



UE94, QCM Internat Virologie appliquée

Dorine Bonte (dorine.bonte@universite-paris-saclay.fr)

9 septembre 2024

Virus de l'hépatite C

Pathologie (1)

☞ Période d'incubation d'environ 1 à 3 mois

☞ Hépatite aiguë

Expression clinique variable

- formes asymptomatiques ou anictériques

☞ très fréquentes

- formes symptomatiques

☞ associées classiquement à un ictère

- formes fulminantes

☞ très rares

Dans 20 % des cas ⇒ guérison spontanée sans séquelle

⇒ **Pas d'immunité protectrice post-infectieuse**

Pathologie (2)

↳ Hépatite chronique

↳ 80 % des cas chez l'adulte

Persistance de l'ARN viral pendant plus de 6 mois

↳ évolution vers la cirrhose en 15 à 20 ans (10 à 20 %)

↳ évolution vers l'hépatocarcinome (3 à 5 % par an des patients au stade cirrhose)

Classes thérapeutiques (1)

☞ **Ribavirine** (Rebetol[®], Copegus[®])

↳ analogue nucléosidique de synthèse de la guanine

☞ **Agents antiviraux directs (AAD)**

Inhibiteurs de la protéase NS3-4A « -prévir »

1^{ère} génération, 1^{ère} vague

Bocéprévir (Victrelis[®]) (Arrêt de commercialisation) ⇒ **Génotype 1**

Télaprévir (Incivo[®]) (Arrêt de commercialisation) ⇒ **Génotype 1**

1^{ère} génération, 2^{ème} vague

Siméprévir (Olysio[®]) (Arrêt de commercialisation) ⇒ **Génotypes 1 et 4**

Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir = Viekirax[®] (Arrêt de commercialisation)
⇒ **Génotypes 1 et 4**

2^{ème} génération

Grazoprévir + Elbasvir = **Zepatier[®]** ⇒ **Génotypes 1 et 4** (Arrêt de commercialisation)

Glécaprévir + Pibrentasvir = **Maviret[®]** ⇒ **Génotypes 1 à 6**

Voxilaprévir + Sofosbuvir + Velpatasvir = **Vosevi[®]** ⇒ **Génotypes 1 à 6**

Classes thérapeutiques (2)

☞ Agents antiviraux directs (AAD) (suite)

Inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B « -buvir »

- Inhibiteur nucléotidique

Sofosbuvir (Sovaldi®) ⇒ Génotypes 1 à 6

Sofosbuvir + Ledipasvir = Harvoni® ⇒ Génotypes 1, (3), 4, 5 et 6

Sofosbuvir + Velpatasvir = Epclusa® ⇒ Génotypes 1 à 6

Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir = Vosevi® ⇒ Génotypes 1 à 6

Classes thérapeutiques (3)

☞ Agents antiviraux directs (AAD) (suite)

Inhibiteurs de la protéine NS5A « -asvir »

