



REMISSION D'HEPATITE B APRES TRAITEMENT DE L'HEPATITE C CHEZ UNE PATIENTE NOIRE AFRICAINE CO-INFECTEE PAR LES DEUX VIRUS.

Kpossou AR¹, Diallo K², Sokpon CNM¹, Dabo CAT³, Wouadjè C⁴, Vignon RK¹, Séhonou J¹, Kodjoh N⁵.

1- Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou, Bénin ;

2- Service Médecine Interne, Hôpital National Donka (HND) de Conakry, Guinée ;

3- Service de Médecine Interne, Hôpital Nianankoro Fomba, Ségou, Mali ;

4- Medicentre, Tavannes, Suisse ;

5- Programme national de lutte contre l'hépatite, Cotonou, Bénin.

Auteur correspondant : Dr Aboudou Raïmi KPOSSOU, E-mail : kpossou.raimi@yahoo.fr. 02 BP 2784 Cotonou.
Tél : 0022966181939.

RESUME

Dans la co-infection hépatite virale B (HVB)-hépatite virale C (HVC), le traitement de l'hépatite C occasionne une réactivation virale B lorsque l'hépatite B n'est pas traitée. Nous rapportons un cas de co-infection HVB-HVC où le traitement d'HVC avait permis la mise en rémission de l'HVB. Il s'agissait d'une patiente de 54 ans, co-infectée HVB-HVC et qui présentait une cytolyse et une fibrose F3. La charge virale C étant nettement élevée et celle B faible (< 2000 UI/ml), nous avons opté pour traiter en premier l'hépatite C par des antiviraux d'action directe pendant 12 semaines. Ce traitement avait permis de rendre indétectable les charges virales B et C et de normaliser les aminotransférases. Il ressort de cette observation que, dans des cas sélectionnés (à faible charge virale B), le traitement de l'hépatite C peut permettre une rémission de l'hépatite B chez des sujets co-infectés HVB-HVC.

Mots clés : Co-infection virus de l'hépatite B-virus de l'hépatite C ; antiviraux d'action directe, rémission d'hépatite B.

ABSTRACT

Hepatitis B remission after hepatitis C treatment in a black African patient co-infected with both viruses.

In viral hepatitis B (HVB) - viral hepatitis C (HCV) co-infection, treatment of hepatitis C results in viral reactivation B when hepatitis B is untreated. We report here a case of HVB-HVC co-infection where treatment of HVB-HVC resulted in remission of HVB. This was a 54-year-old hypertensive and diabetic patient co-infected with HVB-HVC with cytolysis and F3 fibrosis. The viral load C was significantly high and the viral load B was low (<2000 IU/ml), so we opted to first treat the hepatitis C with direct acting antivirals for 12 weeks. This treatment made it possible to make the viral loads B and C undetectable and to normalize the aminotransferases.

This observation shows that, in selected cases (low viral load B), treatment of hepatitis C may lead to remission of hepatitis B in subjects co-infected with HVB-HVC.

Keywords: Co-infection hepatitis B virus-hepatitis C virus ; direct acting antivirals, remission of hepatitis B.

INTRODUCTION

Les virus d'hépatite B (VHB) et C (VHC) sont les principales causes d'hépatopathie chronique dans le monde [1]. Ils sont l'une des premières causes de mortalité par maladie infectieuse, essentiellement du fait de leurs complications que sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Le risque de complication est majoré en cas de co-infection virale B, C, ou avec le virus de l'hépatite D (VHD) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Dans la majorité des cas, l'hépatite virale B (HVB) évolue favorablement, laissant simplement une trace sérologique (anticorps anti-HBc totaux) ; tandis que l'hépatite C aiguë passe généralement inaperçue et évolue vers la chronicité dans 50-80 % des cas [2].

La prévalence de la co-infection virale B et C varie en fonction de la région et des populations étudiées. Elle reste élevée en zone d'endémie virale B ou C entre 0,7 et 16 % [2, 3], surtout chez les personnes à risque (usagers de drogues intraveineuses, patients hémodialysés, transplantés d'organe, personnes vivant avec le VIH) [3]. Cette prévalence estimée à 0,2% au Bénin, reste cependant sous-estimée en raison notamment des formes d'hépatite occulte [4]. Les deux virus peuvent se répliquer indépendamment chez certains patients, provoquant des fluctuations du taux sérique de l'un sans rapport avec la virémie de l'autre [2, 3, 5, 6]. Selon l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [7], en cas de co-infection virale B et C, le virus prioritaire à prendre en charge est d'abord l'hépatite C dont le traitement s'est nettement amélioré depuis l'avènement en 2015 des antiviraux à action

