

Le surdosage en inhibiteurs de protéase n'est pas la cause principale d'augmentation des transaminases à l'institution des antirétroviraux chez les patients coïnfectés par le VIH et le VHC (cohorte ANRSCO-08 Aproco).

A Gervais¹, E Pereira², G Peytavin³, M-E Lafon⁴,
F Al-Kaied¹, P Trimoulet⁴, P Delamonica⁵, F Raffi⁶,
G Chêne², C Leport¹ et le groupe d'étude Aproco Copilote

¹ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales B Hôpital Bichat Université Paris 7

² ISPED Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux 2

³ Service de pharmacie Hôpital Bichat Université Paris 7

⁴ Service de virologie, Hôpital Pellegrin, Université Bordeaux 2

⁵ Service de Maladies Infectieuses, Hôpital L'Archet, Université Nice

⁶ Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Hôtel Dieu, Université Nantes

“Hépatotoxicité” (ALT) chez les patients infectés par le VIH et traités par ARV

Author	No.	ART	HCV	CD4	Rate	Predictors
Rodriguez ¹	132	PI-based	62%	324	11%	HCV Alc.
Sulkowski ²	211	PI-based	51%	109	12%	HCV ↑CD4
Saves ³	1249	PI + NRTI	44%	234	6%	HCV HBV
den Brinker ⁴	394	PI-based	22%	150	18%	HCV HBV
Martínez ⁵	610	NVP-based	51%	279	9.7%	HCV ALT
Núñez ⁶	222	ART	40%	337	9%	HCV age, Alc.

1. Rodriguez-Rosado et al. *AIDS* 1998;12:1256. 2. Sulkowski et al. *JAMA* 2000;283:74. 3. Saves et al. *AIDS* 1999;13:F115. 4. den Brinker et al. *AIDS* 2000;14:2895. 5. Martínez et al. *AIDS* 2001;15:1261. 6. Núñez et al. *J AIDS* 2001;27:426.

Hépatotoxicité médicamenteuse

Mécanismes possibles

Toxicité dose dépendante : paracétamol, isoniazide

Toxicité immunoallergique : halothane

Cytopathie mitochondriale : aspirine, nucléosides

""Toxicité" indirecte" : corticoïdes et NASH

Mécanismes possibles d'augmentation des transaminases chez les patients infectés par le VIH et traités par ARV

Toxicité médicamenteuse

Syndrome de restauration immunitaire

Causes virales

- VHC
- VHB
- VHG

Syndrome dysmétabolique

Mécanismes physiopathologiques de l'augmentation des transaminases chez les patients coinfectés VIH VHC lors de l'institution des Inhibiteurs de Protéase
Etude cas-témoins. Cohorte APROCO

Soutien SIDACTION

Cohorte de 1281 patients inclus à la mise sous ARV entre 1997 et 1999.

Suivis tous les 4 mois pendant 4 ans.

293 Ac VHC positifs (23%).

Critères d'inclusion

Tous patients Ac VHC + et ayant une augmentation des transaminases après mise sous IP

