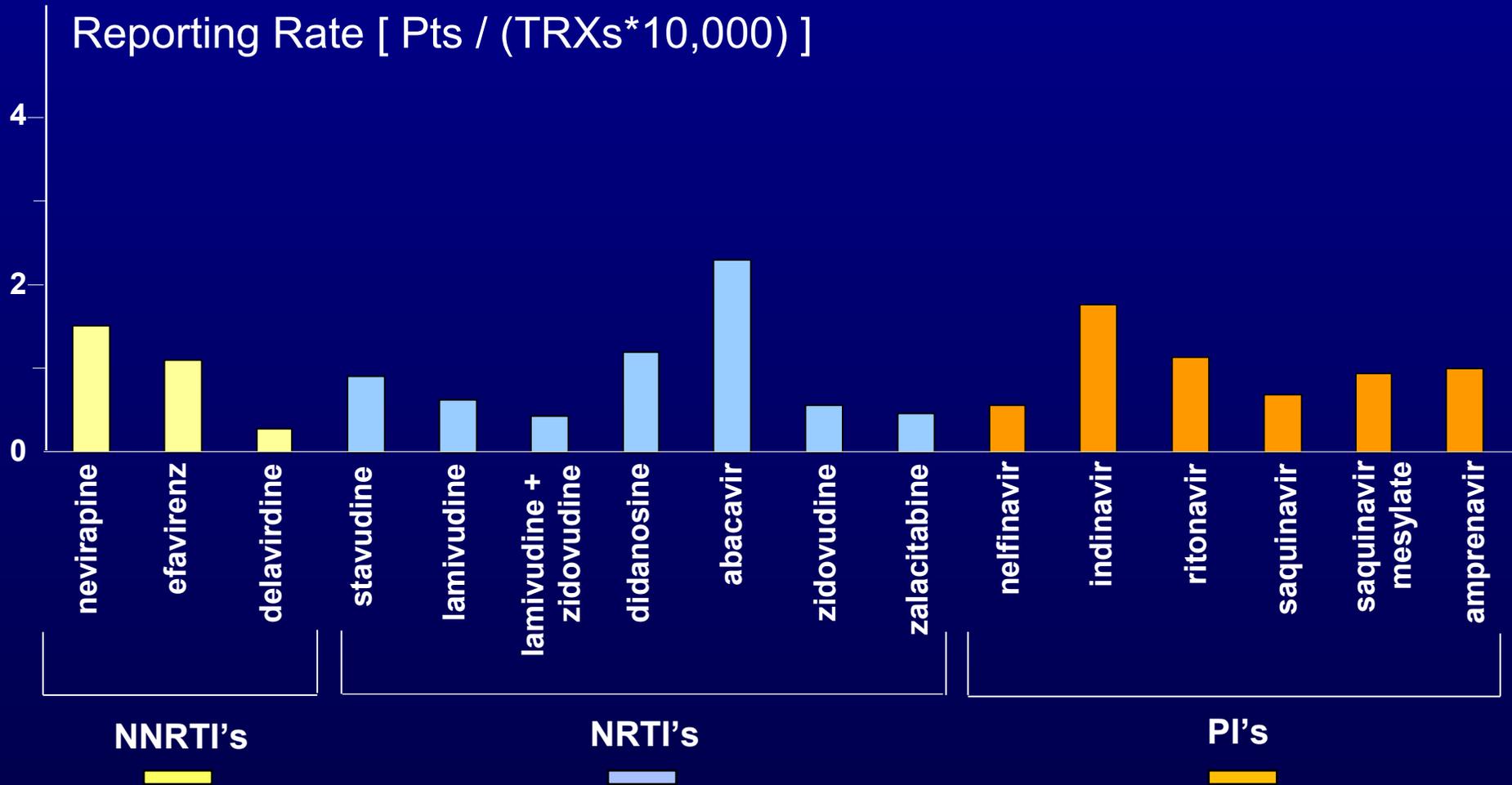


Manifestations hépatiques des antirétroviraux

Stanislas Pol

Unité d'Hépatologie & Inserm U-567
Hôpital Cochin, Paris, France

« Hépatites » et antirétroviraux 1996-2000 FDA data base

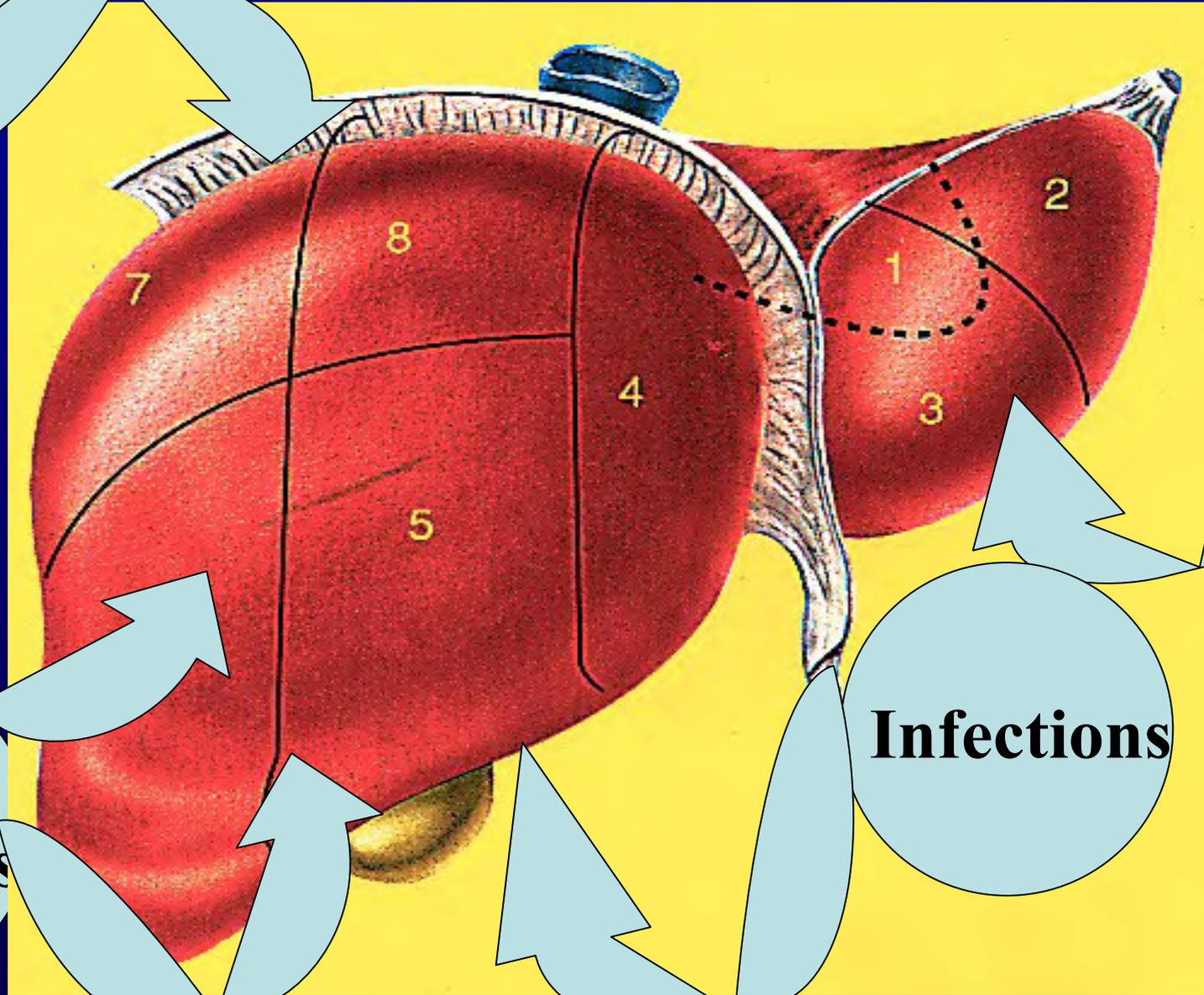


Foie et VIH

