

UE90 - DBT2
Virologie - Pharmacie clinique

Hépatites virales



dorine.bonte@universite-paris-saclay.fr
aurelie.barrail-tran@universite-paris-saclay.fr

25 avril 2024

Cas n°1

Monsieur R., professeur de français, est revenu d'un séjour de 3 ans à Douala au Cameroun il y a 10 jours. Il est enchanté de son séjour et des enfants qu'il a pu rencontrer sur place et aider dans différents villages. Depuis une semaine, il se sent anormalement fatigué. Sa fatigue est accompagnée de nausées et de diarrhées, il présente des myalgies et des arthralgies. Il décide d'aller consulter un médecin généraliste. Ce dernier lui prescrit différentes analyses biologiques et notamment un bilan virologique.

Dépistage VIH : négatif

Ac anti-CMV : positif (IgG)

Ac anti-VHA : positif (IgM + IgG)

Ac anti-VHE : négatif

VHB : Ag HBs positif, Ac anti-HBs négatif et Ac anti-HBc positif (IgG)

Ac anti-VHC : négatif

1/ Quels sont les modes de transmission des différents virus testés dans le bilan virologique ?

Modes de transmission des différents virus

☞ VIH

☞ voies **sexuelle**, **sanguine** et **verticale** (*in utero*, accouchement +++, allaitement)

☞ CMV

☞ voies **sexuelle**, **sanguine**, **verticale** (*in utero*, accouchement, allaitement) et par **la salive**

☞ VHA

☞ voie **féco-orale** directe ou indirecte +++ et **sanguine**

☞ VHE

☞ voie **féco-orale**

☞ VHB

☞ voies **sexuelle**, **sanguine**, **verticale** (*in utero*, accouchement +++, post-natal) et **horizontale**

☞ VHC

☞ voies **sexuelle**, **sanguine** +++ et **verticale**

2/ Existe-t-il des vaccins contre les différents virus testés dans le bilan biologique ? Si oui, préciser lesquels et donner leur type. Aurait-il dû être vacciné ?

Vaccins contre les différents virus testés

👉 VIH

👉 NON

👉 CMV

👉 NON

👉 VHA

👉 OUI

👉 VHE

👉 NON

👉 VHB

👉 OUI

👉 VHC

👉 NON

Vaccin contre le VHA

👉 Vaccin à **virus inactivé**

👉 Vaccination recommandée chez

les voyageurs en zone d'endémie

les sujets exposés au péril fécal

**les sujets atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire
susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique**

les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination

**les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et
la jeunesse handicapée**

les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH)

[...]

👉 **Schéma vaccinal**

1 injection, 1 rappel 6 à 12 mois plus tard

Vaccin contre le VHB



👉 Vaccin **recombinant**

👉 antigène HBs

👉 **Vaccination obligatoire chez l'enfant depuis le 1^{er} janvier 2018**
avec un rattrapage chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus

👉 **Vaccination obligatoire pour les professionnels de santé et étudiants des filières santé**

👉 **Vaccination recommandée des personnes à risque élevé d'exposition**

nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs

personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples, exposées aux IST ou ayant une IST en cours ou récente

voyageurs dans les pays de moyenne et forte endémie

personnes de l'entourage d'une personne infectée par le VHB ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit) [...]

👉 **Schéma préférentiel en 3 injections**

0 - 2 - 7 mois chez le nourrisson en association avec les autres vaccins nécessaires à cet âge (2, 4 et 11 mois)

même schéma aux autres âges (0, 1 ou 2 et 6 mois) ou schéma à 2 doses

3/ Quel est le statut de M. R. vis-à-vis des différents virus responsables d'hépatite ? Quelles sont vos hypothèses ?

Statut de Monsieur R. et hypothèses

☞ Statut de Monsieur R.

CMV : **infection ancienne**

VHA : **infection récente**

VHE : **pas d'infection**

VHB : **infection en cours**

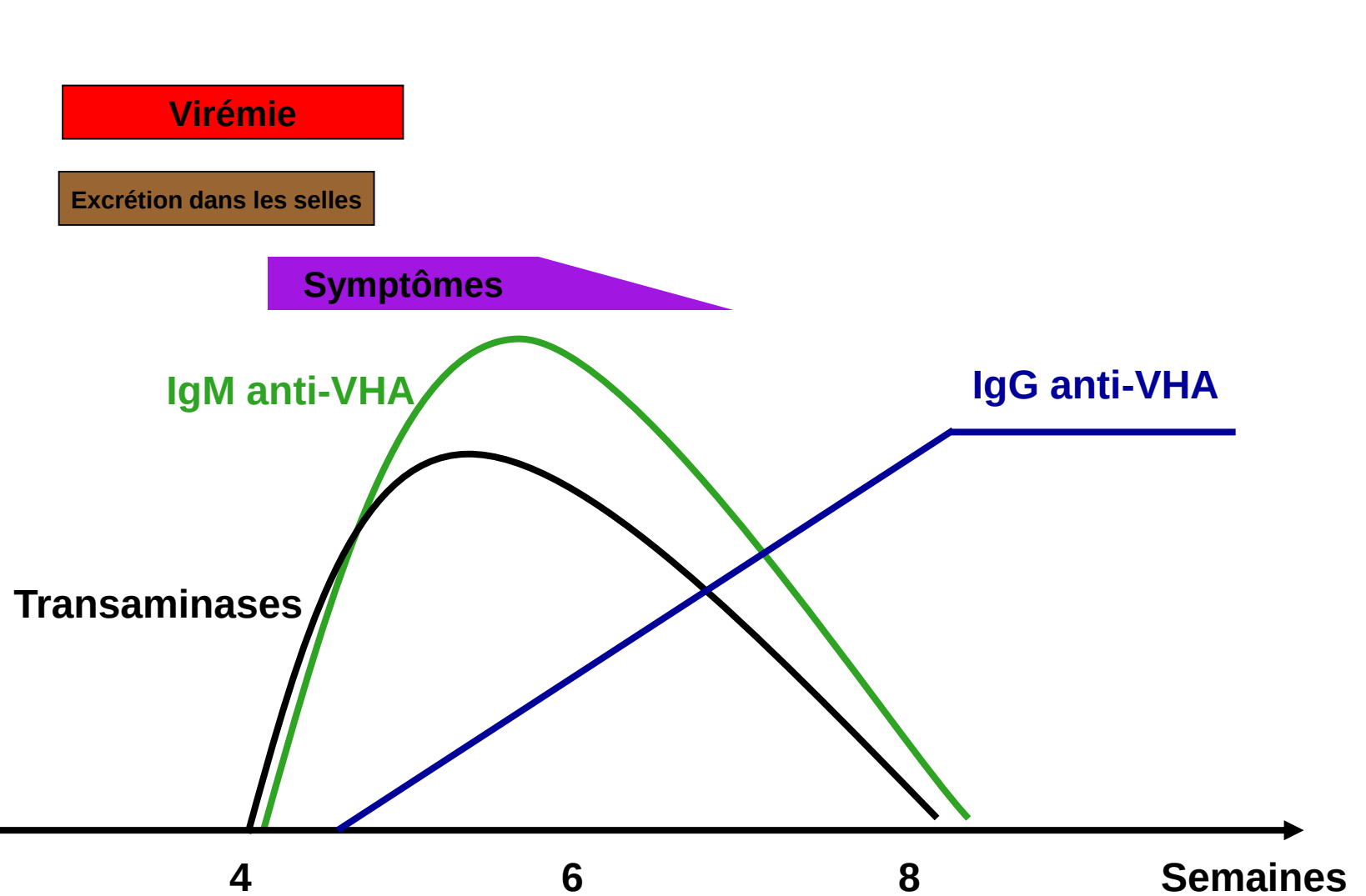
VHC : **pas d'infection**

☞ Hypothèses

**Infection récente par le VHA = hépatite A aiguë
et infection en cours par le VHB (probablement chronique)**

☞ **Probable coinfection VHA-VHB**

Marqueurs biologiques lors d'une hépatite A



Marqueurs biologiques lors d'une hépatite B

	Antigènes		Anticorps				ADN (UI/mL)
	HBs	HBe	anti-HBs	anti-HBe	anti-HBc		
					IgM	Ig totales	
Phase aiguë	+	+	-	-	+	+/-	+
Evolution favorable	+	-	-	+	+	+	±
Hépatite résolue	-	-	+	+	-	+	Non détectable
Vaccination	-	-	+	-	-	-	-