-asat ou alat ≥ 4 fois la mesure à M00

-asat ou alat $\geq 5N$ avec M00 $\leq 1.26N$

et prélèvements disponibles J0, avant, au pic, après élévation transaminases

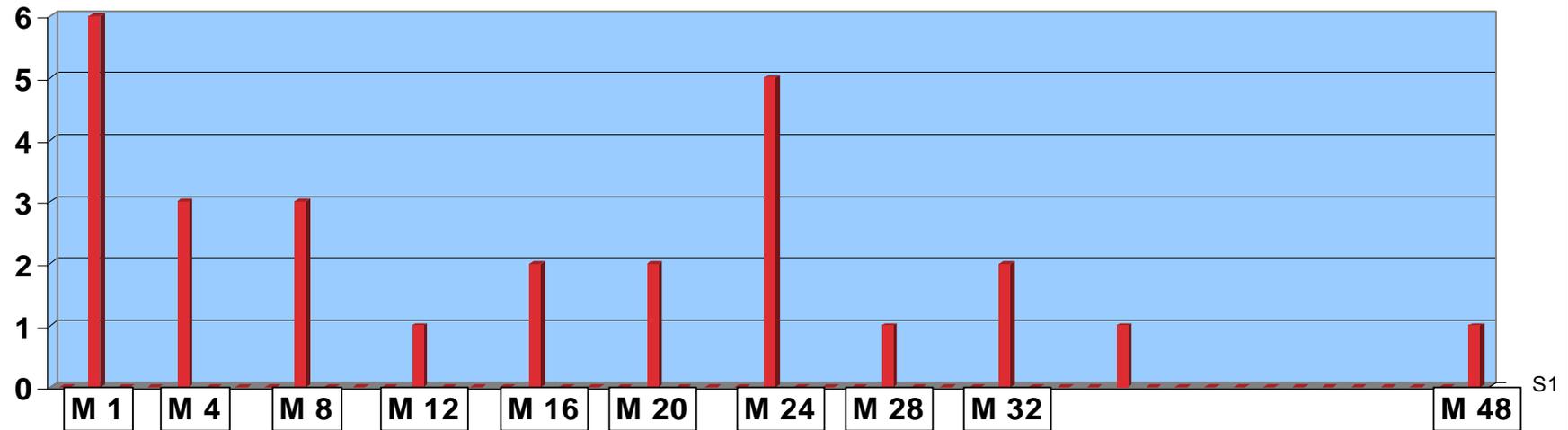
Etudes pharmacologiques, virologiques, immunologiques, métaboliques (base de données et dosages).

27 patients cas ⇒ **78 témoins** (3/cas âge, sexe)

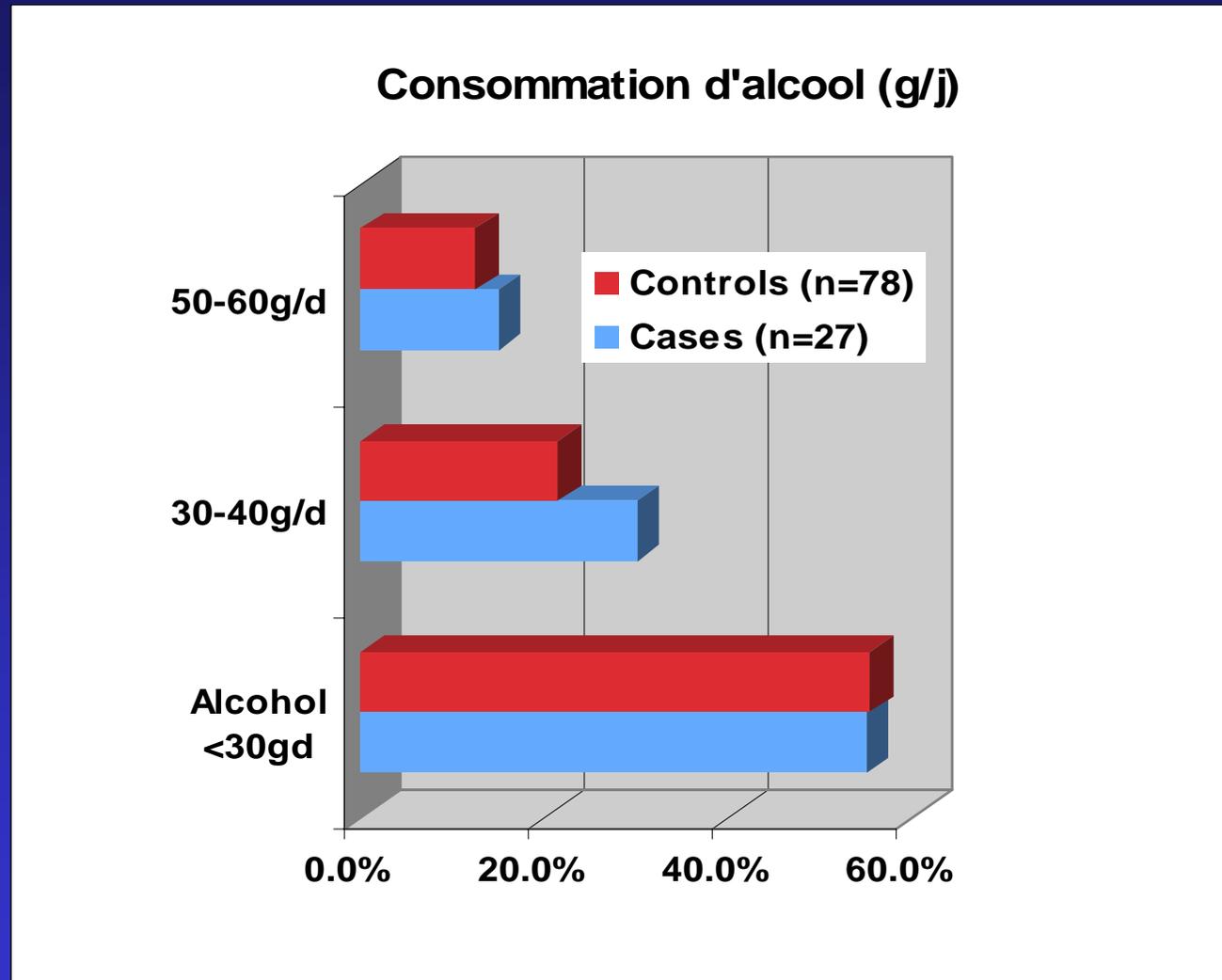
PATIENTS		Cas	Témoins
TOTAL	N 105	27	78
Age(année) médiane	35.5	34.9	35.5
		N %	N %
Sexe masculin		(18) 67	(52) 67
Toxicomanes		(22) 81	(46) 59
Non toxicomanes		(5) 19	(32) 41