directe (AAD). Ceux-ci ont une bonne efficacité (> 95%) et une bonne tolérance clinique, entraînant ainsi une importante réduction du risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) et une amélioration de la qualité de vie des patients [8]. Plusieurs études avaient rapporté une réactivation virale B sous traitement d'hépatite C chez des patients co-infectés VHB-VHC, que ce soit avec l'interféron pegylé ou les AAD [2, 3, 9–12]. Cette réactivation est définie par la réapparition de l'ADN du VHB (plus de deux log ou 1000 copies/mL ou 2000 UI/mL) et/ou une poussée des aminotransférases sériques pendant ou à la fin du traitement [7]. Notons aussi qu'une suppression de la réplication du VHB avait été observée chez certains patients atteints d'une co-infection VHB-VHC ; de même qu'une inhibition de la réplication du VHC [5].

Notre travail avait pour objectif de rapporter un cas clinique d'une rémission virale B après le traitement du VHC chez une patiente noire africaine co-infectée VHB-VHC.

OBSERVATION

Il s'agissait d'une patiente de 54 ans, sans enfant, admise pour la prise en charge d'une co-infection par les virus de l'hépatite B et C. L'infection au VHC avait été découverte six mois plus tôt au décours d'un bilan d'asthénie. Elle avait pour antécédents une hépatite virale B découverte en 2003 non suivie, une hypertension artérielle connue depuis 2012 et traitée par Amlodipine, un diabète de type 2 découvert en 2015 et traité par Glimépiride. Elle avait été opérée d'une tumeur bénigne du sein gauche en 1990. Aucun facteur de risque de transmission d'hépatite virale n'avait été retrouvé à l'interrogatoire. A l'examen physique, l'état général était conservé (indice de performans status à 0 selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)) ; il y avait un surpoids (Indice de masse corporelle à 29 Kg/m²) et un bon état hémodynamique. Il n'y avait aucune anomalie à l'examen hépatodigestif. L'examen des autres appareils était sans particularité en dehors de lésions squameuses et hyperpigmentées des deux pieds en rapport avec un lichen verruqueux suivi en dermatologie.

A la biologie, on notait une cytolysé (Aspartate aminotransférase (ASAT) à 142 UI, Alanine aminotransférase (ALAT) à 117 UI), sans cholestase ni insuffisance hépatocellulaire. L'anticorps anti-VHC et l'Antigène HBs étaient positifs. Les sérologies du VIH et du virus de l'hépatite D (VHD) étaient négatives. L'antigène HBe était négatif et l'Anticorps anti-HBe positif.

La charge virale du VHB était à 54 UI/mL (1,73 log), celle du VHC à 502.182 UI/mL (5,7 log) et le génotype du VHC était 1a. L'alphafoetoprotéine (AFP) était élevée à 505,92 ng/mL. On notait une fibrose et une activité sévères d'après l'évaluation par des marqueurs non invasifs (Fibrotest à F3 et Actitest à A3). Sur le plan métabolique, la glycémie était à 2,76 g/l, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 9,5%, sans dyslipidémie. Le bilan rénal et le dosage de la thyroïdostimuline (TSH) étaient normaux. L'échographie abdominale et le scanner abdominal montraient une hépatomégalie homogène stéatosique (flèche hépatique à 179 mm en avant du rein), sans lésion focale ; ni de signe d'hypertension portale.

Le diagnostic retenu était une hépatite virale C chronique active de génotype 1a associée à une co-infection par le virus de l'hépatite B.

Un traitement de l'hépatite C par les AAD associant Sofosbuvir 400 mg/ Lédipasvir 90 mg avait été administré pendant 12 semaines (de mars à juin 2016). La tolérance clinico-biologique était bonne et il y avait une réponse virologique soutenue (ARN du VHC indétectable) à 12 semaines et 48 semaines après la fin du traitement. On notait une régression de l'asthénie et une reprise de poids, une stabilité des lésions du lichen plan et une rémission durable de l'hépatite B (Ag HBs positif, ADN viral B indétectable et transaminases normales 12 semaines et 4 ans après la fin du traitement). Avec un recul de 4 ans, aucun signe de dégénérescence maligne n'a été constaté (AFP et l'échographie abdominale normales aux contrôles successifs).