Virus

Toxiques

**Maladies
Vasculaires**



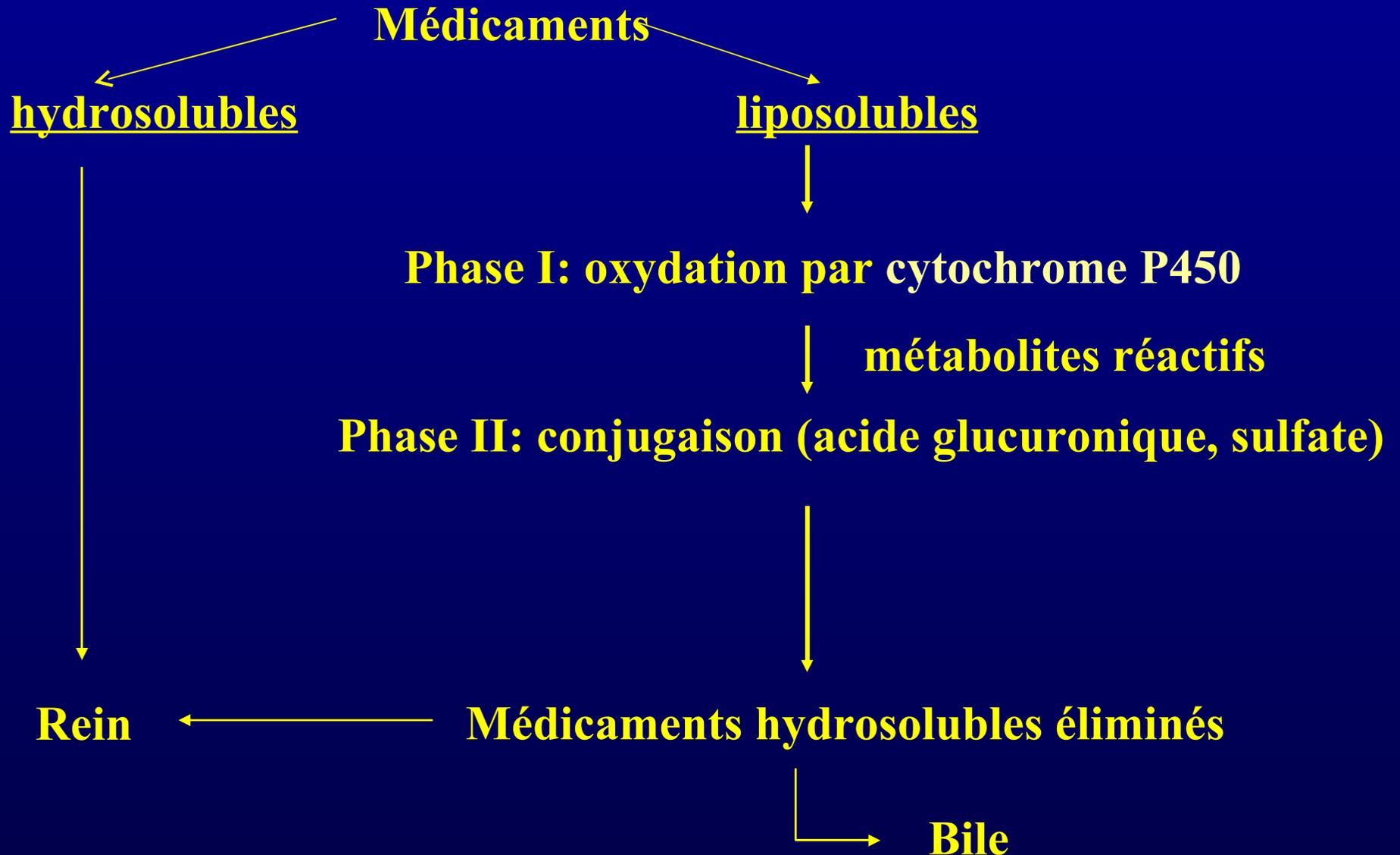
Autres

Infections

- Hépatites médicamenteuses
- Intrications étiologiques
- Conséquences

- Hépatites médicamenteuses
- Intrications étiologiques
- Conséquences

Métabolisme des médicaments



