

VIH - VHB - VHC

Hépatotoxicité liée aux traitements antiviraux chez des patients coinfectés

Alain Landau

Service d'hépto-gastroentérologie, Hôpital Georges Pompidou (Paris)

Stéphane Lévy

Service d'hépto-gastroentérologie, Hôpital Robert Debré (Reims)

Sulkowski M.S.,
Thomas D.L., Chaisson
R.E., Moore R.D.
JAMA, 2000, 283,
74-80

**Hepatotoxicity
associated
with
antiretroviral
therapy in
adults infected
with HIV and
the role of
hepatitis C or
B virus
infection**

**Une étude majeure publiée dans le JAMA dresse les facteurs de
risque d'hépatotoxicité des antirétroviraux chez les personnes
vivant avec le VIH et notamment coinfectées par le VHC. Reste à
déterminer des recommandations en matière de traitement
anti-VIH chez les patients coinfectés.**

Entre janvier 1996 et janvier 1998, Sulkowski et coll. ont analysé prospectivement une cohorte de 381 patients ayant débuté, dans leur centre universitaire, une thérapie antirétrovirale. Parmi ces 381 patients non randomisés, 211 avaient reçu une ou plusieurs inhibiteurs de protéase (IP) et 87 un traitement associant un ou plusieurs analogues nucléosidiques (AN). Tous les patients avaient reçu plus de 45 jours de traitement anti-VIH. Les patients étaient revus à 1 mois puis tous les 3 mois après l'initiation du traitement. L'hépatotoxicité était cotée en 5 grades (0 à 4) en fonction des taux sériques d'ASAT et d'ALAT, en valeur absolue ou par rapport au niveau préthérapeutique si ce taux était élevé du fait d'une hépatopathie

chronique préexistante. Une hyperbilirubinémie "sévère" était prise en compte de façon indépendante dans l'hépatotoxicité. En cas d'élévation importante des transaminases, les autres causes d'hépatopathie aiguë (virales, toxiques) étaient exclues.

Parmi les 211 patients du groupe IP, la détection d'anticorps anti-VHC et celle de l'antigène HBs étaient notées respectivement chez 102 (48%) et 7 (3,3%) sujets. Dans le groupe AN (87 patients), les sérologies virales C et B étaient notées chez 52 (60%) et 1 (1,1%) patients respectivement. Avant initiation du traitement, les caractéristiques des patients recevant ou non un traitement comprenant une antiprotéase différaient sur les points suivants: usage de drogue (49 versus 60%), taux de CD4 (48% avaient des CD4 < 100/mm³ vs 32%), virémie VIH (médiane 55 000 vs 23 000 copies/ml) et origine ethnique. Les concentrations médianes préthérapeutiques de CD4, dans les groupes IP et AN, étaient de 109/mm³ et 215/mm³, respectivement.

Le suivi médian était de 182 jours dans le groupe IP et de 162 jours dans le groupe AN. Une élévation des transaminases était observée dans tous les sous-groupes sauf chez les sujets non coinfectés par le VHC et ne recevant que des analogues nucléosidiques. Une hépatotoxicité sévère (grade 3 ou 4) était notée chez 10,4 % des patients. L'incidence de l'hépatotoxicité était significativement supérieure pour les sujets recevant un traitement comprenant du ritonavir (ce médicament représentait 48 % des cas de toxicité soit un risque multiplié par 5).

L'hépatotoxicité était significativement plus fréquente s'il existait une infection par le VHC (54% vs 39%, p=0,009), cependant peu sévère dans la majorité des cas (88%).

En analyse multivariée, un risque d'hépatotoxicité sévère était significativement associé avec les éléments suivants: traitement par ritonavir (OR [odds ratio] 8,6) et augmentation des CD4 supérieure à 500/mm³ pendant le traitement (OR 3,6). Une hyperbilirubinémie sévère était observée chez 3,4% des patients traités; 60% des cas étaient attribués à l'indinavir.

Le traitement antirétroviral a été interrompu chez 25 des 31 patients ayant une hépatotoxicité sévère. Aucun des décès survenus ultérieurement (après 90 jours en moyenne pour 4 sujets ayant eu une hépatotoxicité sévère) n'a été attribué à une origine médicamenteuse.

Une étude récente suggère que l'hépatotoxicité des antituberculeux est majorée en cas d'infection par le VHC, par le VIH ou par les deux associés, avec un risque relatif 4, 5 et 15 fois plus important respectivement (1).