Hépatites virales : quelques données

	Hépatites « épidémiques »		Hépatites « sériques »	
	VHA	VHE	VHB	VHC
	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepeviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>
	Transmission féco-orale		Sang, liquides biologiques	
Incubation	15 - 45 jours	15 - 30 jours	45 - 180 jours	45 - 90 jours
Hépatite fulminante	Oui, adultes	Oui, adultes	Oui, 1 %	Oui, rare
Hépatite chronique	Non	Possible chez les personnes immunodéprimées	Oui, 5 - 10 %	Oui, 75 %
Vaccin	Oui	Non	Oui	Non

D'autres marqueurs de l'hépatite B sont recherchés :

Ag HBe : négatif

Ac anti-HBe : positif

ADN VHB : 1 000 UI/mL

et une sérologie VHD a été réalisée, elle est négative.

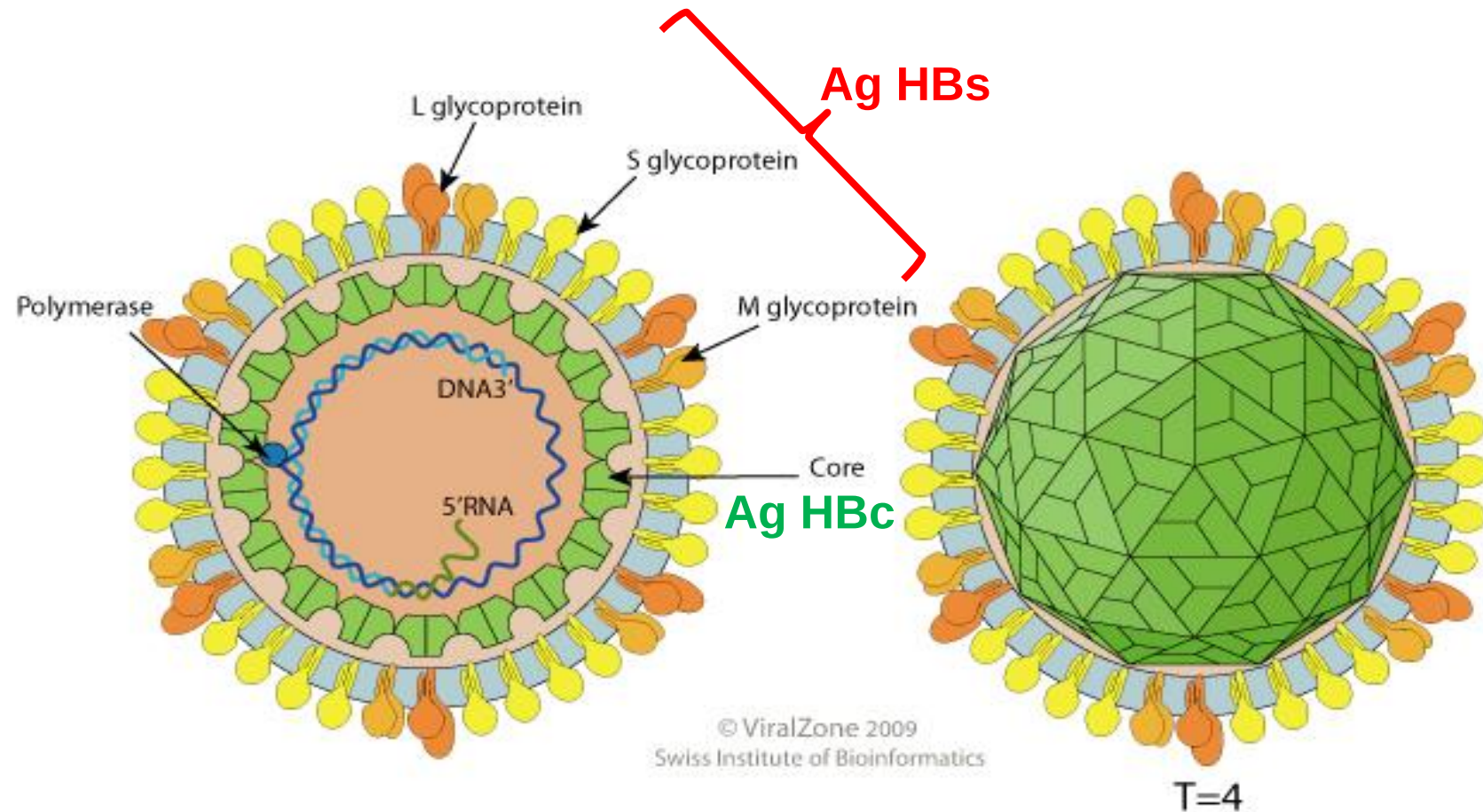
Une partie du bilan biochimique est le suivant :

ALAT : 40 UI/L

ASAT : 32 UI/L

4/ Quelles sont les différences entre Ag HBs, Ag HBe et Ag HBc ? Sur quel(s) échantillon(s), ces différents antigènes peuvent-ils être recherchés lors du diagnostic ?

Structure du virus de l'hépatite B et antigènes



+ Ag HBe soluble

Antigènes et diagnostic

☞ Lors du diagnostic

Ag HBs : **sérum et biopsie hépatique**

Ag HBe : **sérum**

Ag HBc : **biopsie hépatique**

5/ Pourquoi les anticorps anti-VHD ont-ils été recherchés ?

👉 Recherche d'une **co-infection VHB/VHD**

👉 Pourquoi ?

Augmentation du risque d'hépatite fulminante en cas de co-infection (phase aiguë)

Diminution de la charge virale du VHB/de la réplication du VHB dans le tissu hépatique

Augmentation de la sévérité de la maladie hépatique

Hépatite chronique active/Accélération de la progression de la fibrose hépatique

Augmentation du risque d'hépatocarcinome

6/ Par quelle(s) technique(s), la charge virale du VHB est-elle mesurée ?

