hepatitis B virus DNA copy numbers greatly varied between donors.

Southeast Asian J Trop Med Public Health. **2007 Jul**;38(4):674-9.

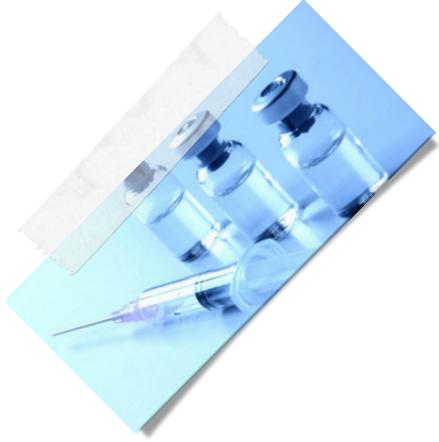
Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections among Lao blood donors.

Jutavijittum P1, Yousukh A, Samountry B, Samountry K, Ounavong A, Thammavong T, Keokhamphue J, Toriyama K.

Abstract

There have been no previous reports of the prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in Lao PDR. From 2003 to 2005, 13,897 first-time blood donors were screened for the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis C virus antibody (anti-HCV). **The seroprevalence of HBsAg positive blood donors was 8.7%**. The prevalence among males (9.7%) was higher than in females (6.2%). The prevalence of anti-HCV positive blood donors was 1.1%, with no significant differences between males (1.1%) and females (1.0%). Annual positive rates for HBsAg and anti-HCV during the years 2003 to 2005 did not differ significantly. Lao PDR has a high endemicity of HBV carriers (8.7%). Dual infection with HBV and HCV was 0.12%. For preventing HBV infection, the country introduced DPT-Hepatitis B vaccines into the National Immunization Program in 2001. The large reservoir of HBV and HCV infections will cause an enormous burden of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the future.

**Globalement 8 à 10% de la population au Laos serait infectée par le VHB
transmission verticale +++**



Vaccin VHB

- Introduit dans le programme élargi d'immunisation en 2004 avec la nécessité de donner 3 doses de vaccins aux nouveaux nés.
- Schéma vaccinal J0, M2 et M6
- Données sur la couverture vaccinale sont contradictoires et très hétérogènes dans le pays

[BMC Infect Dis.](#) 2014 Aug 23;14:457. doi: 10.1186/1471-2334-14-457.

Hepatitis B virus in the Lao People's Democratic Republic: a cross sectional serosurvey in different cohorts.

[Black AP](#), [Nouanthon P](#), [Nanthavong N](#), [Souvannaso C](#), [Vilivong K](#), [Jutavijittum P](#), [Samounry B](#), [Lütteke N](#), [Hübschen JM](#), [Goossens S](#), [Quet F](#), [Buisson Y](#), [Muller CP](#)1.

[PLoS One.](#) 2014 Feb 28;9(2):e88829. doi: 10.1371/journal.pone.0088829. eCollection 2014.

Chronic hepatitis B prevalence among children and mothers: results from a nationwide, population-based survey in Lao People's Democratic Republic.

[Xeuatvongsa A](#)1, [Komada K](#)2, [Kitamura T](#)2, [Vongphrachanh P](#)3, [Pathammavong C](#)1, [Phounphenghak K](#)1, [Sisouk T](#)3, [Phonekeo D](#)3, [Sengkeopaseuth B](#)3, [Som-Oulay V](#)3, [Ishii K](#)4, [Wakita T](#)4, [Sugiyama M](#)5, [Hachiya M](#)2.

Vaccin VHB chez le personnel soignant

Vaccine. 2014 Sep 3;32(39):4993-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.022. Epub 2014 Jul 24.

Vaccination status, knowledge and awareness towards hepatitis B among students of health professions in Vientiane, Lao PDR.

Pathoumthong K, Khampanisong P, Quet F, Latthaphasavang V, Souvong V, Buisson Y.

Abstract

Health care workers (HCW) **are a population at high risk of hepatitis B virus (HBV) infection**, especially in endemic countries such as Lao PDR. Effective vaccines are available since over 10 years, but many HCWs are not aware of the risk of infection and are still not immunized against hepatitis B. This study aimed to assess immunization coverage against hepatitis B among the students of the University of Health Sciences (UHS) of Lao PDR in 2013 and to look for the causes of non-vaccination. A cross-sectional survey was conducted by self-administered questionnaire on a representative stratified sample of each academic year in each faculty.