Dans le même état d'esprit, Sulkowski et coll. ont analysé de façon rétrospective l'hépatotoxicité des antirétroviraux chez des patients infectés par le VIH coinfectés ou non par le VHC ou par

le VHB. En analyse univariée, la toxicité hépatique des antirétroviraux était associée à la coinfection par le VHC, mais l'incidence (10,4 %) d'une hépatotoxicité sévère n'était pas associée à celle-ci. En analyse multivariée, les auteurs trouvent une hépatotoxicité sélective d'une antiprotéase (le ritonavir) seule ou en association avec le saquinavir ainsi qu'une plus grande fréquence de cette hépatotoxicité en cas de restauration immunitaire définie par une augmentation des CD4 supérieure à 500/mm³ pendant le traitement.

La prise d'une substitution médicamenteuse, une intoxication alcoolique associée ou la compliance thérapeutique des patients, majoritairement anciens usagers de drogues, n'étaient pas précisées, ce qui peut modifier les résultats de cette étude.

Les patients les plus immunodéprimés étant majoritairement sous multithérapie anti-VIH incluant un ou des inhibiteurs de protéase (avec leurs contraintes liées à la quantité de comprimés et aux prises horaires décalées), la surveillance clinique et biologique est vraisemblablement plus rapprochée dans le groupe HAART et peut donc entraîner une sur-évaluation de l'hépatotoxicité médicamenteuse. Cette hépatotoxicité médicamenteuse a nécessité l'arrêt du traitement antirétroviral chez 9% des patients.

Les auteurs ne précisent pas la durée de cet arrêt pour 25 des 31 patients qui avaient une hépatotoxicité qualifiée de "sévere", alors que les 6 autres continuaient le traitement sans aggravation des paramètres cliniques ou biologiques (trois étaient sous ritonavir-saquinavir). L'effet d'un tel arrêt du traitement pose le problème du rebond de la charge virale du VIH, qui peut favoriser l'émergence de nouvelles souches résistantes, et celui de la chute des CD4 dans un groupe par définition plus immunodéprimé.

Dans leur analyse, Sulkowski et coll. semblent considérer qu'une sérologie positive pour le VHC chez les patients coinfectés par le VIH signifie l'existence d'une réplication active du virus. Or, 20 à 30% des patients VIH possédant des anticorps contre le VHC n'ont pas de réplication détectable active du VHC (2). A l'inverse, lorsque l'ARN du VHC est détectable, le niveau de virémie chez le patient coinfecté non traité est 5 à 10 fois plus élevé que chez l'immunocompétent (3). Par ailleurs, l'impact d'un traitement type HAART incluant un inhibiteur de protéase sur la virémie C reste controversé, avec pour certains patients une élévation précoce et pour d'autres une diminution tardive voire une absence de modification de cette virémie (4, 5, 6, 7). Dans l'étude de Sukowski, les virémies quantitatives du VHC et l'histologie hépatique initiales n'étaient pas connues, ce qui est susceptible d'entraîner une sous-estimation de l'incidence de l'hépatotoxicité dans le groupe coinfecté VIH-VHC, dans lequel certains patients peuvent être non-virémiques pour le VHC. De

même, il n'est pas précisé si les patients porteurs de l'AgHBs sont virémiques. Plusieurs publications rapportent une aggravation de l'hépatite B ou de l'hépatite C au décours d'une immunodépression thérapeutique (chimiothérapie anticancéreuse?) ou viro-induite (restauration immunologique après HAART) (8, 9). La restauration immune, associée à une augmentation du taux des CD4 et aussi des CD8 (en particulier dans l'infiltrat inflammatoire), n'est pas analysable dans ce travail puisque les CD8 n'ont pas été recueillis. En effet, l'immunité cellulaire de type CD4 (dirigée notamment contre les protéines structurales NS4 de la capsid) et la réponse cytotoxique CD8 (dirigée sur les protéines NS3, NS5) jouent un rôle important dans le contrôle de l'infection VHC. Une réponse immunologique de type TH1 serait plus volontiers associée à une clairance virale alors qu'une réponse TH2 aux antigènes viraux du VHC entraîne une évolution plus fréquente vers la chronicité (10).

L'impact de la restauration immunologique chez les patients coinfectés devrait être mieux appréhendé après les résultats de l'essai prospectif Trivir, coordonné par l'ANRS. Dans l'étude de Sulkowski, l'effet de la restauration immune sur l'hépatotoxicité médicamenteuse n'est pas associé à la coinfection par le VHB, probablement à cause du faible nombre de patients porteurs de l'Ag HBs.