Techniques de mesure de la charge virale du VHB

👉 Techniques

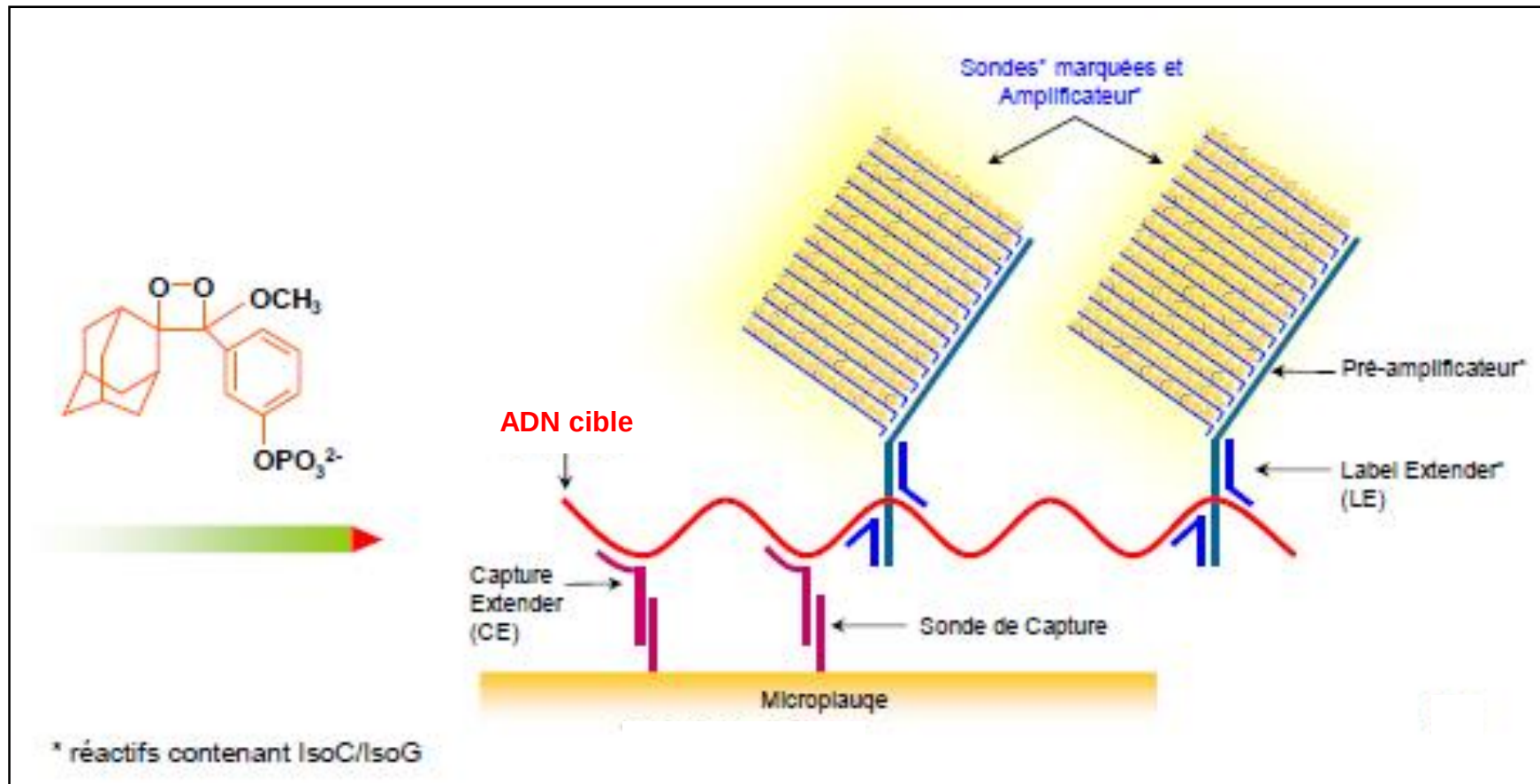
PCR en temps réel = amplification génique

Seuil de détection = 10 - 20 UI/mL

Technique de l'ADN branché = hybridation moléculaire

Seuil de détection = 20 - 2 000 UI/mL

ADN branché



7/ Quelle est l'évolution sans traitement d'une infection par le VHB ?

Histoire naturelle (1)

👉 Hépatite aiguë

* Expression clinique variable

- formes asymptomatiques ou anictériques

↳ fréquentes 70 à 80 %

- formes symptomatiques

20 à 30 %

associées classiquement à un ictère

- formes fulminantes

rares 1 à 2 %

insuffisance hépatocellulaire rapide

* Élévation des ALAT

Dans 95 % des cas, guérison spontanée sans séquelle chez l'adulte

Histoire naturelle (2)

☞ Infection / Hépatite **chronique**

- **5 % des cas chez l'adulte** mais 90 % des cas chez le nouveau-né
- **Persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois**
 - ☞ évolution vers **la cirrhose en 10 à 20 ans d'évolution (20 %)**
 - ☞ évolution vers **l'hépatocarcinome (2 à 5 % par an)**

**8/ Que peut-on conclure pour ce patient ?
Quels conseils faut-il donner à son entourage ?**

Conclusions pour ce patient

- 👉 **Coinfection VHA-VHB**
- 👉 **Hépatite A aiguë**
- 👉 **Infection chronique par le VHB avec Ag HBe négatif**

Chronicité et nomenclature (1)

Classification des patients avec une infection chronique par le VHB



Marqueurs du VHB

- Ag HBs
- Ag HBe/Anti-HBe
- ADN VHB



Maladie hépatique

- Paramètres biochimiques : ALAT
- Marqueurs de la fibrose : marqueurs non invasifs (biomarqueurs ou élastographie) ou biopsie hépatique dans certains cas

⇒ Infection chronique ≠ Hépatite chronique

Chronicité et nomenclature (2)

	Faible probabilité de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe	Probabilité certaine de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe et de contrôle de la charge virale	1-3 % de séroconversion Ag HBs/Anti-HBs par an	Absence de contrôle du VHB malgré des anticorps anti-HBe généralement présents
	Phase 1 : Infection chronique	Phase 2 : Hépatite chronique	Phase 3 : Infection chronique	Phase 4 : Hépatite chronique
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-
ADN VHB	> 10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ - 10 ⁷ UI/mL	< 2 000 UI/mL**	> 2 000 UI/mL
ALAT	Normale	Élevée	Normale	Élevée*
Fibrose	0 ou minime	Modérée à sévère	0 ou minime	Modérée à sévère
Ancienne terminologie	Tolérant immun	Hépatite active avec Ag HBe positif (virus sauvage)	Portage inactif	Hépatite active avec Ag HBe négatif (le plus souvent mutant précore)

* Persistant ou intermittent

** Max 20 000 UI/mL si pas de signe d'hépatite

Conseils à l'entourage

- **Hépatite A**

- Règles d'hygiène : lavage des mains

- **Hépatite B**

- Vaccination de son entourage familial et sexuel
 - Si entourage familial non vacciné : pas de partage d'objets de toilette piquants ou coupants (rasoir, brosse à dents, coupe-ongles)
 - Si entourage sexuel non vacciné : préservatif

9/ Au vu du bilan biologique, est-ce que M. R. va recevoir un traitement ?

Traitement ?

- Infection chronique
- Ag HBe négatif
- ADN VHB : 1 000 UI/mL soit < 2000 UI/mL
- ALAT et ASAT N
- Pas de manifestations extra-hépatiques

= pas d'atteinte d'organe significative liée au VHB

- Pas de notion d'ATCD particulier ou de co-infection par le VIH
- Pas de co-infection par le VHD

= pas de facteurs de risque de complications liées au VHB

- Pas de notion de risque élevé de transmission (professions particulières, UDIV)

→ Pas de traitement

VHB : indications de traitement

➤ Patients ayant une atteinte d'organe significative liée au VHB

- **Cirrhose** compensée ou décompensée avec un ADN VHB détectable
- **Carcinome hépatocellulaire**
- **Phases d'hépatite chronique**

Ag Hbe +

+ ADN VHB > 20 000

UI/mL

+ ALAT > 2N ou fibrose ≥ 2

Ag Hbe -

+ ADN VHB > 2 000 UI/mL

+ ALAT > N ou fibrose ≥ 2

- **Manifestations extra-hépatiques liées au VHB**

➤ Patients à risque de complications liées au VHB

- **Co-infection** par le VHD, le VHC ou le VIH
- Haut risque évolutif en raison d'un **antécédent familial** de cirrhose ou de CHC
- **Risque de réactivation** (traitement immunosuppresseur, immunothérapie)