In total, **961 questionnaires were collected**, Basic Sciences: 143, Medicine: 167, Pharmacy: 148, Dentistry: 139, Nursing Sciences: 159, Medical Technology: 99, and Postgraduate Studies: 106. Respondents were predominantly female (59.1%), mean age 25.1 ± 7.0 years, single (76.3%), from the provinces (68.0%), of the Lao Loum ethnic group (84.4%).

Among them, 21% were fully vaccinated against hepatitis B and 9.5% partially. Immunization coverage rates were significantly higher among women ($p=0.01$), students aged over 25 years, married or belonging to the post-graduate faculty ($p<0.001$). The most common reason (38.6%) given for non-vaccination was not knowing where to get vaccinated. **Knowledge about hepatitis B, scored from 0 to 5, was poor (0-1) for 86.5%** of the students, but 77.5% were aware of the hepatitis B vaccine. The knowledge scores were significantly higher for students aged over 25 years, married or post-graduated ($p<0.001$). **Vaccination coverage against hepatitis B is dramatically low among students of health professions in Laos**, largely because of their lack of knowledge and awareness. Upon admission to the University, all future HCWs should receive information about the occupational risks of blood-borne viruses transmission and be encouraged to get vaccinated against hepatitis B.

Traitement de l'hépatite B



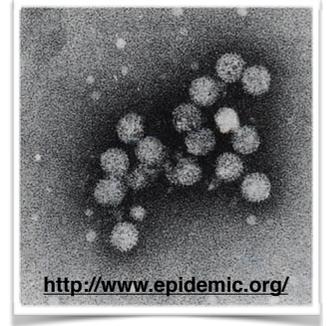
- Aiguë : **pas de traitement**
- Chronique : traitement existe, **repose sur deux classes de molécules**
 - **IFN alpha pégylé**
 - **Analogues nucléos(t)idiques**
- **Efficacité variable en particulier pour IFN alpha, traitement à vie pour les analogues nucléos(t)idiques pour éviter les rechutes.**

Le virus de l'hépatite D ou Delta (VHD)

$\delta\Delta$

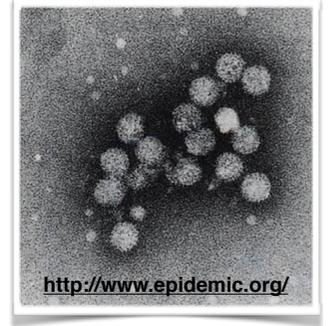
- Le virus Delta **n'infecte que les patients atteints d'une hépatite B**, on parle de **surinfection** ou de **co-infection** en fonction de la façon dont cette hépatite D est contractée.
- **5%** des porteurs d'une hépatite B dans le Monde sont aussi infectés par le VHD.
- Transmission essentiellement **parentérale**.
- La surinfection **aggrave le pronostic** et le passage à la **cirrhose est plus rapide**, de même pour la survenue du **cancer du foie**.
- Pas de traitement spécifique.
- La **prophylaxie repose sur la prévention de l'infection par le VHB** via la vaccination.

Hépatite C (VHC)