⇒ **P = 0.04**

Date d'élévation des transaminases (mois d'IP)



Hypothèse toxique



consommation d'alcool similaire cas et témoins

Schéma thérapeutique au pic d'ALAT

	Cas (n=27)	Témoins (n=78)
Interruption d'ARV	(4) 14.8%	(3) 4.1%
Type d'IP		
Saquinavir	(5) 18.5%	(7) 9.6%
Saquinavir+Ritonavir	-	(8) 11%
Ritonavir	(3) 11.1%	(6) 8.2%
Ritonavir+ Amprenavir	(1) 3.7%	-
Indinavir	(6) 22.2%	(27) 37%
Nelfinavir	(3) 11.1%	(17) 23.3%
Type d'INNRT		
Efavirenz		
Nevirapine	(2) 7.4%	(4) 5.5%
	(3) 11.1%	(2) 2.7%
Type de INRT		
AZT+DDI		
AZT+DDC	(1) 3.7%	(4) 5.5%
AZT+3TC	(1) 3.7%	(2) 2.7%
DDI + 3TC+ D4T	(7) 25.9%	(18) 24.7%
DDI+D4T	(1) 3.7%	-
3TC	(4) 14.8%	(13) 17.8%
3TC+D4T	(1) 3.7%	-
D4T	(7) 25.9%	(27) 37%
DDI	(1) 3.7%	(2) 2.7%
DDC+D4T	-	(2) 2.7%
DDI+D4T +ABC	-	(1) 1.4%
	-	(1) 1.4%

→ schéma thérapeutique similaire cas et témoins

Hypothèse toxique

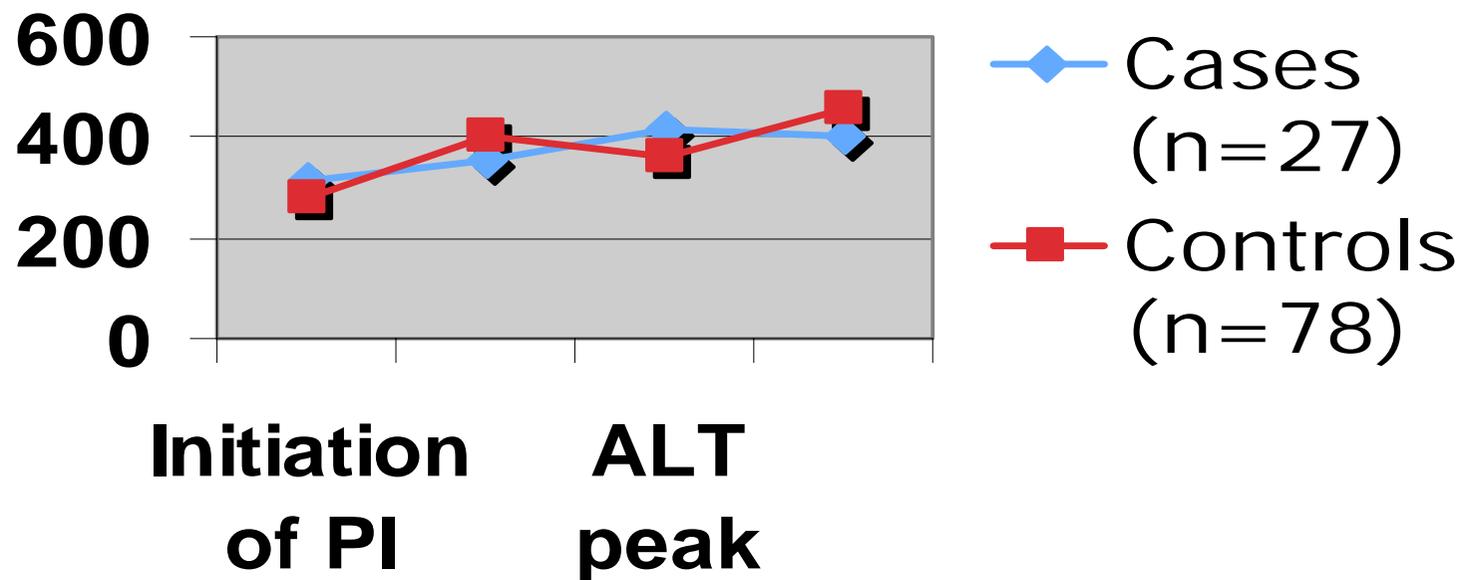
Concentrations d'IP, dosages effectués chez les cas et les témoins