➤ Prévention de la transmission mère-enfant

si **ADN VHB élevé** (≥ 200 000 UI/mL) chez la femme enceinte sans indication de traitement

➤ Toute personne ayant un ADN VHB positif et un risque élevé de transmission du VHB

- Traitement à proposer
- Professionnels de santé, usagers de drogues intraveineuses, personnes à risque de transmission sexuelle

Infection aiguë par le VHA

- **Pas de traitement antiviral spécifique**
- **Réhydratation**
- **Bon équilibre nutritionnel**
- **Pas d'alcool**
- **Traitement symptomatique (paracétamol/anti-émétiques) à éviter (OMS 2020)**
- **Eviter tout médicament inutile**

Une surveillance régulière est mise en place pour ce patient.
Six mois plus tard, les résultats suivants sont obtenus :

Ag HBs : positif

Ac anti-HBs : négatif

Ag HBe : négatif

Ac anti-HBe : positif

Ac anti-HBc : positif

ADN VHB : 20 000 UI/mL

Score Métavir : A2F2

ALAT : 74 UI/L

ASAT : 65 UI/L

GGT : 28 UI/L

10/ Commenter ces résultats. Comment le score Métavir est-il défini ?

Résultats biologiques

👉 Bilan VHB

Ag HBs +/- Ac anti-HBs -

↳ **pas de séroconversion Ag HBs / anti-HBs**

Ag HBe +/- Ac anti-HBe +

↳ **séroconversion Ag HBe / anti-HBe = premier verrou immunologique**

Ac anti-HBc +

↳ **anticorps présents mais non protecteurs**

ADN VHB : 20 000 UI/mL

↳ **augmentation de la réplication virale**

👉 Bilan hépatique

Score Métavir : A2F2

↳ **fibrose modérée, activité nécrotico-inflammatoire modérée**

ALAT = 1,6 N

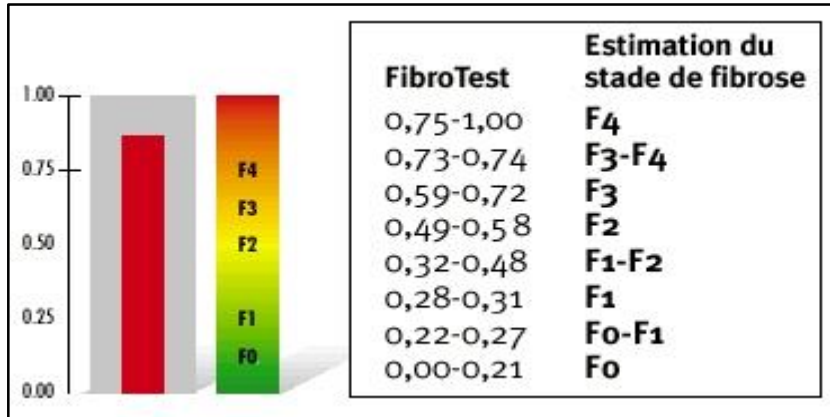
ASAT = 1,9 N

⇒ **Légère cytolysse hépatique < 10 N**

GGT = valeur normale

Score Métavir (1)

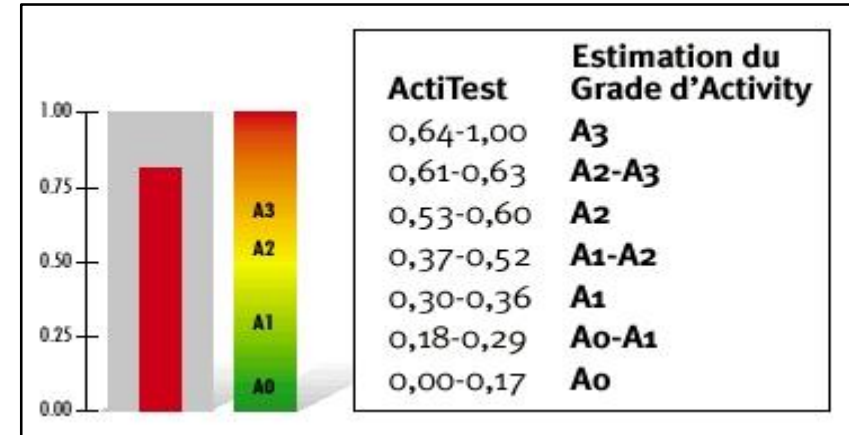
FibroTest®



= index de fibrose

Dosage dans le sang de 5 marqueurs indirects de fibrose
Ajustement selon l'âge et le sexe de la personne

ActiTest®



= activité nécrotico-inflammatoire dans les hépatites chroniques B et C

5 marqueurs + taux d'ALAT
Ajustement selon l'âge et le sexe de la personne

⇒ Prédiction des stades et des grades

Score Métavir (2)

FibroTest®

5 biomarqueurs sériques de la fibrose hépatique = alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale et γ -glutamyl-transpeptidase

ActiTest®

5 biomarqueurs du Fibrotest + dosage de l'ALAT

Les résultats sont chiffrés entre 0 et 4 pour la fibrose et entre 0 et 3 pour l'activité.

F0 - F1 : fibrose minime

F2 : fibrose modérée

F $\geq$ 3 : fibrose sévère

F4 : cirrhose

Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 = sans activité	stade F0 : les espaces portes sont de taille normale
A1 = activité minime	stade F1 : il y a une fibrose périportale
A2 = activité modérée	stade F2 : fibrose portale avec quelques septa
A3 = activité sévère	stade F3 : fibrose septale sans cirrhose
	stade F4 : il y a une cirrhose, une fibrose mutilante associée à une organisation nodulaire du parenchyme résiduel est présente sur la majorité de la carotte biopsique

- ☞ **Élastométrie impulsionnelle ultrasonore**

- ☞ recommandée chez tous les patients

- ☞ **Mesure de l'élasticité du foie**

- ☞ donc de la fibrose hépatique

- ☞ **Valeur de 15 kPa ou plus**

- ☞ en faveur d'une cirrhose



⇒ **Résultat à corrélér avec les résultats des marqueurs sanguins**

11/ Que s'est-il passé pour ce patient ?

Chronicité et nomenclature

	Faible probabilité de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe	Probabilité certaine de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe et de contrôle de la charge virale	1-3 % de séroconversion Ag HBs/Anti-HBs par an	Absence de contrôle du VHB malgré des anticorps anti-HBe généralement présents
	Phase 1 : Infection chronique	Phase 2 : Hépatite chronique	Phase 3 : Infection chronique	Phase 4 : Hépatite chronique
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-
ADN VHB	$> 10^7$ UI/mL	$10^4 - 10^7$ UI/mL	$< 2\,000$ UI/mL**	$> 2\,000$ UI/mL
ALAT	Normale	Élevée	Normale	Élevée*
Fibrose	0 ou minime	Modérée à sévère	0 ou minime	Modérée à sévère
Ancienne terminologie	Tolérant immun	Hépatite active avec Ag HBe positif (virus sauvage)	Portage inactif	Hépatite active avec Ag HBe négatif (le plus souvent mutant précore)

* Persistant ou intermittent

** Max 20 000 UI/mL si pas de signe d'hépatite

Un traitement par entécavir est prescrit à Monsieur R.

12/ Pourquoi un traitement a-t-il été initié ?

Quels sont les objectifs thérapeutiques ?

