

# LA COINFECTION VIRALE B – C

AZZOUZ M.M.

TUNIS, le 15/12/08

# INTRODUCTION

- Les virus B – C :
  - Transmission parentérale
  - Cause majeure des hépatopathies chroniques
  - Problème de santé publique dans le monde :
    - 350 millions hépatites chroniques B
    - 170 millions hépatites chroniques C

- Coinfection =
  - Transmission parentérale
  - Fréquente dans les zones de haute endémicité et des groupes à haut risque.
- Hétérogénéité clinique : différentes situations  
réplication virale, génotype ?  
profil immunologique  
interaction virale
- Traitement : groupes à traiter  
option.

# EPIDEMIOLOGIE

# Prévalence

- Anti HCV chez les porteurs chroniques B :  
5 – 30 %
- Marqueurs B chez les porteurs chronique C :  
2 – 10 %
- Europe : 0,68 %

Annals of clinical microbiology and antimicrobials 2005 : 4 , 13  
International J of Medical Sciences 2006 : 3 (2à ; 57 – 62  
J.G.E. Hepat 2008 (3) : 512 - 520

# Groupes à risque

- HIV (+) (66 %)

Acla virologica 2000 : 44 ; 23-8

- Toxicomanes (42,5 %)

Eur. J. Epidemiol 1999 : 15 ; 699 – 704

- B Thalassémie (10 %)

Indian J Gastroenterol 2002 : 21 ; 183 – 4

Sililiari mono infection B ou C

- Transplantés (8 %)

Transplantation 2005 : 79

- Hémodialyses (3,7 %)

Indian J Med Microbiol 2005 : 23 ; 41 – 3 ; 1132 – 35

# Groupes à risque

- Groupe HIV (+) : plus fréquente
  - Toxicomane : 84 %
  - Homosexuel : 66 %
  - Hétéro : 20 %

Acla virologica 2000 : 79 ; 1132-6



# Groupes à risque

- Etude multicentrique italienne  
facteurs de risque : - transfusion  
- ages > 42 ans  
- toxicomane  
- sud italien

Gaeta GB J. hepatol. 2003: 39 ; 1036-41

- Taiwan : - transfusion  
- toxicomane  
- iatrogène  
-portage entourage

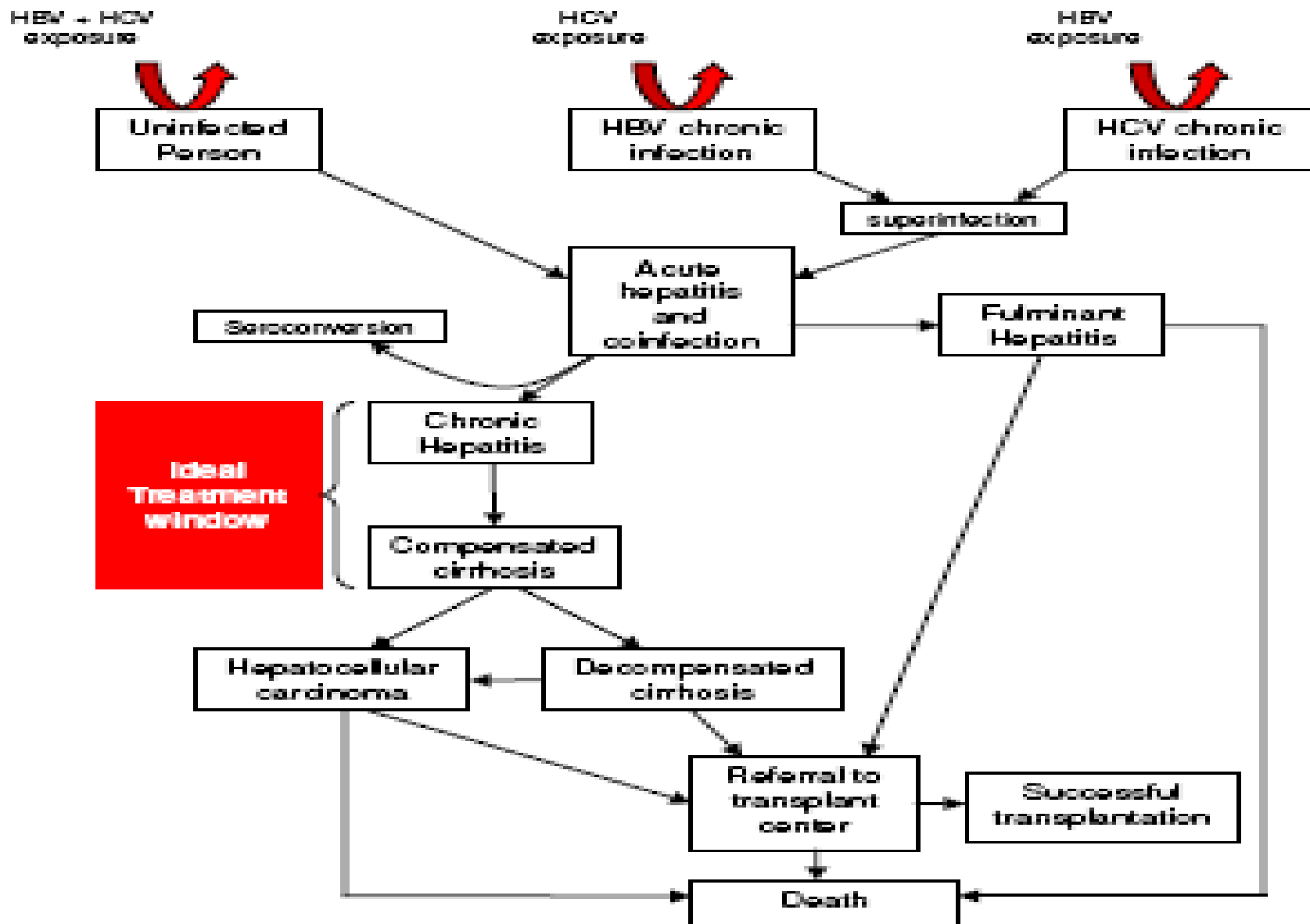
Liaw Y F Gastroenterology 2004 : 126 ; 1024-9