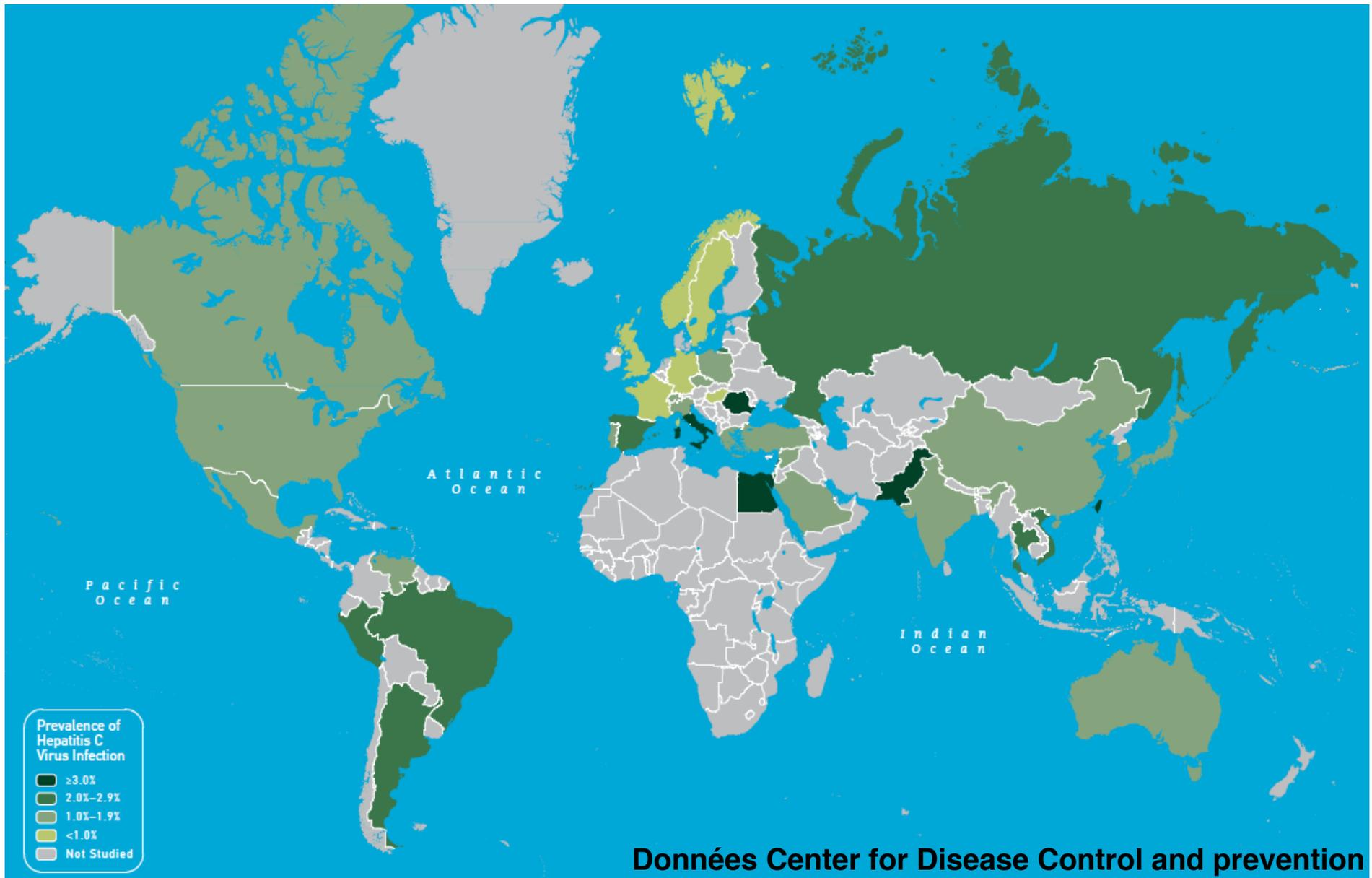
- **200 Millions** de cas (**x5 vs VIH**) soit **3% de la population mondiale**.
- **80 à 85% de passage vers la chronicité** en cas d'infection par le HCV.
- Incubation dure de **6 à 10 semaines**, primo infection est souvent **asymptomatique**.
- Évolution vers la **cirrhose dans 20%** des cas **10 à 20 ans après** -> puis le cancer primitif du foie dans **1 à 4% par an** chez les patients cirrhotiques.
- Cause de **50%** des transplantations hépatiques.
- Transmission sanguine était la **principale cause** d'infection **dans le passé**. Depuis les **tests systématiques** sur les dons de sang dans les **années 1990** le risque est maintenant **extrêmement faible**.
- Nouveaux patients infectés sont souvent des **personnels de soins** ou des utilisateurs de **drogues IV**.

Hépatite C suite



- Transmission par voie sexuelle, **rare** et favorisée par des **IST associées**, fréquence et types de rapport.
- **Co-infection HIV/VHC** augmente très fortement le risque de transmission.
- Transmission Mère~enfant : **évaluée à 5%** environ dépend de la **charge virale chez la mère** infectée (+ de 1 million de copies de virus/ml de sang).
- Transmission horizontale rapportée également. Transmission percutanée aussi **tatouage, piercing, acupuncture** ou **soins dentaires** avec matériel **non stérilisé**.
- **Pas de vaccin** car **virus hautement variable** comme HIV.
- La **prévalence globale HCV diminue** mais les maladies du foie augmentent en raison de la longue période avant évolution vers cirrhose.
- **Traitements pour Hépatite C existent** mais sont longs et aux résultats différents selon le génotype du virus.

Hépatite C : répartition mondiale et zones endémiques



Situation du VHC Laos

Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007 Jul;38(4):674-9.

Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections among Lao blood donors.

