

CONTEXTE

La toxicité hépatique de l'efavirenz a une faible incidence (< 5%). Son évolution est auto-limitée et est fréquemment liée à des comorbidités (cf. Poster M-43). La présence d'une co-infection VHB et/ou VHC constitue un facteur de risque.

Dans une étude chez 312 patients débutant un traitement par EFV sur une période de 5 ans (1996-2001), une augmentation de grade 3 ou 4 des transaminases (> 5 N) était observée chez 8% des patients, la médiane de survenue étant à 100 jours. La présence d'une co-infection VHC ou VHB multipliait par 2 le risque de cytolyse sévère (Sulkowski M, *Hepatology* 2002; 35:182-9).

Le mécanisme de l'hépatotoxicité (cytolyse hépatique sévère) sous EFV n'est pas connu, la documentation histologique étant exceptionnelle, et est possiblement multifactoriel dans de nombreux cas :

- reconstitution immunitaire
- concentration élevée d'EFV en raison soit d'une atteinte hépatique pré-existante (VHB/VHC), soit d'une clairance hépatique diminuée (profil génétique)
- association à une molécule hépatotoxique (INTI responsable de toxicité mitochondriale).

OBSERVATION

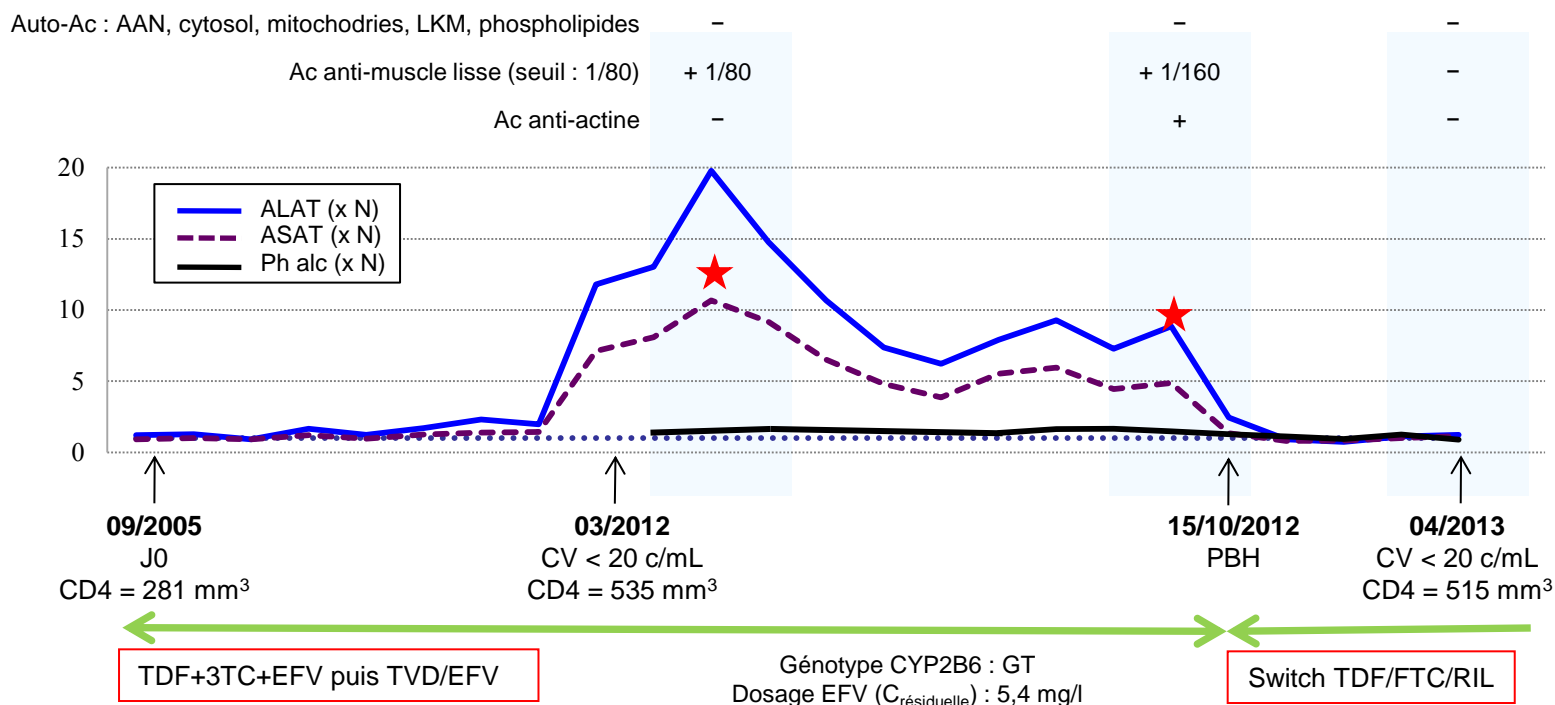
Nous présentons un **cas unique d'hépatotoxicité sévère et réversible liée à l'efavirenz**.