Lédipasvir + Sofosbuvir = Harvoni® ⇒ Génotypes 1, 4, 5 et 6

Elbasvir + Grazoprévir = Zepatier® ⇒ Génotypes 1 et 4

Velpatasvir + Sofosbuvir = Epclusa® ⇒ Génotypes 1 à 6

Velpatasvir + Sofosbuvir + Voxilaprévir = Vosevi® ⇒ Génotypes 1 à 6

Pibrentasvir + Glécaprévir = Maviret® ⇒ Génotypes 1 à 6

Recommandations de traitement

☞ **Tous les patients avec une hépatite C chronique**

↳ accès universel au traitement

☞ **Pas de monothérapie**

↳ associations d'AAD +/- ribavirine

☞ **Recommandations de l'AFEF mars 2018, HAS 2023 et EASL**

↳ **Privilégier :**

* une stratégie thérapeutique simple

* un traitement pangénotypique, de courte durée, sans ribavirine

* 1 prise par jour et avec peu d'interactions médicamenteuses

☞ **Durée courte de traitement : 8 / 12 / 16 / (24) semaines**

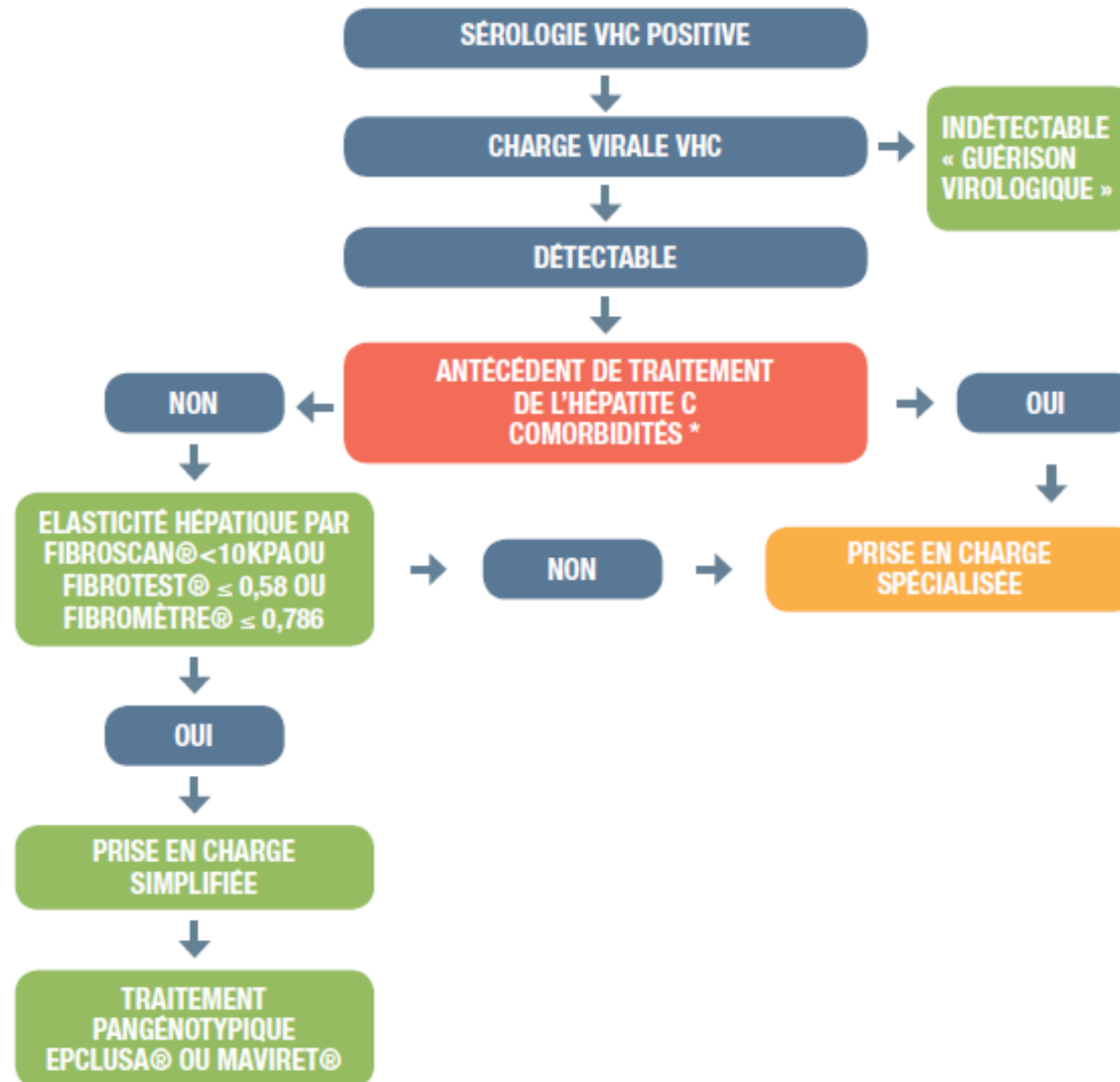
↳ selon le génotype, la stratégie, la cirrhose

☞ **2 parcours patients**

↳ **Simplifié** : patient simple sans comorbidités ⇒ **traitement pangénotypique**

↳ **Spécialisé** : patient avec comorbidités ou maladie hépatique sévère ⇒ **RCP**

Algorithme de prise en charge



Objectifs du traitement

↳ Objectif principal

⇒ **réponse virologique soutenue (RVS)**

12 à 24 semaines après la fin du traitement

↳ Chez les patients sans cirrhose

⇒ guérison virologique en général associée à une lente régression des lésions hépatiques

↳ Chez les patients avec cirrhose

⇒ disparition du risque de décompensation

mais le risque de carcinome hépatocellulaire persiste plusieurs années après une RVS