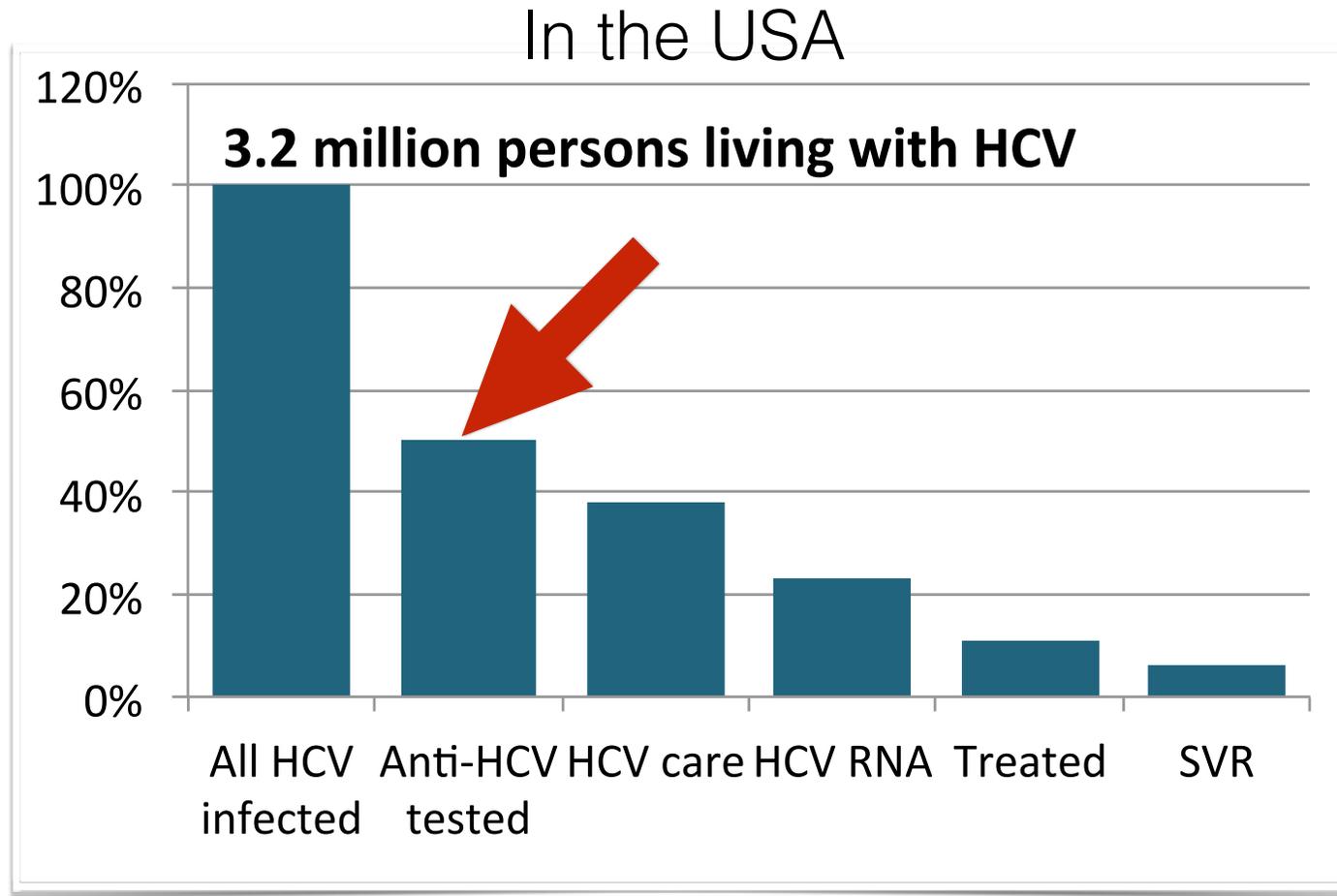
Jutavijittum P1, Yousukh A, Samounry B, Samounry K, Ounavong A, Thammavong T, Keokhamphue J, Toriyama K.

Abstract

There have been no previous reports of the prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in Lao PDR. From 2003 to 2005, 13,897 first-time blood donors were screened for the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis C virus antibody (anti-HCV). The seroprevalence of HBsAg positive blood donors was 8.7%. The prevalence among males (9.7%) was higher than in females (6.2%). **The prevalence of anti-HCV positive blood donors was 1.1%**, with no significant differences between males (1.1%) and females (1.0%). Annual positive rates for HBsAg and anti-HCV during the years 2003 to 2005 did not differ significantly. Lao PDR has a high endemicity of HBV carriers (8.7%). Dual infection with HBV and HCV was 0.12%. For preventing HBV infection, the country introduced DPT-Hepatitis B vaccines into the National Immunization Program in 2001. The large reservoir of HBV and HCV infections will cause an enormous burden of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the future.