	Cas (n=27)	Témoins (n=78)
% sous dosage		
- avant pic ALAT	(7) 38.9 %	(16) 29.1 %
- pic d'ALAT	(8) 38.1 %	(17) 25.4 %
- après pic d'ALAT	(10) 47.6 %	(28) 50.0 %
% taux thérapeutique		
- avant pic ALAT	(7) 38.9 %	(27) 49.1 %
- pic d'ALAT	(8) 38.1 %	(35) 52.2 %
- après pic d'ALAT	(10) 47.6 %	(22) 39.3 %
% surdosage		
- avant pic ALAT	(4) 22.2 %	(12) 21.8 %
- pic d'ALAT	(5) 23.8 %	(15) 22.4 %
- après pic d'ALAT	(3) 14.3 %	(6) 10.7 %

→ concentrations d'ARV similaires cas et témoins

Hypothèse immunologique

Evolution des CD4 T (/mm³)



→ Evolution CD4 similaire cas et témoins

Hypothèse immunologique

	PATIENTS				Témoins			
	M0	avant	Cas pic	après	M0	avant	pic	après
CD4								
médiane	316	356	414	405	278	399	361	454
(%)	19	21	25	21	20	21	22	24
CD8 (/mm ³)								
médiane	946	945	907	882	923	896	837	950
(%)	63	50	53	57	59	54	51	50

Hypothèse immunologique

PATIENTS		Cas			Témoins		
	avant	pic	après	avant	pic	après	
Delta CD4 /mm ³							
médiane	87	90	107	82	85	119	
CD4/CD8	0.44	0.59	0.36	0.44	0.39	0.51	

médiane du rapport CD4/CD8 au pic ne diffère pas ($p= 0.2342$).

Caractéristiques du VHC

	Cas (n=27)	Témoins (n=78)
génotype VHC		
1	(12) 44.4 %	(32) 41.1 %
2	(2) 7.4 %	-
3	(8) 29.6 %	(10) 12.8 %
4	(2) 7.4 %	(14) 17.9 %
autres ou ND	(3)	(22)
médiane de CV VHC (log)		
initiation des IP	5.9	5.5
avant pic ALAT	6.4	5.6
pic ALAT	6.2	5.7
après pic ALAT	5.7	5.6
ALAT		
initiation des IP	48	47
avant pic ALAT	80	29
pic ALAT	247	37
après pic ALAT	69	43

Géno 3 vs
autres

P = 0.15

Hypothèse VHB

PATIENTS	Cas		Témoins	
	N	%	N	%
Ag Hbs +	3	11	1	1
AgHBs -	24	89	77	99

4 pts AgHBs+

ADN VHB indétectable en amplicor mais positif en PCR us.

Un seul arrêt 3TC, remis après pic.

Une coinfection VHD chez les cas.