DISCUSSION

Les profils virologiques chez les patients atteints de co-infection VHB/VHC sont divergents et varient dans le temps ; ils se répliquent dans la même cellule sans preuve d'interférence directe in vitro, ce qui implique que des mécanismes indirects médiés par les réponses immunitaires de l'hôte pourraient être responsables de la dominance de l'un des deux virus [2]. En effet, il existe quatre profils sérologiques dans les co-infections VHB/VHC : codominant (ADN VHB > 2000 UI/ml, ARN VHC > 600 UI/ml), dominant VHB (Ag HBs positif, ADN VHB > 2000UI/ml, ARN < 600 UI/ml) ou VHC (ARN VHC > 600 UI et ADN < 2000 UI/ml) et aucun des virus n'est répliatif. Cependant, les données sont contradictoires sur l'inhibition ou la suppression de l'un des virus sur l'autre, la plupart des séries rapportaient une inhibition

du VHB par le VHC, exprimant ainsi le caractère dominant du VHC [13, 14]. Notre patiente avait un profil de VHC dominant (Ag HBe négatif, ADN VHB < 2000 UI/ml et ARN VHC > 600 UI/ml), correspondant à la majorité de la co-infection virale B et C de la littérature [5, 9, 13, 14]. En accord avec les recommandations des sociétés savantes européennes et américaines des maladies du foie (European Association for the Study of the Liver (EASL)/AASLD), le traitement du VHC de génotype 1 comporte un inhibiteur nucléotidique de la NS5B (Sofosbuvir 400 mg) et un inhibiteur de la NS5A (lédipasvir 90 mg ou daclatasvir 60 mg ou velpatasvir 100 mg) pendant douze semaines [7, 10]. Notre patiente avait été traitée par Sofosbuvir/Lédipasvir pendant 12 semaines et avait présenté une rémission de l'HVB à la fin du traitement. Ce schéma s'accompagne très souvent de réactivation virale B dans les co-infections VHB-VHC, plus marquée chez les patients traités par Interféron pegylée que par les AAD (49% versus 8%) [15]. Dans l'étude de Gane et al [16] en Nouvelle Zélande, huit patients co-infectés VHB/VHC, de génotype 1, traités par Sofosbuvir/Lédipasvir avaient une réponse virologique soutenue (RVS) de 100% avec une réactivation virale B dans 88 % ; de même que Liu et al [10] en Chine avec 63% de réactivation VHB (70/111 patients). Les facteurs de réactivation du virus B retrouvés étaient : le faible titrage de l'antigénémie (dosage quantitatif de l'AgHBs) et les niveaux élevés de l'ALAT.

La rémission de l'infection occulte ou active B chez les co-infectés par le VHC après un traitement antiviral direct comme ce fut observé chez notre patiente est rare [17]. Des mécanismes moléculaires indirects sont à l'origine de cette interaction virale dans la co-infection. La réactivation du VHB est le résultat d'une diminution de la réponse hépatique à l'interféron (IFN) après l'élimination du VHC et inversement sur la suppression du VHB. Celle-ci a été atténuée par le blocage de l'IFN et d'autres produits géniques stimulés par l'IFN endogène, notamment la protéine induite par l'interféron γ (IP 10), ou la chimiokine 10 du motif C-X-C (CXCL 10), le ligand 5 de la chimiokine et les alanines aminotransférases. Des niveaux élevés d'IP 10 peuvent être un facteur contribuant à expliquer l'effet suppressif du VHC sur l'Ag HBs et le caractère dominant du VHC. Wiegand et al [14] dans leur étude avaient trouvé une corrélation positive entre l'IP 10/CXCL 10 et l'ARN du VHC chez les patients co-infectés par le VHB/VHC et une inhibition plus marquée de la transcriptase inverse du VHB par le traitement par interféron que les

analogues nucléosidiques. Ceci suggérerait l'absence de la perte de l'AgHBs par le taux élevé de l'IP 10 (> 350pg/mL).

Les AAD contribueraient également à la modification de l'environnement immunologique avec une forte diminution des voies de signalisation de l'interféron et des cytokines pro-inflammatoires (TNF α et l'IP 10/CXCL 10), ce qui expliquerait leur rôle sur la réplication du VHB, la disparition de la protéine du core du VHC et qui inhiberait directement la réplication du VHB et la réduction de l'activation des lymphocytes NK. Cheng et al [18] avaient démontré que la réponse induite par le VHC était le principal médiateur de la suppression du VHB et que l'éradication du VHC par les AAD entraînerait une réduction de l'activité de l'IFN marquée par IP 10/CXCL 10 circulante ainsi que l'ALAT chez les co-infectés VHB-VHC. Il n'y avait pas de données sur le dosage quantitatif de l'Ag HBs et l'IP 10/CXCL 10 pour notre patiente. Ceci aurait permis d'expliquer la rémission de son hépatite B.

Cette observation fournit des preuves indirectes pour soutenir le concept selon lequel la surinfection par le VHC exercerait une interférence virale qui pourrait induire la rémission d'une infection virale B. Par conséquent, l'étude des biomarqueurs viraux et de l'hôte pourrait permettre de mieux comprendre l'interaction entre le VHC et le VHB, afin de faire une meilleure sélection sur la priorité du virus à traiter.