Peu de données sont disponibles, la prévalence serait de l'ordre de 1,1% plaçant le pays en zone de prévalence moyenne.

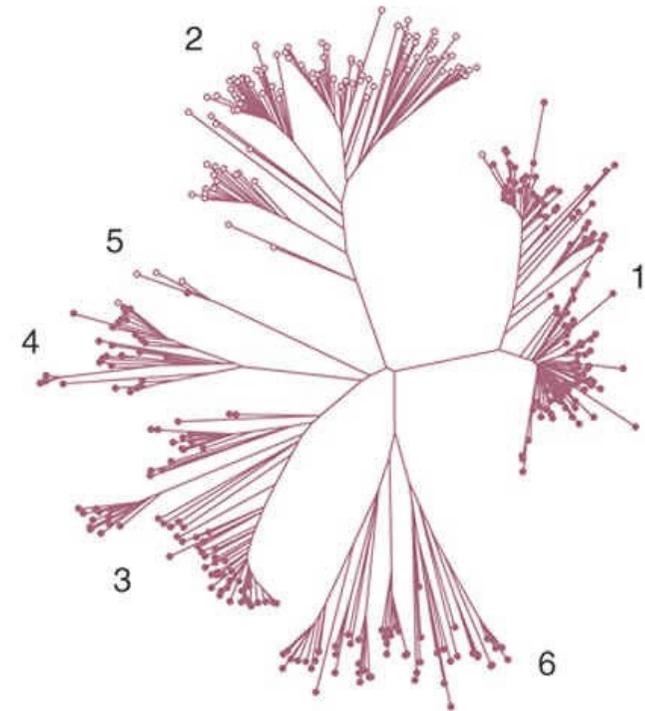
Connaissance du statut VHC



Aux Etats Unis, où ~**1%** de la population est VHC+, seules **50% de ces personnes connaissent leur statut pour le VHC**. En France on est aux alentours de **60%**.

Prise en charge du VHC

- Il n'y a **pas un virus** de l'hépatite C **mais des virus** de l'hépatite C qui sont classés en **génotypes** (6≠) et **sous-types**.
- Tous les génotypes **ne répondent pas de la même façon** au traitement.
- Réponse au traitement : G2>G4>G3>G1.
- Traitement long : **12 mois** avec de nombreux **effets secondaires**.



Phylogenetic analysis of HCV
(P. Simmonds, J. Hepatol. 1999, 31, suppl. 1, 54-60)