↳ d'où poursuite du dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire

Virus de la rubéole

Pathologie

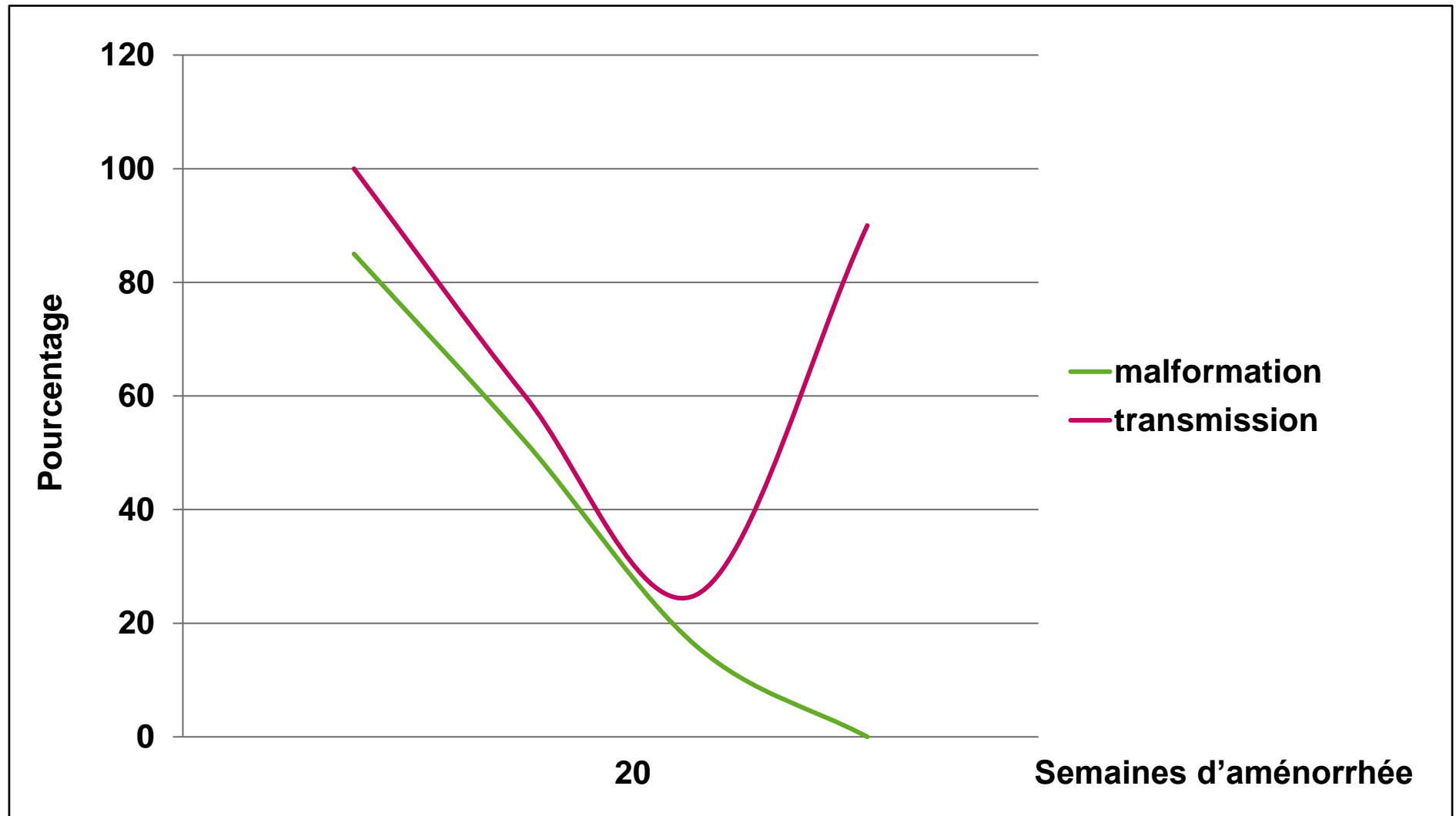
- 👉 Incubation de 16 jours
- 👉 **Forme asymptomatique**
 - ↳ fréquente, 50 %
- 👉 **Rubéole**
 - ↳ éruption rubéoliforme
- 👉 **Rubéole congénitale**

Malformations uniquement en cas de contamination de l'embryon / du fœtus avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée

- ↳ malformations oculaires, neurologiques, auditives et cardiaques
- ↳ fœtopathie (retard de croissance intra-utérin, hépatomégalie...)



Transmission materno-fœtale et malformations



↳ Probabilité de voir un enfant naitre atteint (atteinte embryofœtale) est directement corrélée à l'âge de la grossesse au moment de la transmission

Prophylaxie et traitement

☞ Vaccin à virus vivant atténué

- * 2 injections de ROR : une dose à 12 mois et une dose entre 16 et 18 mois
- * Vaccination **obligatoire** depuis 2018 chez le jeune enfant
- * Tous les enfants non vaccinés âgés de 18 mois et plus et les personnes nées depuis 1980 doivent recevoir 2 doses de vaccin à au moins 1 mois d'intervalle
 - ☞ quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des 3 maladies

☞ **Sérologie obligatoire**

- * en début de grossesse
- * si sérologie négative, suivi sérologique mensuel jusqu'à la 20^{ème} SA
 - ☞ hygiène, éviter les enfants malades et les contacts salivaires
- * vaccination après accouchement