Notons enfin que les recommandations internationales sur la co-infection VHB-VHC diffèrent selon les sociétés savantes. Ainsi, l'EASL recommande : - les patients atteints d'une co-infection VHB-VHC doivent être traités selon les mêmes schémas thérapeutiques du VHC et du VHB, en suivant les mêmes règles que pour les mono-infectés B ou C ; - pour les patients co-infectés avec une hépatite B active ou occulte, de débiter le traitement antiviral B (analogues nucléosidique ou nucléotidique) avant le traitement par les antiviraux à action directe, jusqu'à 12 semaines à la fin des AAD et de surveiller l'activité du VHB (transaminases, ADN VHB).

Contrairement à l'EASL, l'AASLD recommande les options suivantes : -les patients répondant aux critères de traitement d'une infection active par le VHB doivent commencer le traitement par analogue nucléotidique avant ou au même moment que le traitement par AAD ; - les patients dont les taux d'ADN du VHB sont

faibles ou indétectables doivent être surveillés à intervalles réguliers (toutes les 4 semaines) pour détecter une réactivation du VHB (transaminases, ADN du VHB) et les patients dont les taux d'ADN du VHB répondent aux critères de traitement doivent commencer un traitement contre le VHB (ALAT > N, ADN >2000 UI/ml et/ou fibrose ≥ F2, cirrhose compensée quel qu'en soit le taux de la charge virale et des aminotransférases).

CONCLUSION

Dans des cas particuliers (à faible charge virale B), le traitement de l'hépatite C peut permettre une rémission de l'hépatite B chez des sujets co-infectés HVB-HVC. Des études incluant un grand nombre de patients co-infectés permettraient de définir davantage la stratégie thérapeutique à adopter en cas de co-infection HVB-HVC dans des pays à ressources limitées comme le Bénin.

REFERNCES

- 1- World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017. 83 p. Consulté le 24/10/2020. En ligne : <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- 2- Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):296–305.
- 3- Konstantinou D, Deutsch M. The Spectrum of HBVHCV coinfection epidemiology. *Annals of Gastroenterology*. 2015 ;28 :221-228.
- 4- Kpoussou AR, Séhonou J, Wanvoegbe FA, et al. Hépatite virale B et C : aspects épidémiologiques et cliniques au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. *Médecine d'Afrique Noire*. 2019 ; 66(1):5-12.
- 5- Yu G, Chi X, Wu R, et al. Replication Inhibition of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Co-Infected Patients in Chinese Population. *PLOS ONE* 2015;10:e0139015. Consulté le 24/10/2020. En ligne : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139015>.
- 6- Shih YF, Liu CJ. Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. *Viruses*. 2020 ;12:741. Consulté le 24/10/2020. En ligne : <https://doi.org/10.3390/v12070741>.
- 7- AASLD. Recommendations for testing, Managing and treating Hepatitis C. September 2016. Consulté le 24/10/2020. En ligne : <http://www.hcvguidelines.org>.
- 8- EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66 :153–94. En ligne : <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
- 9- Holmes JA., Yu ML, Chung RT. Hepatitis B reactivation during or after direct acting antiviral therapy – implication for susceptible individuals. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(6) : 651–672.
- 10- Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC et al. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment of.pdf n.d. *Gastroenterology*. 2018 ;154 : 989–997.
- 11- Pariente A. Réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B par le traitement de l'hépatite C avec les nouveaux antiviraux directs. *Hepato-Gastro*. 2018 ; 25 : 95-97.
- 12- Loggi E, Gittoa S, Galli S, et al. Hepatitis B virus reactivation among hepatitis C patients treated with directacting antiviral therapies in routine clinical practice. *Journal of Clinical Virology*. 2017 ; 93 :66–70.
- 13- Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal Evaluation Reveals a Complex Spectrum of Virological Profiles in Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus–Coinfected Patients. *Hepatology*. 2006 ; 43 (1) :100-107.
- 14- Wiegand SB, Jaroszewicz J, Potthoff A, et al. Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon-γ-induced protein 10 levels in HBV/HCV coinfecting patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 ; 21 (7) :710.e1-710.e9.
- 15- Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B Reactivation in Hepatitis B and C Coinfected Patients Treated With Antiviral Agents : A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2017 ; 66 (1) :13-26.
- 16- Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Brainard D, McHutchison JG. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV-infection in patients coinfecting with HBV. *Antivir Ther*. 2016;21:605–609.
- 17- Sato K, Kobayashi T, Yamazaki Y, et al. Spontaneous remission of hepatitis B virus reactivation during acting antiviral agent based therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology Research*. 2017 ;47 (12):1346-1353.
- 18- Cheng X, Uchida T, Xia Y, et al. Diminished hepatic IFN response following HCV clearance triggers HBV reactivation in coinfection. *J Clin Invest*. 2020 ;130(6):3205–3220.