Evolution des traitements et des chances de guérison



Interferon



Peg-Interferon



Ribavirin



Nucleoside
polymerase
Inhibitor



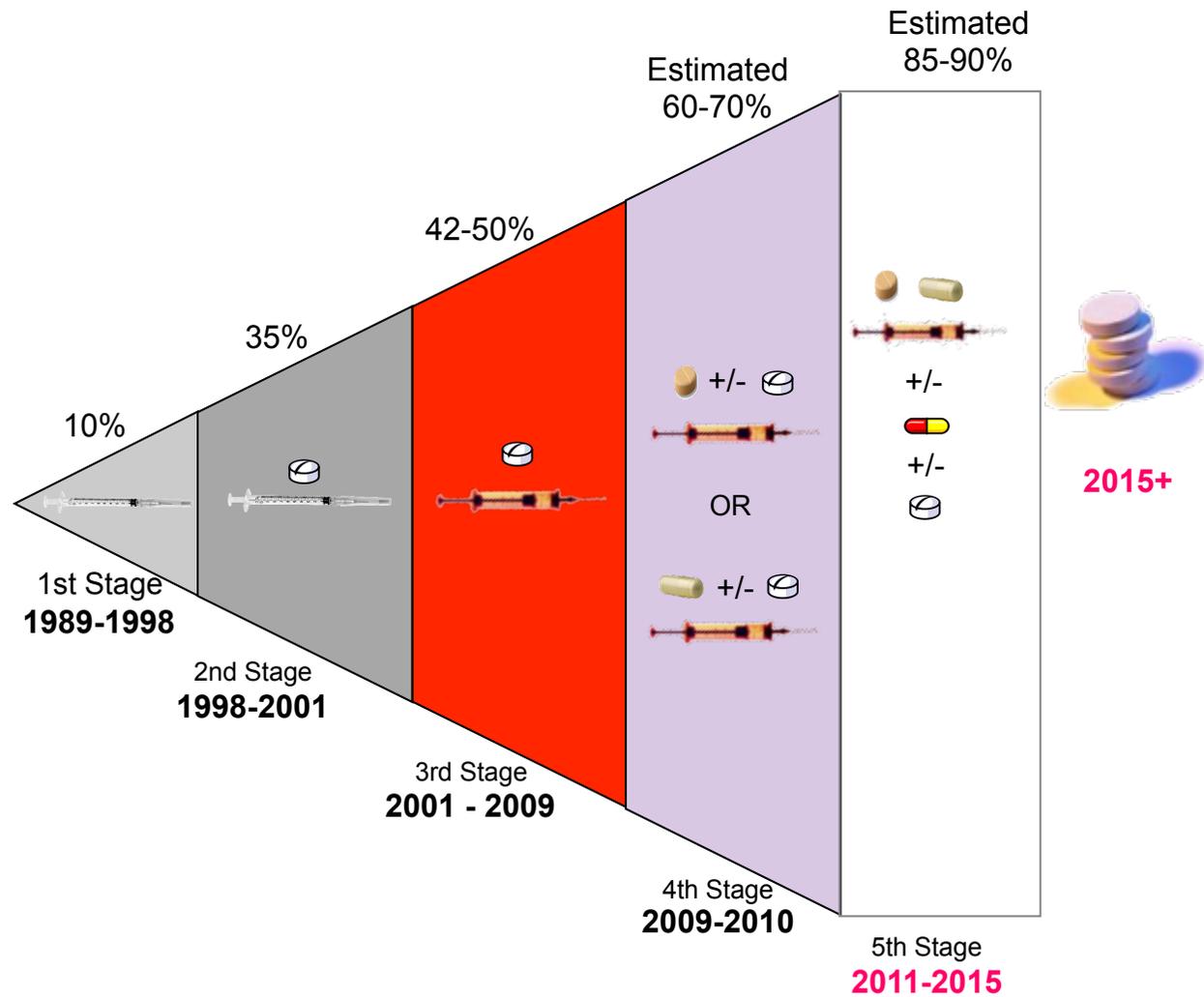
Protease Inhibitor



Other Direct
Antivirals



All Oral Therapy



Traitements actuels

- IFN alpha pégylé
- Ribavirine
- Inhibiteurs de protéase



Peg-Interferon



Ribavirin



Protease Inhibitor

Traitements longs 12 mois, chance de guérison inégales en fonctions des génotypes et...

...Effets secondaires

Table 2. Major Side Effects of Combination Therapy with Interferon- α and Ribavirin

Common side effects usually caused by interferon- α

Fatigue, malaise, myalgias, headache, poor appetite
Depression, irritability, anxiety, emotional lability
Difficulty concentrating, forgetfulness, sleeplessness
Bone marrow suppression, thrombocytopenia, neutropenia

Common side effects usually caused by ribavirin

Hemolysis, hemoglobin decrease of 20 to 40 g/L
Gastrointestinal upset
Nasal congestion, sore throat, cough, dyspnea
Pruritus, skin rash

Uncommon, serious side effects

Bacterial infections
Induction of autoantibodies and autoimmune disease
Severe depression, psychosis, disorientation, suicide
Relapse in alcohol or substance abuse
Seizures
Vision or hearing loss, tinnitus
Acute renal or heart failure
Fetal loss or fetal abnormalities

+ Rash cutané

Figure 1: Localised rash that occurred on Day 4 of treatment with telaprevir plus PEG-IFN plus ribavirin. It resolved with topical corticosteroid cream, and antiviral treatment was continued.



Traitement difficile à supporter pour les patients

Nouveaux traitements VHC nouveaux espoirs...



- Plus efficaces même sur les génotypes dits « difficiles ».
- Mieux tolérés.
- Traitements plus courts (3 à 6 mois).

...mais à quel prix ?

SOFOSBUVIR 60.000 €/3 months (666,66 €/pill)

SIMEPREVIR 35.000 €/3 months (425 €/pill)

DACLATASVIR 35.000 €/3 to 6 months (416 €/pill)

Par arrêté du 18 novembre 2014, le prix de SOVALDI a été fixé à 13 667 euros HT par boîte de 28 comprimés, soit 41 000 euros pour 3 mois de traitement.