☞ Pas de traitement antiviral spécifique

Variabilité génétique et résistance

Notion de barrière génétique

☞ Présence de mutations

↳ modifications structurales ou fonctionnelles des cibles des antiviraux

☞ Barrière génétique

= dépend du nombre de mutations qui rendent le virus résistant et/ou de la vitesse de sélection de celles-ci

☞ Nombre et type de mutations variables selon la molécule antivirale

* Molécules à **barrière génétique basse**

Exemple des **INNTI**

⇒ phénomène de « tout ou rien »

↳ résistance liée à une seule mutation

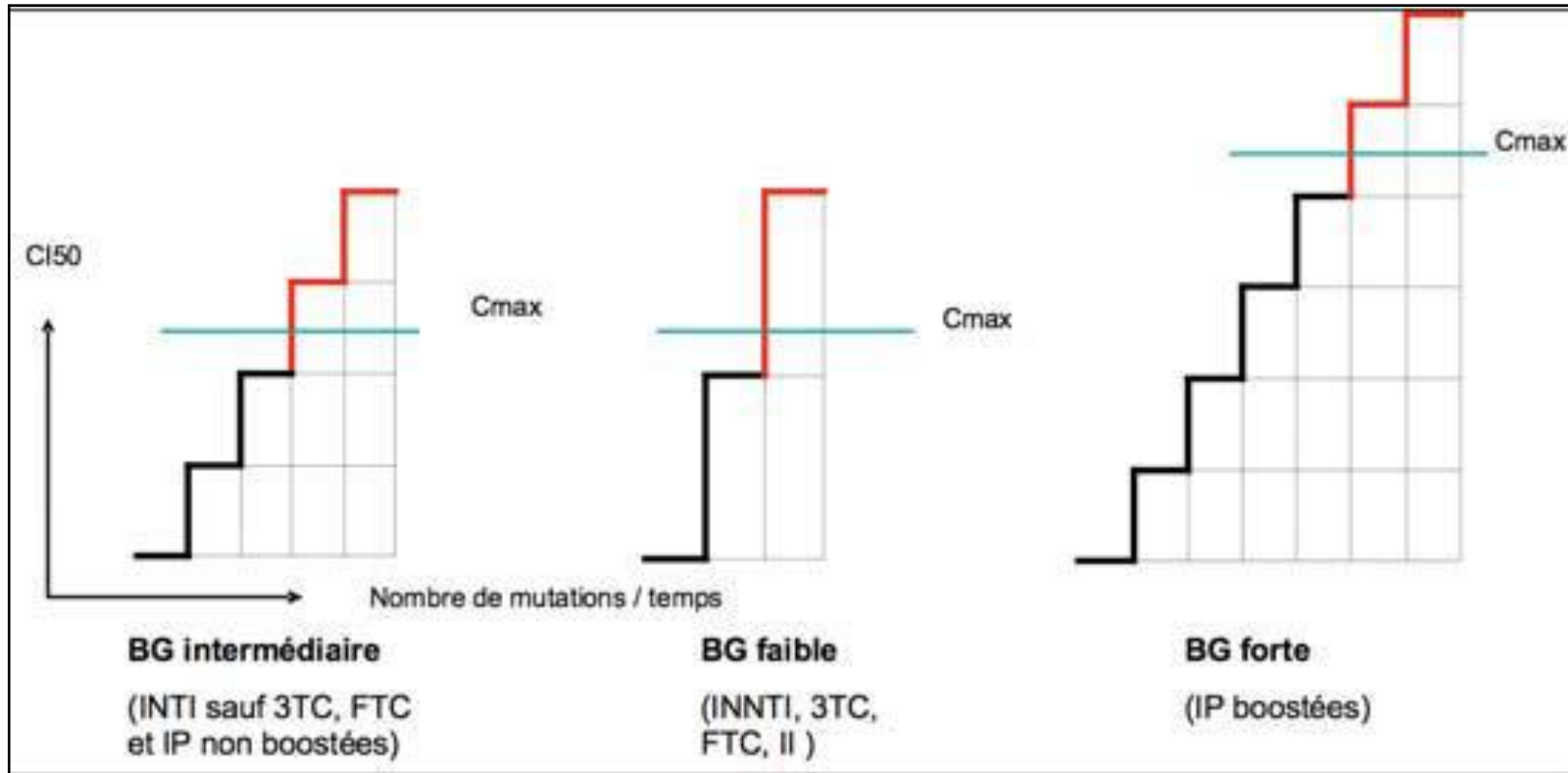
et résistance croisée à tous les INNTI

* Molécules à **barrière génétique élevée**

Exemple des **IP**

⇒ plusieurs mutations nécessaires pour induire une résistance

Exemple de barrière génétique des antirétroviraux



BG : barrière génétique