

Colle PHBMR Septembre 2020
Virologie / Pharmacie clinique

Mme L., 27 ans, a enfin rencontré l'homme de sa vie, elle en est persuadée après quelques années d'errance, elle est passée par la toxicomanie par voie intraveineuse et ne prenait pas de précautions particulières lors de rapports sexuels avec ses différents partenaires mais aujourd'hui c'est fini.

Bien décidée à ne pas mettre en péril cette nouvelle relation, elle se rend dans un CPEF (Centre de planification et d'éducation familiale), où elle est testée pour différentes IST dont l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un dépistage HPV (papillomavirus humain) lui est également proposé, elle n'a pas été vaccinée.

- 1- Expliquez les 2 techniques diagnostiques de l'algorithme classique de dépistage du VIH. Décrivez ce qu'elles mettent en évidence. **(12 points)**

Les 2 techniques diagnostiques sont :

- **ELISA mixte combiné de 4^{ème} génération** **1 point**
- **Western-Blot/Immunoblot** **1 point**

ELISA mixte combiné de 4^{ème} génération :

ELISA de type sandwich, c'est une **réaction antigène/anticorps**, révélation avec un substrat coloré **2 points**

Mise en évidence :

- **des anticorps anti-VIH-1** **1 point**
- **des anticorps anti-VIH-2** **1 point**
- **et de l'antigène p24 du VIH-1** **1 point**

Western-Blot/Immunoblot :

Technique de confirmation **1 point**

Il s'agit d'une **électrophorèse des protéines virales** sur un gel de polyacrylamide, il y a séparation des protéines virales en fonction de leur poids moléculaire puis **transfert sur une membrane de nitrocellulose** puis on met en contact avec le **sérum du patient**. S'il y a des anticorps anti-VIH, ils vont reconnaître les antigènes qui leur sont spécifiques, leur présence sera révélée par **l'ajout d'anticorps secondaires anti-immunoglobulines humaines marquées** et on aura détection de **bandes** **2 points**
(Dans le cas de l'immunoblot, les protéines virales sont déjà fixées sur la membrane que l'on met directement en contact avec le sérum du patient.)

Mise en évidence :

des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 (permet le typage du virus) **2 points**

Mme L. vient de recevoir ses résultats, elle est contaminée par le VIH-1. Sa charge virale est à 52 000 copies/mL et son taux de lymphocytes T CD4+ à 450/mm³.

Avant la mise sous traitement antirétroviral, un bilan préthérapeutique est prescrit chez Mme L. avec, entre autres, les examens suivants :

Test génotypique de résistance

Bilan rénal

Bilan hépatique

Bilan lipidique

Glycémie à jeun

Sérologies VHA, VHB, VHC et syphilis

2- Pourquoi un génotypage de résistance est-il réalisé ? Précisez le principe de ce test.

(4 points)

Pour déterminer si le virus est résistant ou non à une ou plusieurs molécules antirétrovirales

2 points

Séquençage de la région génique codant les protéines virales cibles des molécules antirétrovirales (intégrase, transcriptase inverse, protéase).

En appliquant des algorithmes prédictifs, cela permettra de déterminer si le virus est sensible, résistant ou probablement résistant à telle ou telle molécule en fonction de la présence de mutations dans ces régions spécifiques, mais surtout de la nature et de la position de ces mutations dans les protéines alors synthétisées

2 points

3- Pourquoi les sérologies VHA, VHB, VHC et syphilis sont-elles réalisées ? **(7 points)**

Risque élevé de **co-infection** et **prise en charge thérapeutique possible** de ces co-infections

2 points

Ce sont des **IST : VHB ; VHC et syphilis.**

Virus et bactérie transmis par voie sexuelle

1 point

VIH, VHB et VHC : transmission possible par le **sang**

1 point

VHA : transmission lors de **rapports sexuels oro-génitaux** dans la **population HSH (Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes)**

1 point

Le VIH **aggrave les lésions hépatiques** associées aux **VHA, VHB et VHC**

et **l'évolution** de la **syphilis**

2 points

4- Quel est l'intérêt du bilan biologique ? Justifiez votre réponse. **(6 points)**

Le bilan rénal permet :

- **d'adapter la posologie** de certains antirétroviraux en cas d'insuffisance rénale **1 point**

- suivre **la néphrotoxicité** de certains antirétroviraux **1 point**

Le bilan hépatique permet de

- détecter une **insuffisance hépatique** car certains antirétroviraux sont **contre-indiqués** en cas d'insuffisance hépatique **1 point**

- suivre **l'hépatotoxicité** de certains antirétroviraux **1 point**

La glycémie à jeun permet de détecter un **diabète** (hyperglycémie). C'est

un des **effets indésirables** de certains antirétroviraux. **1 point**

Le bilan lipidique permet de détecter une **dyslipidémie**. C'est un des **effets indésirables** de certains antirétroviraux. **1 point**