- Hépatite B chronique
- ADN VHB 20 000 UI/mL > 2000 UI/mL
- ALAT 74 UI/L > N
- A2 F2 fibrose ≥ 2

→ traitement de l'hépatite B chronique

= Patient ayant une atteinte d'organe significative liée au VHB

- Phase d'hépatite chronique

Ag Hbe -

+ ADN VHB > 2 000 UI/mL

+ ALAT > N ou fibrose ≥ 2

Objectifs thérapeutiques

- Objectif principal

= **obtention d'une virosuppression stable sur le long terme**

= **ADN VHB quantitatif indétectable** (ADN VHB < 10-15 UI/mL)

- Objectifs secondaires

○ Réponse immunologique

- (perte de l'Ag HBe chez les patients porteurs de l'Ag Hbe) / pas chez ce patient
- perte de l'Ag HBs

○ Réponse histologique

- stabilisation voire l'amélioration de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose

○ Réponse clinique

- diminution du risque de complications (cirrhose, CHC)

○ Intérêt en termes de santé publique

- diminution du risque de transmission (mère-enfant, professionnels de santé, situations à risque)



Persistance virale

- Pas d'éradication du génome viral
- Surveillance prolongée, possibilité de réactivation

13/ Indiquer la classe thérapeutique et le mécanisme d'action de l'entécavir ?
Quelle sera la durée du traitement ?
Quels sont ses principaux effets indésirables ?
Quel autre médicament de la même classe aurait pu être prescrit ?

Entécavir

Classe thérapeutique

Antiviral, analogue nucléosidique de 2^{ème} génération

Mécanisme d'action

Prodrogue

Triphosphorylation

Inhibiteur de l'ADN polymérase du VHB

Durée du traitement

Long terme

Il existe des critères d'arrêt :

- **perte de l'Ag HBs, avec ou sans séroconversion**
- *séroconversion HBe avec ADN VHB indétectable après 12 mois de traitement pour consolidation (en l'absence de cirrhose)*
- *après 3 ans d'ADN VHB indétectable sous traitement (en l'absence de cirrhose)*

Effets indésirables fréquents

Céphalées

Fatigue

Vertiges

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées

Insomnie

Autre médicament de la même classe

Ténofovir

analogue nucléotidique de 2^{ème} génération, inhibiteur de l'ADN polymerase du VHB

14/ Le Peg-interféron n'a pas été proposé à Monsieur R.

Indiquer la voie d'administration, la durée de traitement et les principaux effets secondaires de ce traitement.

Peg-interféron

Voie d'administration

SC

Durée du traitement

48 semaines

Effets indésirables majeurs du Peg-IFN

➤ **Syndrome pseudo-grippal**

- constant, de courte durée, réversible dans les 72 h, disparaissant au cours du traitement
- **paracétamol : 1 g, 30 min avant l'injection max 3 g / j**

➤ **Troubles visuels** dont rétinopathie (20-80%)

➤ **Anorexie (75%), diarrhées (60%), nausées (50%)**

➤ **Troubles psychiatriques : irritabilité et dépression (40-50%)**

- insomnie, agitation, anxiété, nervosité, instabilité émotionnelle...
- syndrome dépressif majeur avec idées suicidaires et tentatives de suicide
- **surveillance attentive de tout signe/symptôme de troubles psychiatriques et interruption du traitement si nécessaire**

➤ **Troubles hématologiques : neutropénie, thrombopénie (32%)**

- NFS 1 / mois

➤ **Troubles thyroïdiens**

- Hypo/hyperthyroïdie
- dosage de TSH tous les 3 mois

➤ **Troubles cardio-vasculaires**

- Hypertension
- tachycardie, palpitations, arythmie
- liés en général à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur cardiotoxique

➤ **Vertiges, acouphènes**

➤ **Sècheresse cutanée, alopecie, perte de poids, myalgies**

Cas n°2

Mme D., 39 ans, consulte son médecin traitant pour des vertiges et une fatigue inhabituelle depuis quelques semaines. Mme D. est mariée, a deux enfants et n'a pas d'antécédent particulier. Il est noté une consommation de 2 verres de vin par repas et une automédication par paracétamol en cas de douleur.

Après examen clinique, le médecin prescrit un bilan biologique, avec pour résultats :

ASAT : 85 UI/L

ALAT : 90 UI/L

GGT : 32 UI/L

Hématies : 4,5 tera/L

Hémoglobine : 12,5 g/dL

1/ Commenter les résultats du bilan biologique.

Bilan biologique

☞ ASAT = 2,5 N

☞ ALAT = 2,5 N

☞ GGT = valeur normale

☞ Hématies = valeur normale

☞ Hémoglobine = valeur normale

⇒ Légère cytololyse hépatique < 10 N

Le médecin traitant décide d'orienter sa patiente vers un hépato-gastro-entérologue qui poursuit le bilan hépatique :

Ac anti-VHA : négatif

Ac anti-VHE : négatif

VHB : Ag HBs négatif, Ac anti-HBs positif et Ac anti-HBc négatif

Ac anti-VHC : positif

Au décours de la consultation, les facteurs de risque d'hépatite virale sont recherchés avec la patiente. Elle évoque alors une consommation ponctuelle de cocaïne par voie inhalée dans les années 2010.

2/ Quel est le statut de Mme D. vis-à-vis du VHB ?

👉 **Anticorps anti-HBs +**

👉 **vaccination contre le VHB**

3/ Quelle est la stratégie de dépistage du virus de l'hépatite C (VHC) ? Quelles sont les techniques utilisées ?

Dépistage de l'hépatite C (1)

☞ Méthode classique recommandée pour effectuer le dépistage

* Recherche des anticorps anti-VHC sériques

☞ par un test immuno-enzymatique ELISA

☞ Si sérologie positive

* Recherche quantitative de l'ARN du VHC

☞ par RT-PCR

☞ sensibilité = 15 UI/mL

Dépistage de l'hépatite C (2)