→ pas d'influence d'une surinfection VHB

Hypothèse VHG

PATIENTS

Cas

Témoins

ARN qualitatif VHG

NC

9 33 %

18 23 %

PCR +

3 11 %

20 25 %

PCR -

15 56 %

40 52 %

Hypothèse métabolique

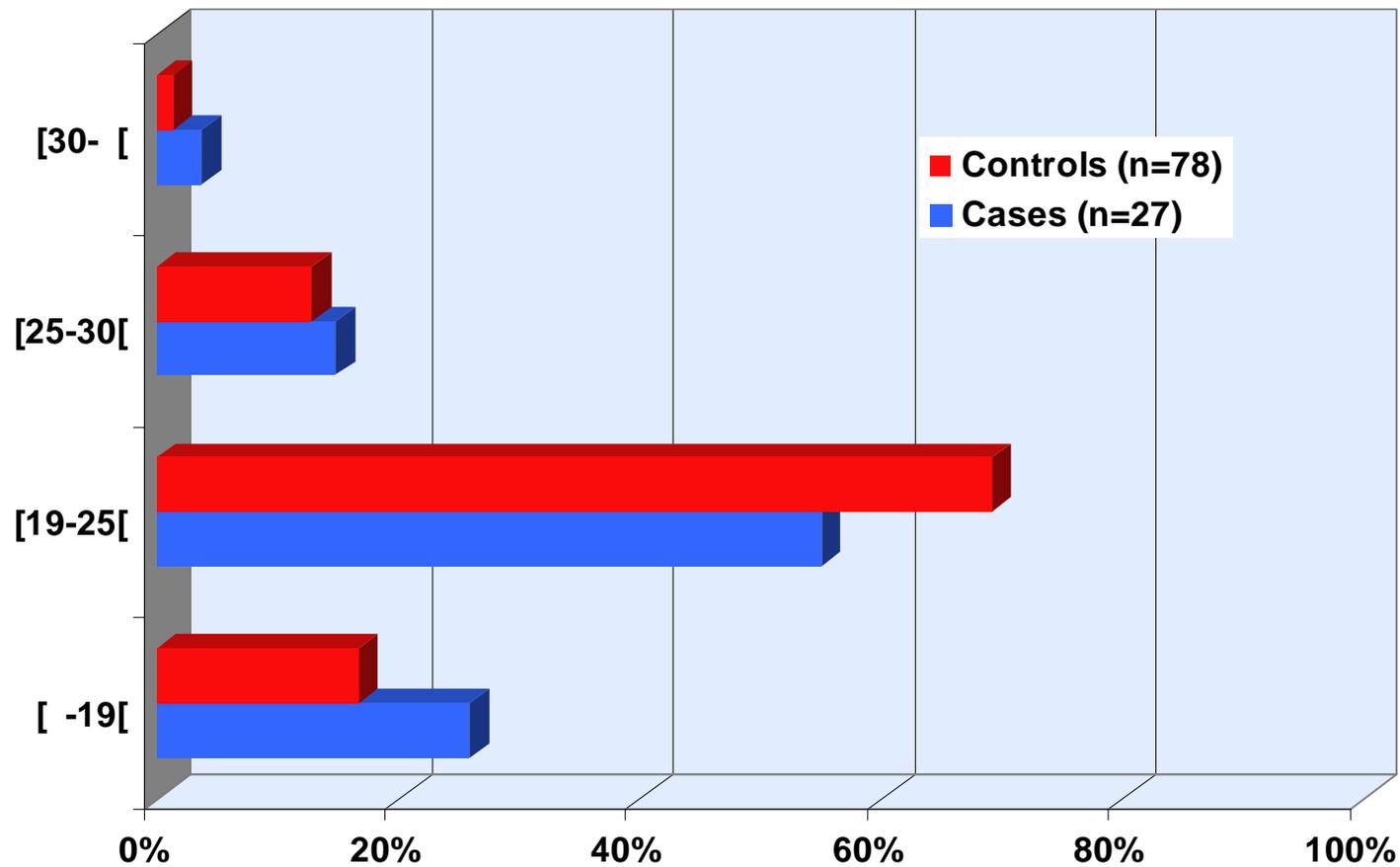
Cas

	M0	avant	pic	après
Cholestérol	(0)	(5)	(4)	(8)
HDL	(0)	(5)	(4)	(6)
Triglycérides	(0)	(5)	(4)	(8)
Glycémie	(1)	(7)	(12)	(13)

? lipodystrophie

Hypothèse métabolique

Indice de masse corporelle



BMI : *catégories « maigre » ou « obèse » versus les autres*
P 0.27

Régression logistique

	OR	IC
Toxicomanie vs autres	2.526	0.933 - 6.834
BMI extrêmes vs les autres	1.660	0.697 - 3.956
génotype 3 vs les autres	1.727	0.728 - 4.097

Conclusions (1)

1- Hétérogénéité des cas

13 dans les 12 mois

12 après 18 mois de traitement

Pas de cause unique à l'élévation des transaminases !