# Groupes à risque

## Situation en Tunisie

- Cirrhoses STGE : B = 45 %  
C = 61 %  
B + C = 4%
- Thèse : Badredine Samira 1997  
100 sidéens B = 7,6 %  
C = 47 %  
B + C = 35 %

# SITUATIONS CLINIQUES ET HISTOIRE NATURELLE



Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2005, 4:13

# Infection aiguë B + C

- quelques publications, séries limités
- Liaw : 1 cas de piqûre accidentelle  
AgHBs retardé 6 semaines  
Dig. Dis Sci 1982 : 27 ; 762-4
- Mimms : 5 cas
  - \* taux < AgHBs (retardé, durée <)  
< transaminases  
/ mono infection B
  - \* 4 infections chroniques  
BMJ 1993 : 307 ; 1095 – 7
- Sagnelli : 3 cas : chronicité HCV = 3/3  
forme sévère = 0/3  
Hépatology 2002 : 36 ; 1285 -91

# Infection aigue B + C

## - Chu-liaw

- \* transaminases ↗ biphasique
- \* fulminante +
- \* chronique +

Clin-Infect Dis 1995 : 20 ; 703-5

## - Alberti : 30 patients

- \* transaminases > biphasique
- \* chronicité =

J. Hepatology 1995 : 22 ; 38 -41

# Infection aigue B + C

- 2 études Taiwanaises :
  - ↗ formes fulminantes

Wu – Gastroenterology 1994 : 19 ; 836-40

Cha GE 1994 : 107 ; 189-95

# Infection aiguë B + C

- Suppression de l'activité HBV par HCV
- Progression = HCV
- Sévérité  $\pm$



# HEPATITE CHRONIQUE B SURINFECTION HVC

- Mohamed A :  
+ décompensation  
child C : 36,8 % vs 0 %       $p < 0,01$   
Hépto gastroentérology 1997 : 44 ; 1404-6
- Chen X  
antiHCV : ↗ avec sévérité de l'hépatopathie  
Z HOUGUA 1999 : 20 ; 141-3
- Liaw  
suivi long court  
cirrhose = 48 %      10 ans  
CHC      = 32 %      20 ans  
GE 2004 : 126 ; 1024-9

# HEPATITE CHRONIQUE B SURINFECTION HVC

- Zarski

Histologie + sévère /monoinfection C:

Cirrhose, Knodell

piece-meal necrosis, fibrose

J Hepatol 1998 : 28 ; 27-33

- Sagnelli : 65 patients B + C, 90 B, 98 C

Hépatite modérée à sévère ou cirrhose:

62,9 % vs 46,7 % HVB

40,8 % HVC

Hepatology 2000 : 32 ; 1106-10

# HEPATITE CHRONIQUE B SURINFECTION HVC

- ↗ sévérité hépatopathie
- Suppression réplication B  
portage B = 0
- HVC prend la place HVB
- Mortalité 10 %

J. Gastroenterol 2002 : 37 (suppl 13) ; 65-8

# HEPATITE CHRONIQUE C SURINFECTION HVB

- Moins fréquente
- Liaw 2 cas : 1 f. fulminante  
1 séroconversion HBs  
antiHCV <0  
GE 2000 : 95 ; 2978-80
- Wietzke: f. fulminante  
suppression infection HCV  
Liver 1999 : 19 ; 348-53
- Sagnelli: f. fulminante : 29 % vs 0 % (1/6 décès)  
 $p < 0,05$   
Hépatology 2002 : 36 ; 1285-91

# HEPATITE CHRONIQUE C B OCCULTE

- Cacciola :
  - 50 % HCV (+)
  - Cirrhose 33 % (21/66) HCV – B occulte  
vs 20 % (26/134) HCV  
P = 0,04

NEJM 1999 : 341 ; 22-6

- Sagnelli : 71 patients HVC + AgHBe (+):  
40,8 % DNA (+)

Hepatology 2000 : 32 ; 1106-10

# HEPATITE CHRONIQUE C B OCCULTE

- 206 HVC+, 202 contrôles
- AgHBs+ 5% 9%
- AntiHBc+ 20% 9%

H Triki, In press

# HEPATITE CHRONIQUE C B OCCULTE

- B occulte aggrave l'hépatopathie (cirrhose, CHC)
- HCV + Ac antiHBe(+) = HVC + B occulte

# CAS PARTICULIERS

## Triple infection B – D - C

- PONTISSO

	B + C + D	B + C
Nbre	10	25
RNA +	1	24
GE 1993 : 105 ; 1529-33		



# CAS PARTICULIERS

## Triple infection B – D - C

- EYSTER  
Hémophile, HIV +

	B + D	B
RNA HCV	1/5	3/3
Million gen Eq/ml	0,35	> 15

Dig Ris Sc 1995 : 40 ; 1583-8

# CAS PARTICULIERS

## Triple infection B – D - C

- TANIGUCHI

13 TH coinfection B + C

	D +	D -
N bre	8	5
RNA	8	0
ALAT >	7 (80 %)	1 (20 %)
PBH	H.Chro C 5/5 CHC 3/5	Cirrhose Fibrose
Liver transplantation 2000 : 6(1) ; 92 - 96		

# CAS PARTICULIERS

## I. R. Terminale

- MOULINHO

IRT	B	B + C	P
100	45	55	
Durée/an	5	8	0,01
Hémodialyse/ an	5	7	0,01
Transa ↗	11	20	99
<b>PBH :</b>			
fibrose	45	60	46
he interface	73	71	99

Transplantation Proceedings 2005 : 37 ; 2080-2

# CAS PARTICULIERS

## I. R. Terminale

- HCV inhibe réplication B
- HCV – agressive

Hépatology 2002 : 36 ; 56 A

# CAS PARTICULIERS

## H. Fulminante

- Chu

H.aigue C : 11 HF

B occulte 23 % vs 2,9 %

GE 1994 : 107 ; 189-95

- Feray

40 patients HF : 5 (12,5 %) coinfection B +C

3 (7,5 %) surinfection C

GE 1993 : 104 ; 549-55

# INTERACTION VIRALE

- Suppression réplique HVB par le VHC  
Élimine VHB  
Prend la place VHB

J GE 2002 : 37(13) ; 65-8

Chimpanzees

An JGE 2000 : 95 ; 3529-36

DNA virale <

Taux <

Hépatology 2000 : 32 ; 1106-10

- 41 H chronique B avec ALAT persiste > après disparition de l'AgHBs

26 antiHCV +

DNA=0

RNA + 23/26

PBH 6/23 RNA +

H chro C

RNA + DNA-

GE 1994 : 106 ; 1048-53



- Chif : HCV core protéine réprime HVB
  - ↳ 2 – 4 fois mRNA HVB
  - ↳ 20 fois sécrétion particule