☞ Si sérologie négative

* Absence de contact avec le VHC

☞ sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère

* En cas de suspicion d'infection récente

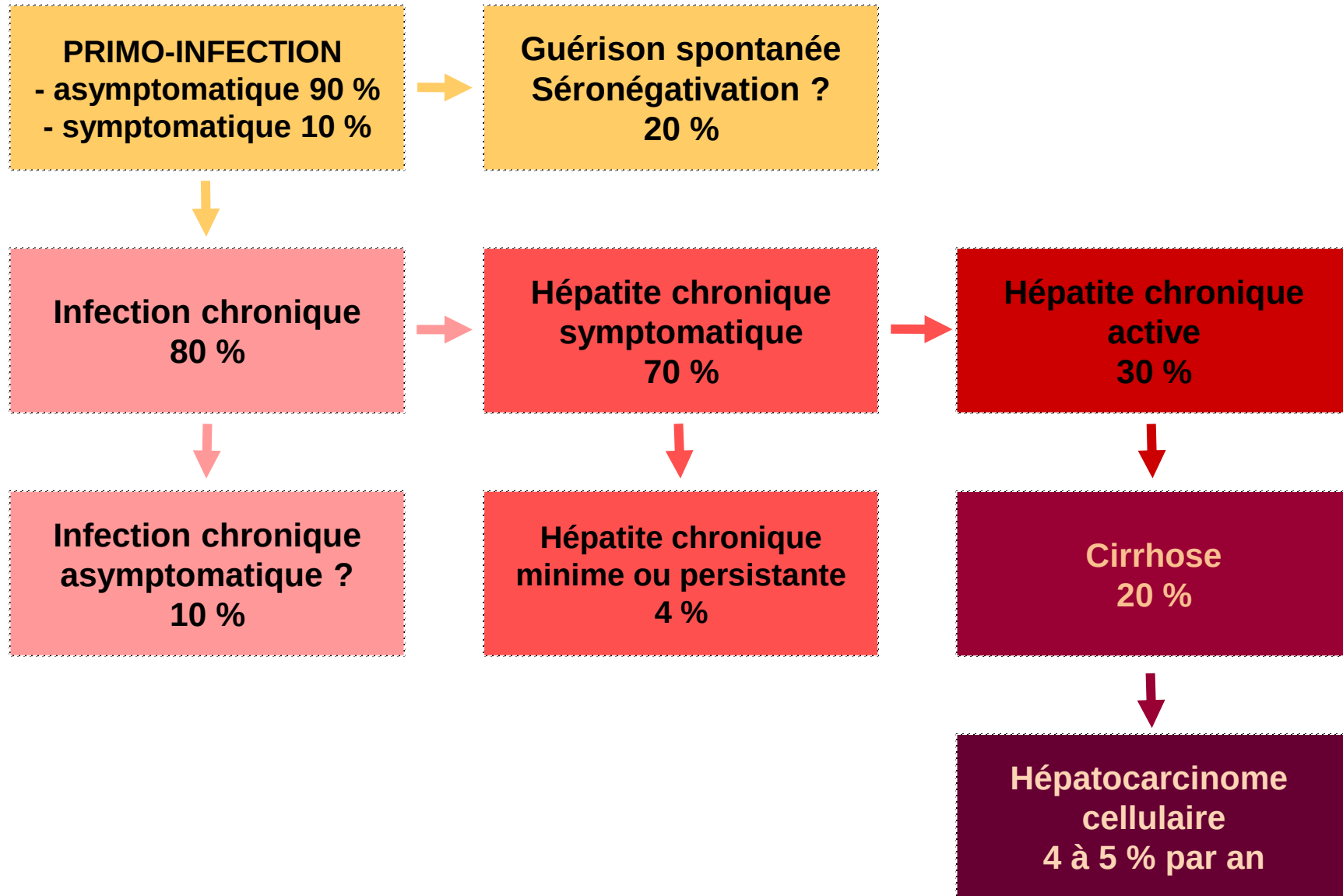
☞ refaire le dosage des anticorps anti-VHC 3 mois plus tard

* Chez une personne immunodéprimée

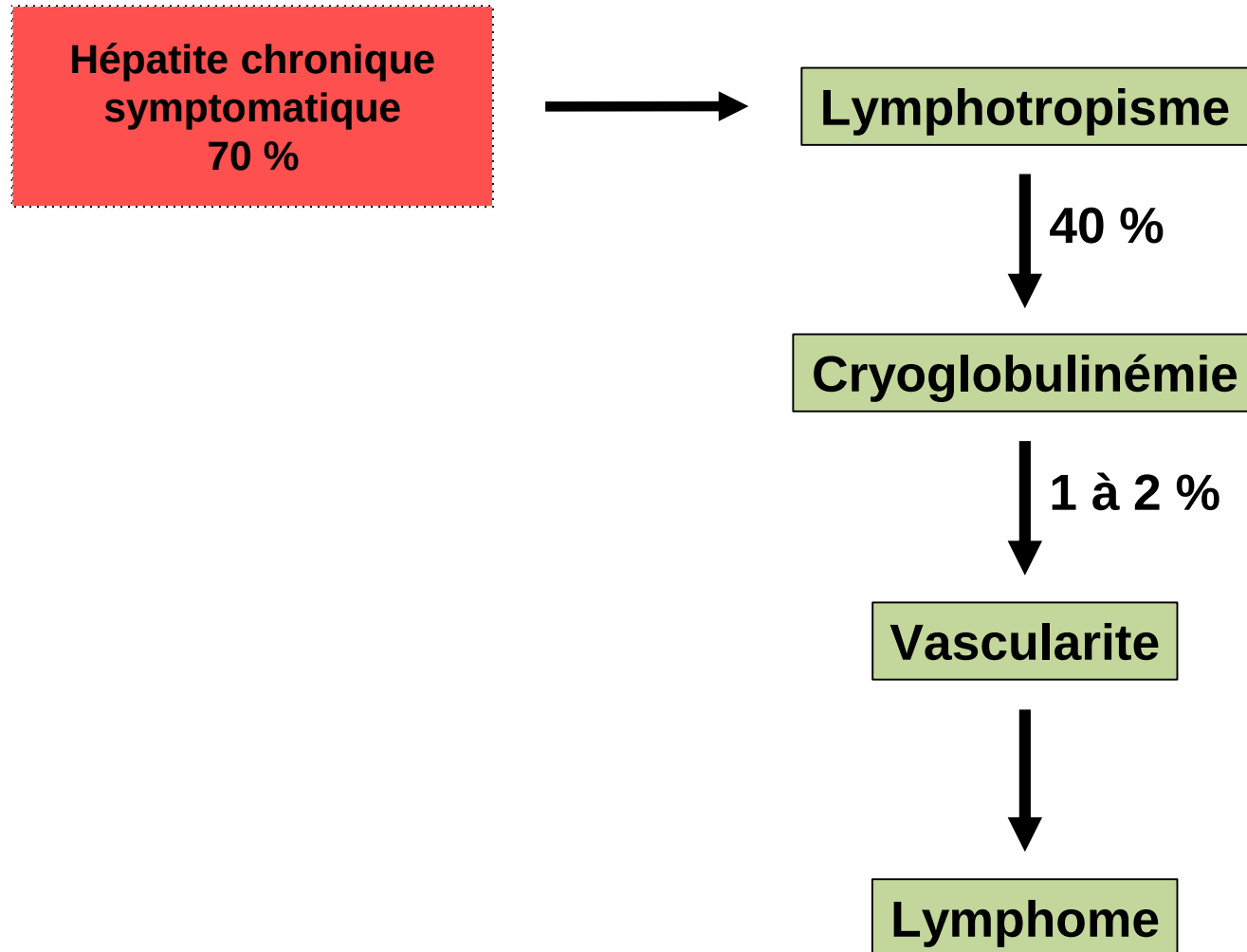
☞ réaliser une recherche de l'ARN par RT-PCR sur le 1^{er} prélèvement sanguin

4/ Quelle est l'évolution sans traitement d'une infection par le VHC ?

Histoire naturelle de l'infection (1)



Histoire naturelle de l'infection (2)



La patiente est infectée par le VHC de génotype 1b, elle présente une charge virale à 900 000 UI/mL, et elle a un score Métavir A2F3. Il n'est pas retrouvé d'insuffisance hépatocellulaire.

5/ Quelles sont les techniques permettant de faire le génotypage du VHC ?