Dans la plupart des études utilisant des antiprotéases, l'hépatotoxicité médicamenteuse n'est pas limitée au ritonavir mais est observée aussi pour d'autres molécules telles que l'indinavir ou le nelfinavir, la plupart du temps dans un contexte de coinfection par le VHB ou le VHC (11, 12, 13, 14). La quasi-totalité des molécules utilisées dans le VIH empruntent une voie de dégradation commune à de nombreuses molécules (isoformes du cytochrome P450) en interagissant les unes avec les autres, soit en augmentant soit en diminuant les taux sériques des médicaments, selon l'effet inhibiteur ou non sur le cytochrome, tout en majorant la production de métabolites réactifs instables pouvant léser les hépatocytes.

Plus récemment, des cas d'acidoses lactiques sévères avec défaillances multiviscérales (par toxicité cumulative ?), non retrouvés dans l'étude de Sukowski, ont été rapportés avec différents analogues nucléosidiques (d4T, ddI, AZT...), avec stéatose microvacuolaire témoignant d'une cytopathie mitochondriale acquise sans lien évident avec une coinfection par le VHC ou par le VHB (15, 16). Cette toxicité hépatique n'est pas le seul fait des analogues nucléosidiques et des inhibiteurs de la protéase, puisqu'on la retrouve aussi avec un analogue non nucléosidique (la névirapine) responsable de plusieurs cas d'hépatites fulminantes d'allure immunoallergique.

Cette étude souligne à nouveau différents facteurs de risque liés

à la toxicité hépatique des antirétroviraux chez les patients coinfectés par le VIH, sans pouvoir échapper à certains biais méthodologiques inhérents à son caractère rétrospectif.

En pratique, devant la multitude des causes d'anomalie des tests hépatiques dans la population infectée par le VIH coinfectée par le VHB ou le VHC, il est nécessaire d'évaluer l'hépatopathie sous-jacente avant introduction d'un traitement antirétroviral ou lors d'une modification de traitement afin de préciser l'existence d'autres lésions éventuellement associées (cytopathie mitochondriale a minima, hépatotoxicité médicamenteuse, stéatose, etc.).

Cette évaluation doit se faire avant apparition d'une immunodépression sévère. Elle permettra, en fonction des lésions observées, de privilégier ou non le traitement de l'hépatopathie virale sous-jacente, le traitement VIH, ou les deux associés, tout en surveillant non seulement les paramètres classiques de la biologie hépatique (ALAT, ASAT, Gamma-GT, phosphatases alcalines et bilirubine) mais aussi les lactates.

1 - Ungo JR, Jones D, Ashkin D et al.

" Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the HIV "

Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157, 1871-6

2 - Perez-Gracia T, Galan F, Fernandez-Gutierrez C et al.

" Relationship of hepatitis C viremia to HIV state and to infection by specific hepatitis C genotypes "

Liver, 1999, 19, 288-93

3 - Zylberberg H, Pol S

" Reciprocal interactions between HIV and hepatitis C virus infections "

Clin Infect Dis, 1996, 23, 1117-25

4 - Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C et al.

" Tritherapy for HIV infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects "

Clin Infect Dis, 1998, 26, 1104-6

5 - Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B et al.

" Impact of treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV "

J Infect Dis, 1998, 177, 783-5

6 - Vento S, Garofano T, Renzini C et al.

" Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfecting patients on antiretroviral combination therapy "

AIDS, 1998, 12, 1167

7 - Fialaire P, Payan C, Vitour D et al.

" Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for HIV infection "

J Infect Dis, 1999, 180, 574-5

8 - John M, Flexman J, French MA

" Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? "

AIDS, 1998, 12, 2289-93

9 - Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F et al.

" Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a HIV infected patient receiving triple antiretroviral therapy "

Clin Infect Dis, 1998, 27, 1255-8

10 - Nelson DR, Lau JY

- " Pathogenesis of chronic hepatitis C virus infection "
Antivir Ther, 1998, 3, 25-35
- 11 - Brau N, Leaf HL, Wieczorek RL, Margolis DM
" Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir "
Lancet, 1997, 349, 924-5
- 12 - Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B et al.
" Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment "
AIDS, 1998, 12, 1722-4
- 13 - Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V
" Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy "
AIDS, 1998, 12, 125-6
- 14 - Markowitz M, Conant M, Hurley A et al.
" A preliminary evaluation of nelfinavir mesylate, an inhibitor of HIV-1
protease, to treat HIV infection "
J Infect Dis, 1998, 177, 1533-40
- 15 - Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA
A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction
associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease
inhibitor-related lipodystrophy syndrome
AIDS, 2000, 14, 25-32
- 16 - Brivet FG, Nion I, Megarbane B et al.
" Fatal lactic acidosis and liver steatosis associated with didanosine and
stavudine treatment: a respiratory chain dysfunction? "
J Hepatol, 2000, 2, 364-5