J. Virol 1993 : 67 ; 5823-32

- Shuttler
  - \* transrepression
    - HBV enhancer 1 (11 fois)
    - 2 (3,4 fois)

\* génotype 1 > 3a – 1a

J. Hepatol 2002 : 37 ; 855-62

## Inhibition HCV par HVB

- Zarski RNA - si DNA +

J. Hepatol 1998 : 28 ; 27-33

- Sagnelli

	<b>antiHCV + AgHBS 69</b>	<b>AntiHCV+ 130</b>
<b>RNA +</b>	<b>65,2 %</b>	<b>90,7 %</b>
	<b>P &lt; 0,001</b>	

# Coinfection B +C et CHC

- Mohamed

	<b>CHC</b>
<b>B + C</b>	<b>63 %</b>
<b>C</b>	<b>15 %</b>

Hepatogastroenterology 1997 : 44 ; 404-6

- Benvegnu : 290 cirrhoses, suivi 8 – 96 mois

	<b>CHC</b>
<b>B + C</b>	<b>40 %</b>
<b>C</b>	<b>12,2 %</b>
<b>B</b>	<b>19,6 %</b>

Cancer 1994 : 74 ; 2442-8

- Risque relatif: 83 fois B + C / non infecté

GE 1997 : 112 ; 184-7

## Métaanalyse: 32 études cas-témoins

	nombre	OR (B+)	OR (C+)	OR (B+C)
total	32	20.4	23.6	135
HCV test				
1 <sup>ère</sup> gén	11	14.7	34.5	103
2 <sup>ème</sup> gén	21	22.5	17.3	165
Endémicité				
forte	14	20.8	11.5	191
faible	4	18.8	31.2	75.6

Int j cancer 1998, 75,347-354

- **Chiaramonte**

259 cirrhoses, suivi 64,5 mois  
incidence /100 personnes/année

B + C                    6,4 %

B                         2,0 %

C                         3,7 %

incidence cumulative 10 ans

B + C                    45 %

B                         16 %

C                         28 %

Cancer 1999 : 85 ; 2132 - 7

OR	Qidong Chine	Gambie
B + C	6,5	35,3
B	3,1	16,7
C	3,8	16,7

Zhonghna 1994 : 15 ; 131-4

Hepatology 2004 : 31 ; 24-9



# 164 CHC, 250 contrôles

Facteurs de risque CHC	OR ajusté	p	95% IC
DNID	5.936	0.004	1.78-19.73
B+	10.693	<0.001	3.95-28.88
C+	33.340	<0.001	14.10-78.83
B+C	84.780	<0.001	432-366.97

○ Bahri In press

- VHB + VHC = CHC?

Cramp Gut 1999 : 45 ; 168

- OR additive non multiplicative
- Dépistage + rapproche

# Yasushi

367	CHC	- C	83 %
		- B	10 %
		- B + C	2 %
		- non B non C	5 %
549	H. Chroniques	B + C	1 %
119	cirrhoses	B+C	1%

cancer 1997 : 80(11) ; 2060-7

# TRAITEMENT

- Profil virologique complet → « vers dominant »
- Exacerbation hépatopathie après initiation du traitement (perte de la suppression du virus dominant)
- Critères d'inclusion = guidelines  
traitement standard monoinfection B, C  
C : dominant : PEG IFN +Riba  
B : PEGIFN, antiviraux
- Transplantation : H fulminante  
cirrhose, CHC

Author	Patients	#	Treatment x Duration	HCV SVR	HBV DNA (-)	HBsAg loss	HBeAg loss	SBR
<b>Interferon Trials</b>								
Geheot	AntiHCV + HCV RNA+HBsAg+HBV DNA	16	IFN $\alpha$ 3 MU TIW x 6 mo	N/A	N/A	12,5 %	N/A	19 %
Weltman	AntiHCV+HBsAg+	8	IFN $\alpha$ 3 MU TIW x 6 mo	N/A	N/A	12,5 %	N/A	12,5 %
Guptan	AntiHCV+ HCV RNA+HBsAg+HBV DNA+	7	IFN $\alpha$ 6 MU TIW x 6 mo	29 %	86 %	28,6 %	100 %	0 %
Villa	AntiHCV+ HCV RNA+ HBsAg+	30	IFN $\alpha$ 9 MU TIW x 6 o or 6 MU TIW x 6 mo	16,7 % (31%)	66,7 % (100%)	3 %	N/A	20 % (37,5 %)
Utili	AntiHCV+ HBeAg $\pm$ HCV RNA $\pm$	16	IFN $\alpha$ 5 MU TIW x 12 mo	43,8 %	N/A	N/A	15,4 %	50 %
Zignego	AntiHCV+HBV DNA+ HBsAg -	14	IFN $\alpha$ 3MU TIW x 12 mo	0 %	0 %	N/A	N/A	0 %
Liaw	AntiHCV+HBV DNA+ HBeAg+	15	IFN $\alpha$ 9 MU TIW x 14 wk or 4-6 MU TIW x 12wk	0 %	6,7 %	6,7 %	6,7 %	6,7 %

Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2005, 4 : 13

Author	Patients	#	Treatment x Duration	HCV SVR	HBV DNA(-)	HBS Agloss	HBeAg loss	SBR
<b>Interferon plus ribavirin trials</b>								
Liu	AntiHCV+ HCV RNA+ HBsAg+	21	IFN $\alpha$ 6 MU TIW x 3 mo + 3 MU TIW x 3 mo+ribavirin x 6 o	43 %	35 %	0 %	100 %	43 %
Hung	AntiHCV+ HCV RNA + HBsAg+	36	IFN $\alpha$ 3-5 MU TIW + ribavirin x 6 mo	69 %	11 %	0 %	0 %	56 %
Chuang	AntiHCV + HCV RNA + HBsAg+	42	IFN $\alpha$ 6 MU TIW + ribavirin x 6 mo	69 %	31,3 %	14,3 %	50 %	54,8 %

Génotype 1  
(n=207)

Génotype 2 ou 3  
(n=114)

	Monoinfection HVC (n=110)	Coinfection B-C (n=97)	Monoinfection HVC (n=50)	Coinfection B-C (n=64)
Hommes%	60	65	46	66
Age moyen	48	51	51	51
ARN moyenne initiale (cp/ml)	6.510 <sup>6</sup>	5.8610 <sup>6</sup>	3.9810 <sup>5</sup>	1.2110 <sup>6</sup>
ADN moyenne initiale (UI/ml)		<10 <sup>3</sup>		<10 <sup>3</sup>
Tx ALAT moyen	101	84	87	93
SVR HVC (%)	77	73	88	86
SBR (%)	70	62	78	67

Hepatology 2007; 56 :341A



Author	Patients	#	Treatment x Duration	HCV SVR	HBV DNA(-)	HBS Agloss	HBeAg loss	SBR
<b>Interferon plus lamivudine trials</b>								
Marrone	HBeAg+ HBV DNA+ HCV RNA+	8	IFN 5 MU TIW x 12 mo + lamivudine x 18 mo	50 %	37,5 %	0 %	37,5 %	50 %

Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2005, 4 : 13

# Options thérapeutiques

Profil immunologique	DNA HBV	AgHBs	AgHBe	RNA HCV	antiHCV	Traitement possible
HBV /HCV actives	+	+/-	+/-	+	+	IFN IFN + Ribavirine IFN + Lamivudine
HCV active chez un porteur HBV	-	+	-	+	+	IFN IFN + Ribavirine
HBV active chez un porteur HCV	+	-	-	+	+	IFN IFN + Lamivudine
HBV occulte	+	-	-	+/-	+	IFN IFN + Lamivudine

Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2005, 4 : 13

# TRIPLE INFECTION B – C - D

- Weltman  
7 patients IFN  
1 SBR

J. Virol. Hepatol 1995 : 2 ; 39 – 46

# TRIPLE INFECTION B + C + VIH

- Scénario complexe

Extrapolation à la mono-infection

HCV – HIV

INF

SVR = 17%

INF + Riba

SVR = 25%

HBV – HIV

Lamivudine

adéfovir

Tenofovir

emtricitabine

# CONCLUSION

- Coinfection B – C : fréquente zone haute endémicité et chez sujet à haut risque de transmission parentérale
- Groupes hétérogènes
- Coinfection : lésion nécroticoinflammatoires, cirrhose, CHC: plus fréquents
- Virus dominant avant l'initiation traitement
- Mécanisme inhibition mutuelle C-B, B-C

# REVIEWS

- Annals of clinical microbiology and antimicrobials 2005 : 4 , 13
- International J of Medical Sciences 2006 : 3 (2) ; 57 – 62
- J.G.E. Hepat 2008 (3) : 512 - 520