Détermination du génotype VHC

☞ Méthodes moléculaires = **génotypage**

Analyse par **séquençage direct**

Hybridation inverse « line probe assay » (Inno-LIPA)

RT-qPCR

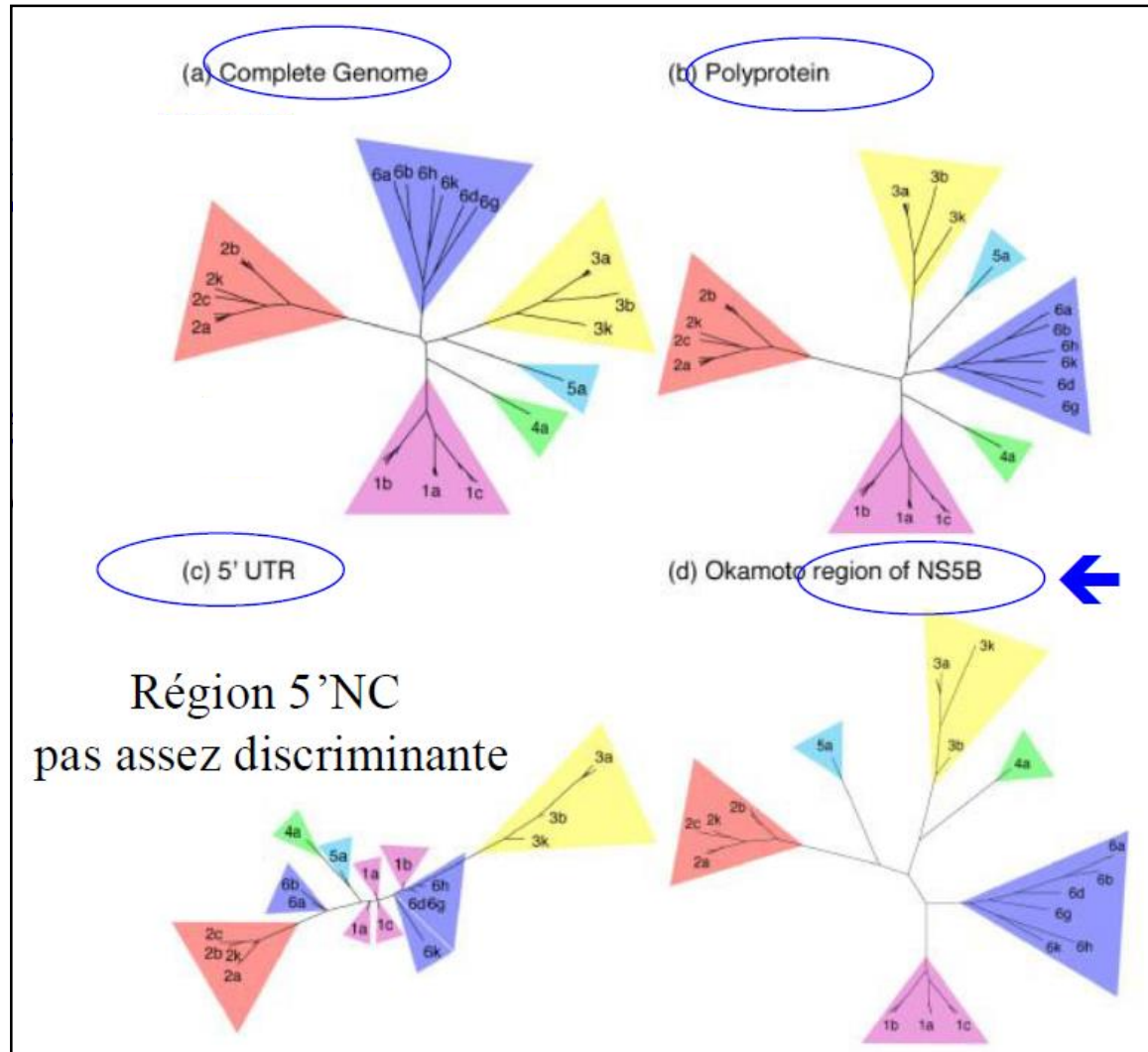
☞ amorces et sondes spécifiques d'un génotype donné

☞ Méthodes sérologiques = **sérotypage**

ELISA par compétition

Analyse par séquençage

☞ Différentes séquences utilisées pour le génotypage



6/ Faut-il traiter la patiente ? Justifier.

Mme D :

- **Hépatite C chronique → traitement**
 - Traitement de tous les patients avec une hépatite C (sauf espérance de vie limitée ou femme enceinte)
 - Traitement rapide car fibrose F3

- **Pas d'hépatites A, E**

- **Hépatite B : déjà vaccinée**

7/ Quels sont les principes généraux de la stratégie thérapeutique de prise en charge d'un patient contaminé par le VHC ?

Principes de la stratégie thérapeutique pour le VHC

- **Pas de monothérapie : associations d'antiviraux à action directe (AAD)**
- **Privilégier : stratégie thérapeutique simple, traitement pangénotypique, de courte durée, sans ribavirine, en 1 prise par jour et avec peu d'IAM**
- **Durée courte de traitement : 8 /12/16/(24) semaines**
 - Selon le génotype, la stratégie, la cirrhose
- **2 parcours patients**
 - simplifié : patient simple, pas de comorbidités → traitement pangénotypique
 - spécialisé : patient avec comorbidités ou maladie hépatique sévère → RCP

Un traitement par sofosbuvir + velpatasvir est prescrit à la patiente.

8/ Indiquer les classes thérapeutiques correspondantes et la durée du traitement.

Quelle est l'autre association également recommandée en première intention ?

Préciser la durée de prescription et les classes thérapeutiques de cette autre association.

Classes thérapeutiques

Antiviraux à action directe

Sofosbuvir : inhibiteur nucléotidique de l'ARN polymérase NS5B

Velpatasvir : inhibiteur de la protéine NS5A

Durée de traitement

12 semaines

Autre association recommandée en 1^{ère} intention

Glécaprévir + pibrentasvir

Classes thérapeutiques

Antiviraux à action directe

Glécaprévir : inhibiteur de la protéase NS3 et du cofacteur NS4A

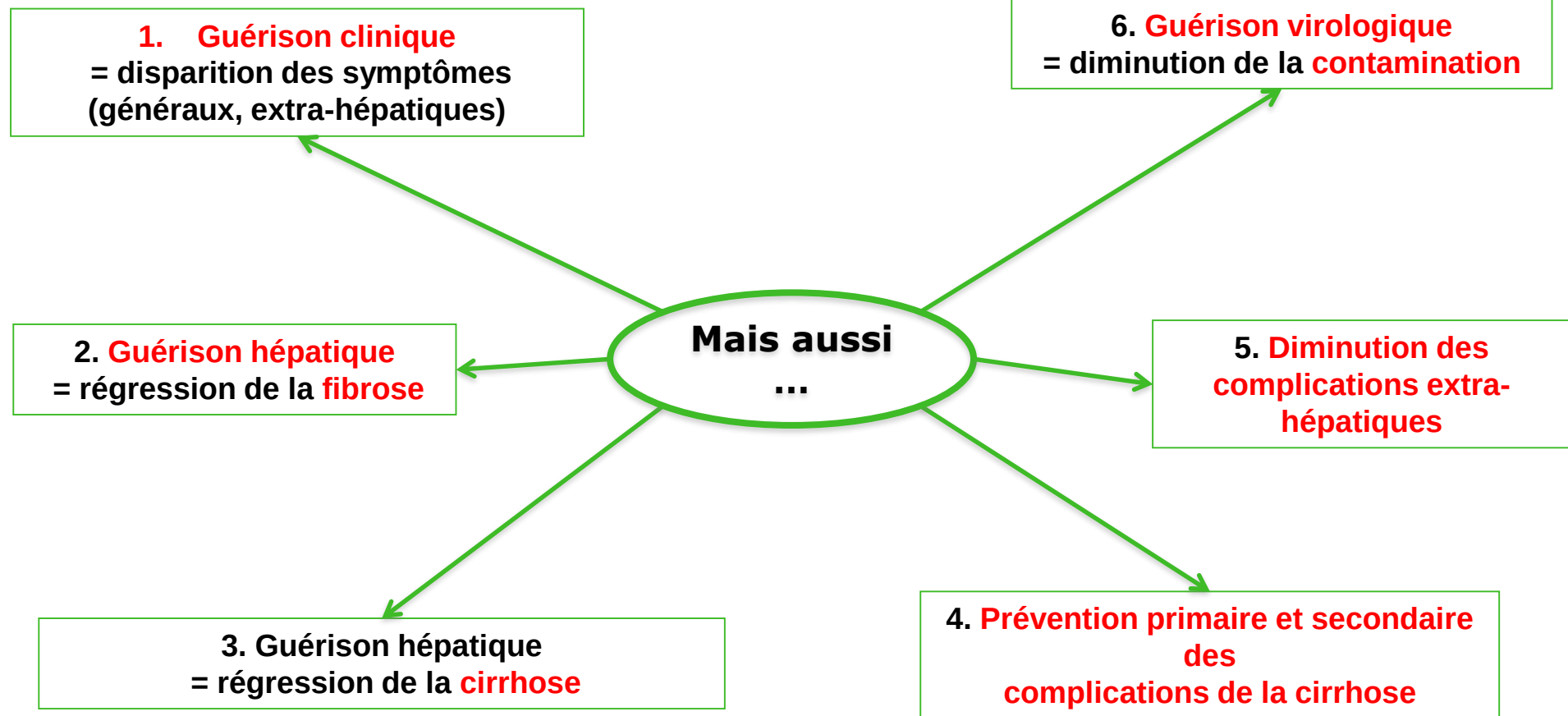
Pibrentasvir : inhibiteur de la protéine NS5A