L'infectiologue prescrit :

- **Tivicay® dolutégravir 1 comprimé par jour**
- **Truvada® ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine 1 comprimé par jour**

5- À quelles classes appartiennent les médicaments prescrits à la patiente ? Quelles sont leurs principales voies d'élimination ? Est-ce une stratégie thérapeutique classique de première ligne de traitement ? **(6 points)**

Dolutégravir : inhibiteur d'intégrase **1 point**

Ténofovir disoproxil fumarate : inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse **1 point**

Emtricitabine : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse **1 point**

Dolutégravir : élimination par voie hépatique (UGT1A1 + CYP3A4) **1 point**

Ténofovir et emtricitabine : élimination rénale **1 point**

C'est une **trithérapie classique** **1 point**

6- Suite à la mise en place du traitement par Tivicay® et Truvada®, Mme L. peut-elle continuer à prendre des compléments minéraux et vitaminés ? Expliquez votre réponse. Une contraception est-elle obligatoire chez Mme L. suite à la mise en place de ce traitement ? **(7 points)**

Il y a une **interaction médicamenteuse** entre compléments minéraux et Dolutégravir. **1 point**

Les compléments minéraux et vitaminés contiennent des **cations divalents et trivalents** (Zn²⁺, Ca²⁺, Fe³⁺, Zn²⁺, Mg²⁺...). **1 point**

Ces cations interagissent avec le dolutégravir et forment un **complexe insoluble qui ne peut pas être absorbé**. **1 point**

Il y a un risque de **diminution de l'absorption et donc de l'exposition au dolutégravir avec pour conséquence une perte d'efficacité**. **1 point**

Si Mme L. veut continuer à prendre des compléments minéraux et vitaminés, elle doit **les prendre à distance du dolutégravir** (au moins 2 h après ou 6 h avant). **1 point**

Le dolutégravir est **tératogène**. **1 point**

(Des anomalies de fermeture du tube neural ont été observées)

Une **contraception est obligatoire** chez les **femmes en âge de procréer** ce qui est le cas de Mme L. **1 point**

- 7- Quel est le principal effet indésirable du ténofovir disoproxil fumarate ? Expliquez pourquoi le ténofovir alafénamide permettrait de limiter cet effet indésirable. **(5 points)**

Le principal effet indésirable du ténofovir disoproxil fumarate est la **néphrotoxicité**, liée au ténofovir. **1 point**

Le **ténofovir alafénamide** et le **ténofovir disoproxil** sont des **prodrogues du ténofovir**. **1 point**

Après absorption et passage dans le sang, le ténofovir alafénamide passe **presque intégralement directement dans les cellules cibles du VIH**. **1 point**

Seule une faible proportion de ténofovir alafénamide est hydrolysée dans le sang pour libérer une faible quantité de ténofovir. **1 point**

Contrairement au ténofovir disoproxil, qui après absorption et passage dans le sang **est presque totalement hydrolysé** et libère tout le ténofovir dans le sang qui sera alors néphrotoxique. **1 point**

- 8- Quels sont les risques potentiels d'une infection à HPV chez cette patiente ? Y-a-t-il un effet possible de l'infection à VIH sur l'infection à HPV ? Expliquez. **(7 points)**

Risques d'une infection à HPV chez cette patiente :

- **condylomes** si elle est infectée par un **HPV non oncogène** **2 points**

- **développement de lésions précancéreuses et cancéreuses (principalement cancer du col de l'utérus ou cancer du vagin, cancer de la vulve et cancer de la marge anale)** si elle est infectée par un **HPV oncogène** **3 points**

L'infection par le VIH peut **aggraver les lésions liées aux HPV** à cause de l'**immunodépression** qu'il peut entraîner donc le risque est **d'évoluer vers les formes graves, c'est-à-dire cancéreuses, plus rapidement**. **2 points**

- 9- Quelles sont les prophylaxies vaccinales contre les infections à HPV ? Cette patiente est-elle dans les recommandations de vaccination ? Expliquez. Si des lésions associées aux HPV sont détectées chez cette patiente, existe-t-il un traitement antiviral spécifique ? **(6 points)**

Prophylaxies vaccinales :

Vaccin bivalent (HPV 16 et 18) **1 point**

Vaccin quadrivalent (HPV 6 11 16 18) **1 point**

Vaccin nonavalent (HPV 6 11 16 18 31 33 45 52 58) **1 point**

Cette patiente n'est pas dans les recommandations de vaccination compte tenu de son âge, vaccination recommandée entre 11 et 14 ans avec un rattrapage possible entre 15 et 19 ans **1 point**

Aucun traitement curatif spécifique antiviral n'existe pour l'instant **2 points**