"*Il s'agit du prix le plus bas d'Europe*" souligne, dans son communiqué de presse, le ministère de la Santé qui se félicite de l'aboutissement de cette négociation "*permettant de garantir l'accès à des soins de qualité et innovants, au meilleur coût pour la sécurité sociale et les patients*".

Par ailleurs, sur décision de la ministre de la santé Marisol Touraine, le **taux de prise en charge de SOVALDI par l'assurance maladie est de 100 %**.

« Nous assistons à une révolution dans le traitement du virus de l'hépatite C, avec des molécules puissantes, capables de guérir l'infection.

Il n'est pas question que ces traitements, qui peuvent sauver des millions de vie, ne soient pas universellement disponibles à un prix abordable. »

**Pr Françoise BARRÉ-SINOUSSE
Prix Nobel de Médecine, 2008**



Accès des PED aux nouvelles molécules

Topics: Emerging Markets | Sales and Marketing

Gilead to offer cheap Sovaldi to 80 countries

Drugmaker negotiating licensing deals with generics makers

September 5, 2014 | By Carly Helfand

Sovaldi Price Discrepancy Across Four Countries

Country	Cost of Sovaldi for Typical 12 Cycle Course of Treatment (\$)	Cost per Pill (\$)	Percent Difference of Cost, Relative to the U.S. Cost
United States	\$ 84,000.00	\$ 1,000.00	-
<i>United Kingdom</i>	\$ 59,000.00	\$ 590.00	30% Less than U.S. Cost
<i>India</i>	\$ 1,000.00	\$ 10.00	99% Less than U.S. Cost
<i>Egypt</i>	\$ 900.00	\$ 9.00	99% Less than U.S. Cost

Tarifs négociés avec le fabricant pour **91 pays dont le Laos, 99% de réduction** sur le prix du traitement. **Coût pour 3 mois de thérapie ~ 1000 \$.**

Cancers du foie et hépatites chroniques

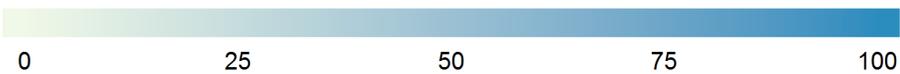
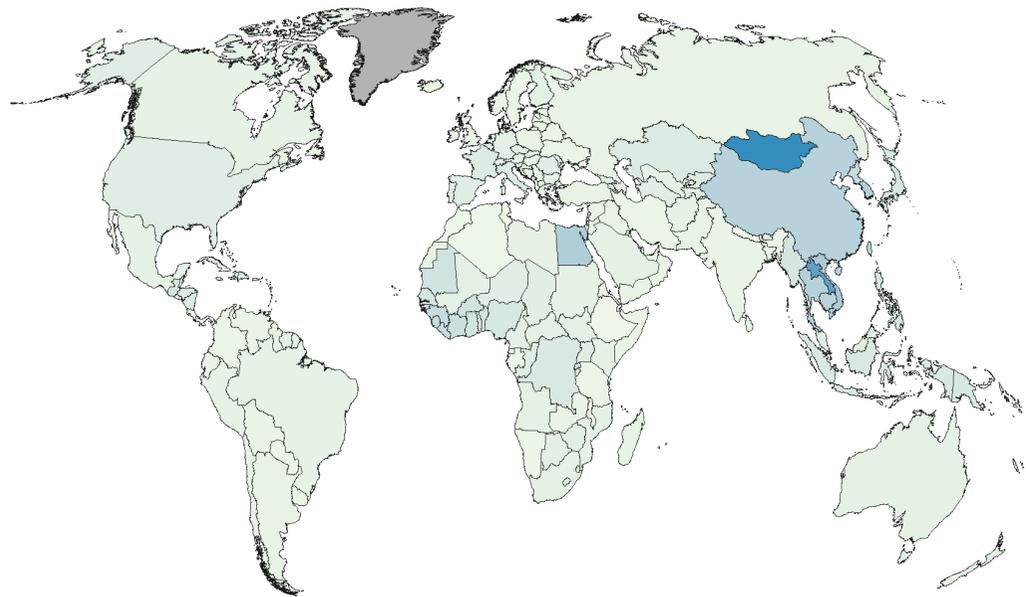
The Short Story

- Estimated 2.7% all deaths due to acute hepatitis B/C, cancer/cirrhosis of liver with increasing trend over time
- Estimated 57% of liver cirrhosis and 78% of primary liver cancer due to hepatitis B or C virus infection
- About 2000 million (2 billion) have been infected with HBV worldwide, > 350 million chronically HBV infected, ~600,000 deaths/yr as a result of HBV infection
- Approximately 130–170 million chronically infected with HCV, > 350,000 deaths/yr as a result of HCV infection