Durée de traitement

8 semaines

9/ Quels seront les objectifs du traitement ?

= ARN du VHC indétectable 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement
= réponse virologique soutenue (RVS12 ou RVS 24)



- prévenir, réduire ou annuler les complications hépatiques, les manifestations extra hépatiques et les décès liés au VHC
- améliorer la qualité de vie des personnes
- éviter la transmission du virus

10/ Quels conseils donnez-vous à la patiente ?

- **Bonne observance du traitement**
- **Maintien du suivi hépatologique après traitement**
 - **Dépistage du CHC**
 - **Dépistage de l'hypertension portale : varices œsophagiennes**
- **Pas d'alcool**
- **Pas d'automédication**

Cas n°3

Monsieur L., âgé de 25 ans, sans antécédent particulier, revient voir son médecin après la découverte d'une sérologie VIH positive. Un bilan de l'infection à VIH est réalisé dont voici une partie des résultats :

Charge virale VIH : 20 000 copies/mL

Lymphocytes T CD4+ : 650/mm³

Sérologies

Toxoplasmose : positive (IgG)

Cytomégalovirus : positive (IgG)

TPHA, VDRL : négative

VHC : négative

VHB : Ag HBs +, Ac anti-HBs -, Ac anti-HBc + (IgG),

Ag HBe + et Ac anti-HBe -

1/ Commenter ces résultats.

Bilan biologique

👉 Bilan VIH

Lymphocytes T CD4+

⇒ **valeur normale**

Charge virale VIH

⇒ **valeur détectable, élevée**

👉 Sérologies

Toxoplasmose

⇒ **infection ancienne**

CMV

⇒ **infection ancienne**

TPHA, VDRL

⇒ **négatif pour la syphilis**

VHC

⇒ **pas d'infection**

VHB

⇒ **infection par le VHB, pas de séroconversion Ag HBs / anti-HBs,
pas de séroconversion Ag HBe / anti-HBe**

⇒ **Coinfection VIH-VHB**

2/ Est-ce que le VHB a un effet sur l'évolution de la pathologie liée au VIH ? Et inversement ? Expliquer.

👉 VHB sur VIH

Pas d'effet

👉 VIH sur VHB

Favorise le passage à la chronicité

Augmente la réplication du VHB

Augmente le risque de réactivation du VHB

Augmente la sévérité de la maladie hépatique, la fibrose et le risque de cirrhose

Le bilan de l'hépatite B est approfondi :

Charge virale VHB : 15 000 UI/mL

Transaminases : 2 fois la normale

Échographie abdominale normale

Score Métavir : A1F2

3/ Quelle doit être la prise en charge thérapeutique ? Précisez les molécules les plus adaptées dans le cas de ce patient.

Chronicité et nomenclature

	Faible probabilité de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe	Probabilité certaine de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe et de contrôle de la charge virale	1-3 % de séroconversion Ag HBs/Anti-HBs par an	Absence de contrôle du VHB malgré des anticorps anti-HBe généralement présents
	Phase 1 : Infection chronique	Phase 2 : Hépatite chronique	Phase 3 : Infection chronique	Phase 4 : Hépatite chronique
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-
ADN VHB	$> 10^7$ UI/mL	$10^4 - 10^7$ UI/mL	$< 2\,000$ UI/mL**	$> 2\,000$ UI/mL
ALAT	Normale	Élevée	Normale	Élevée*
Fibrose	0 ou minime	Modérée à sévère	0 ou minime	Modérée à sévère
Ancienne terminologie	Tolérant immun	Hépatite active avec Ag HBe positif (virus sauvage)	Portage inactif	Hépatite active avec Ag HBe négatif (le plus souvent mutant précore)

* Persistant ou intermittent

** Max 20 000 UI/mL si pas de signe d'hépatite

Prise en charge du patient infecté par le VIH et le VHB

➤ Traiter

➤ **le VIH** : « on traite tous les PVVIH »

➤ **le VHB** : 2 critères d'initiation

Ag Hbe +
+ ADN VHB > 20 000 UI/mL
+ ALAT > 2N ou fibrose ≥ 2

➤ hépatite B chronique (à Ag HBe positive) avec ADN VHB > 2000 UI/mL et F2

= patient avec atteinte d'organe significative liée au VHB

➤ co-infection par le VIH

= patient à risque de complications liées au VHB

➤ **Trithérapie contre le VIH avec au moins un analogue nucléos(t)idique actif contre le VHB**

➤ Molécules communes actives sur les 2 virus

○ Lamivudine → non recommandée

○ Bonne tolérance mais risque +++ de mutation du VHB

○ **Ténofovir** : choix préférentiel

○ (*Emtricitabine, hors AMM*)

➤ **Entécavir** : utilisable en dernier recours avec une bi/trithérapie antirétrovirale efficace

Monsieur L. est mis sous traitement. Après un an de traitement, voici les résultats obtenus :

Lymphocytes T CD4+ : 700/mm³

Charge virale VIH : indétectable

Ag HBs +, Ac anti-HBs -, Ac anti-HBc +, Ag HBe + et Ac anti-HBe -

Charge virale VHB : indétectable

Transaminases : valeur normale

4/ Commenter les résultats de ce suivi intermédiaire. Qu'en concluez-vous ?

👉 Bilan VIH

Lymphocytes T CD4+ ⇒ **légère augmentation**

Charge virale VIH ⇒ **devenue indétectable**

= **Efficacité immunovirologique**

👉 Bilan VHB

Pas de séroconversion Ag HBs / anti-HBs, pas de séroconversion Ag HBe / anti-HBe

Charge virale VHB ⇒ **devenue indétectable**

Transaminases ⇒ **valeur normale**

= **Efficacité virologique**

+ **efficacité biochimique**

mais pas d'efficacité immunologique

Monsieur L. est perdu de vue, il revient 4 ans plus tard, sa charge virale VIH est de 65 000 copies/mL et sa charge virale VHB est de 100 000 UI/mL.

5/ Quelle est votre hypothèse principale ?

Hypothèse

- Charge virale VIH : 65 000 copies/mL
- Charge virale VHB : 100 000 UI/mL
- **= échec virologique pour le VIH et le VHB**
- **+ patient perdu de vue**
- Principale hypothèse
 - **Problème d'observance : arrêt du traitement**

6/ Quelle sera la conduite à tenir ?

Conduite à tenir

- **Génotypage de résistance**
- **Dosage des antirétroviraux**
- **Entretien avec le patient, évaluation de la tolérance et de l'observance**
- **+/- selon les résultats changement du traitement**