Analyse descriptive des 13 premiers cas :

- 4 cases de restauration immune,
- une hépatite au probénécide
- une réactivation virale B à l'interruption du 3TC

Analyse des dossiers, histologie, détaillée si une hépatotoxicité médicamenteuse est suspectée.

Conclusions (2)

- 2- pas toxicité dose dépendante, ni allergique évidente
- 3- pas d'argument pour pathogénicité VHC mais génotype 3 ?
- 4- pas d'interactions VHB/VHG
- 5- autres médicaments (toxicomanes vs les autres)
- 6- Modification QUALITATIVE, notamment CD8 médiée, de l'immunité anti VHC sous ARV n'a pas pu être testée

Remerciements

Conseil Scientifique :

Comité de Pilotage : Investigateurs coordonnateurs : C. Leport, F. Raffi,

Coordonnateurs méthodologistes : G. Chêne, R. Salamon,

Coordonnateurs Sciences sociales : J-P. Moatti, J. Pierret, B. Spire

Coordonnateurs virologues : F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier,

Coordonnateurs pharmacologues : G. Peytavin, R. Garraffo

Autres membres : D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel.

Comité de Validation des Événements : L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P.

Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux

Coordination de projet : F. Collin

Observateurs : P. Bursachi, JF. Delfraissy, J. Dormon, M. Garré

Coordinateurs du Groupe de Recherche Clinique : V. Le Moing, C. Lewden

Centres investigateurs : Amiens (Pr JL. Schmit), Angers (Dr JM. Chennebault), Belfort (Dr JP. Faller), Besançon (Pr JL. Dupond, Dr JM. Estavoyer, Pr P. Humbert), Bobigny (Pr A. Krivitzky), Bordeaux (Pr M. Dupon, Pr Longy-Boursier, Pr P. Morlat, Pr JM. Ragnaud), Bourg-en-Bresse (Dr P. Granier), Brest (Pr M. Garré), Caen (Pr R. Verdon), Compiègne (Dr Y. Domart), Corbeil Essonnes (Dr A. Devidas), Créteil (Pr A. Sobel), Dijon (Pr H. Portier), Garches (Pr C. Perronne), Lagny (Dr P. Lagarde), Libourne (Dr J. Ceccaldi), Lyon (Pr D. Peyramond), Meaux (Dr C. Allard), Montpellier (Pr J. Reynes), Nancy (Pr T. May), Nantes (Pr F. Raffi), Nice (Pr JP. Cassuto, Pr P. Dellamonica), Orléans (Dr P. Arzac), Paris (Pr E. Bouvet, Pr F. Bricaire, Pr P. Bergmann, Pr J. Cabane, Dr G. Cessot, Pr P.M. Girard, Pr L. Guillevin, Pr S. Herson, Pr C. Leport, Pr MC. Meyohas, Pr J.M. Molina, Pr G. Pialoux, Pr D. Salmon), Poitiers (Pr B. Becq-Giraudon), Reims (Pr R. Jaussaud), Rennes (Pr C. Michelet), Saint-Etienne (Pr F. Lucht), Saint-Mandé (Pr T. Debord), Strasbourg (Pr JM. Lang), Toulon (Dr JP. De Jaureguiberry), Toulouse (Pr B. Marchou), Tours (Pr JM. Besnier).

Monitoring et analyse

C. Alfaro, F. Alkaied, C. Barennes, S. Boucherit, AD Bouhnik, C. Brunet-François, M.P. Carrieri, M. Courcoul, F. Couturier, J.L. Ecobichon, M. François, L. Iordache, V. Journot, P. Kurkdji, R. Lassalle, J.P. Legrand, E.

Lootvoet, E. Pereira, M. Préau, C. Protopopescu, J. Surzyn, A. Taieb, F. Tourteau, V. Villes, H. Zouari.

Et M-E Lafon