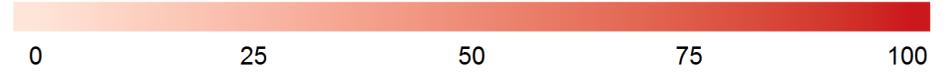
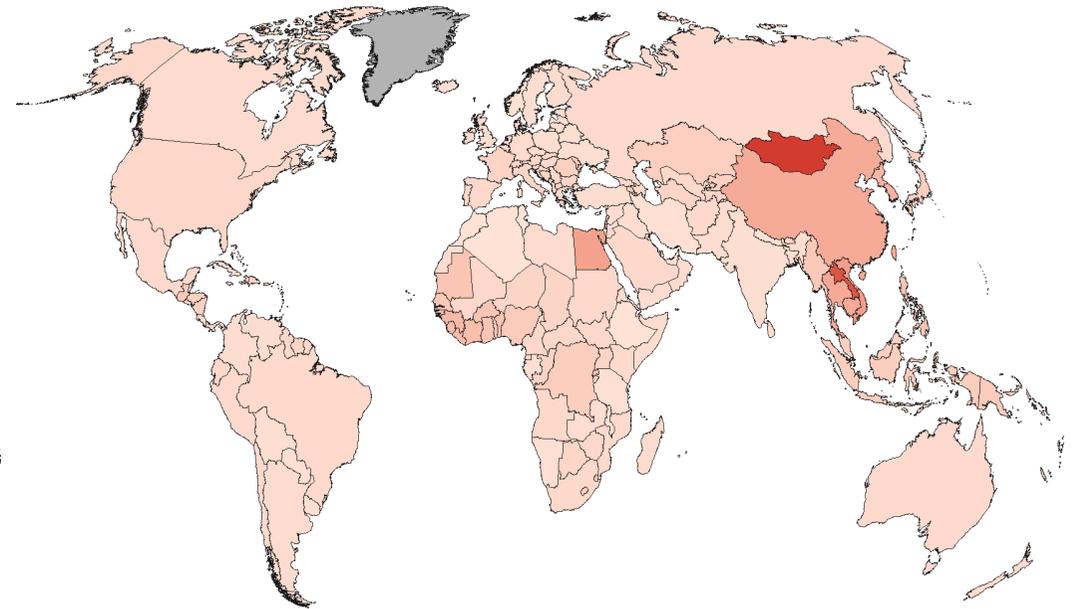
- **78% des cancers du foie dus à une infection par le VHB ou le VHC.**
- **Presque 1 million de décès par an...**

Cancers du foie et hépatites chroniques suite

Survenue des cancers du foie chez les hommes



Mortalité liée aux cancers du foie chez les hommes



GLOBOCAN 2012 (IARC) , Section of Cancer Surveillance (6/2/2015)

Deux pays dans lesquels les situations sont alarmantes : la Mongolie et le Laos...

Bilan et perspectives

Bilan et perspectives VHA et VHE

- Ces deux virus sont responsables de nombreuses infections dans le monde et en particulier dans les « pays du Sud ».
- La **vaccination** vs VHA, l'accès à l'**eau de qualité** et les principes d'**hygiène de base** sont les moyens à mettre en oeuvre pour limiter le nombre d'infections par ces deux virus à transmission fécale/orale.
- La prudence est de mise contre le VHE pour les femmes enceintes en raison du risque d'hépatite fulminante E pour ce groupe.
- Les vaccins anti VHE seront très probablement évalués et recommandés dans les années à venir.



Bilan et perspectives VHB-VHD-VHC

Hepatitis: The Silent Killer

- Les hépatites chroniques représentent un problème de **santé publique mondial** majeur jusque là passé sous silence.
- Depuis peu une prise de conscience se produit.
- Les hépatites chroniques peuvent être **traitées** avec des **chances de succès élevées** grâce aux nouvelles molécules même si dans un premier temps les indications de traitement seront limitées.
- Il y a un moyen de se protéger du VHB et du VHD via la **vaccination** anti VHB.
- Les traitements pour l'hépatite C seront **disponibles** dans les pays en développement à des **tarifs négociés** permettant de **ralentir la progression** de l'épidémie, comme cela a pu être le cas pour le VIH.

Merci pour votre attention