Il s'agit d'un homme de 39 ans, noir, diagnostiqué VIH-1 en 2001, asymptomatique, sans aucune co-morbidité, ni co-médication. Initiation d'un traitement ARV par **TDF + 3TC + EFV** en septembre 2005 (CD4 : 281/mm³, 15%). CV indétectable dès M1, le restant en permanence pendant tout le suivi ultérieur, CD4 > 500/mm³ depuis 2009, relais **TDF/FTC/EFV** en 2009.

Lors d'un bilan de suivi systématique, découverte d'une **cytolyse hépatique > 5 N (cholestase minime), inexpliquée**, asymptomatique. Aucune co-médication, ni alcool, ni drogue. Bilan répété négatif (inflammatoire, infectieux, métabolique, morphologique). Ac anti-muscle lisse anti-actine à titre faible, non confirmé par dot.

Au bout de 7 mois de persistance de la cytolyse inexpliquée, réalisation d'une PBH et switch EFV pour RIL (Atripla® pour Eviplera®) : **résolution de la cytolyse en 15 jours, et négativation à M3 des Ac anti-muscle lisse**. Recul de 6 mois : bilan hépatique strictement normal.

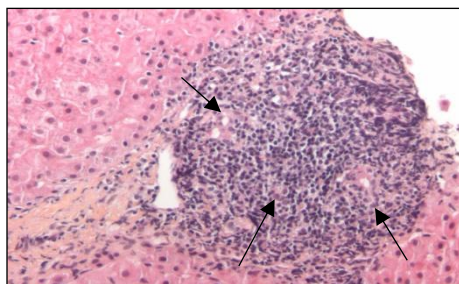
EVOLUTION CYTOLYSE ET RESULTATS DU BILAN



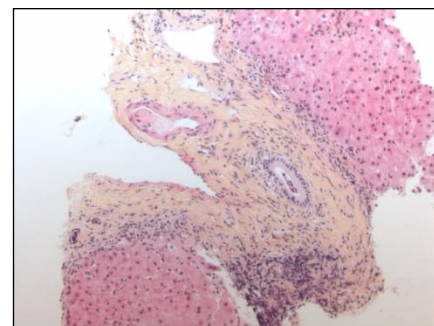
★ Bilan négatif (CRP < 5 mg/l)

- **Infectieux** : VHA, VHB (Ac et ADN), VHC (Ac et PCR), VHE (Ac et PCR), EBV, Herpès, CMV, Toxoplasme, Syphilis, *Bartonella*, Lyme, Schistosomose
- **Métabolique** : Glycémie, Lipides, Fer sérique, Ferritine, Céruloplasmine, TSH
- **Morphologique** : 2 échographies abdominales (Mars, Septembre), Scanner thoraco-abdominal avec injection (Mai)

PBH (15/10/2012) : Elargissement fibreux portal avec quelques septa et fibrose sinusoïdale. Infiltrat lymphocytaire portal avec cholangite et fibrose péricanalaire focale. Aspect en faveur d'une cholangite sclérosante.



HES X 200 : Espace porte élargi avec infiltrat lymphocytaire dense et lésions de cholangite chronique destructrice (les flèches montrent des canaux biliaires agressés, altérés par l'infiltrat).



HES X 100 : espace porte élargi avec infiltrat lymphocytaire et fibrose péri-canalalaire jeune.

DISCUSSION

Les cas d'hépatotoxicité sous EFV surviennent habituellement au cours des 8 premières semaines de traitement et associent fréquemment des signes systémiques d'hypersensibilité (notamment fièvre, rash et hyperéosinophilie). La présence d'auto-Ac est rare. Les données histologiques sont très rares, une observation suggérant un mécanisme immuno-allergique (Verdon R. *J Hepatol* 2001; 34:783-5).

Le tableau pouvait faire discuter une hépatite auto-immune de type I, mais la chronologie et l'histologie vont contre cette hypothèse.

D'autres mécanismes de toxicité sont également évoqués : toxicité mitochondriale, stéatose, hyperplasie nodulaire régénérative, aucun de ces stigmates n'étant présents dans notre observation.

La cholangite sclérosante n'est pas plus fréquente chez les patients VIH+ et survient le plus souvent dans un contexte d'immunodépression sévère et d'infection opportuniste, circonstance absente dans le cas rapporté.

Des concentrations plasmatiques élevées d'EFV, en rapport avec le polymorphisme génotypique du CYP2B6*6, sont associées à une majoration du risque d'hépatotoxicité (Yimer G, *Pharmacogenomics J* 2012; 12:499-506). Un taux élevé résiduel d'EFV était observé dans le cas rapporté (phénotype GT).

En conclusion, ce cas particulier d'hépatotoxicité à l'EFV avec manifestations auto-immunitaires et modifications histologiques atypiques, a totalement et rapidement régressé après switch EFV/RIL.