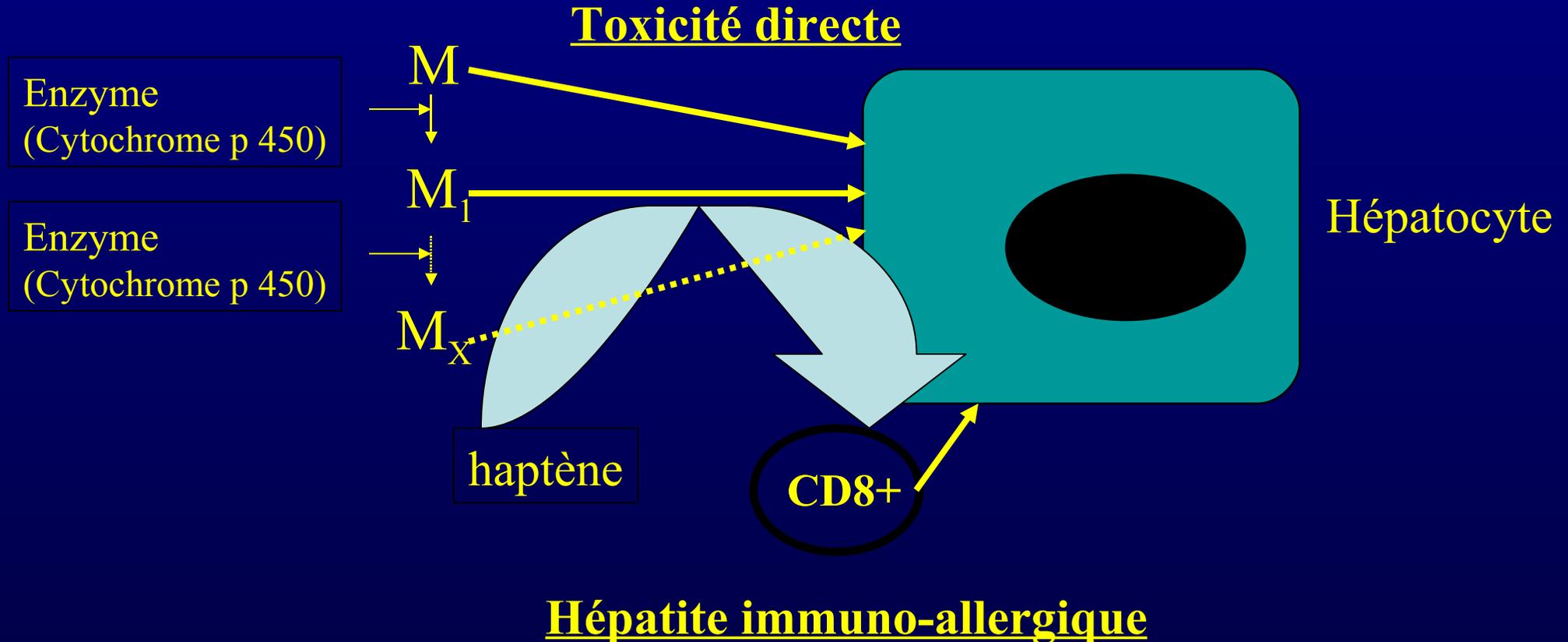
Hépatites médicamenteuses

Hépatite

Inflammation du foie

médicamenteuse

liée à la prise d'un médicament M



Hépatopathies médicamenteuses

- Hépatites médicamenteuses
- Surcharges: stéatose (microvacuolaire)
- Atteinte vasculaire: péliose, HNR, MVO
- Granulomatose

Imputabilité

Sémiologie (élimination des autres causes d'hépatopathie)

S1

S2

S3

Chronologie

C0

I0

I0

I0

C1

I1

I1

I2

C2

I1

I2

I3

C3

I3

I3

I4

Imputabilité

I0 nulle

I3 vraisemblable

I1 douteuse I4 très vraisemblable

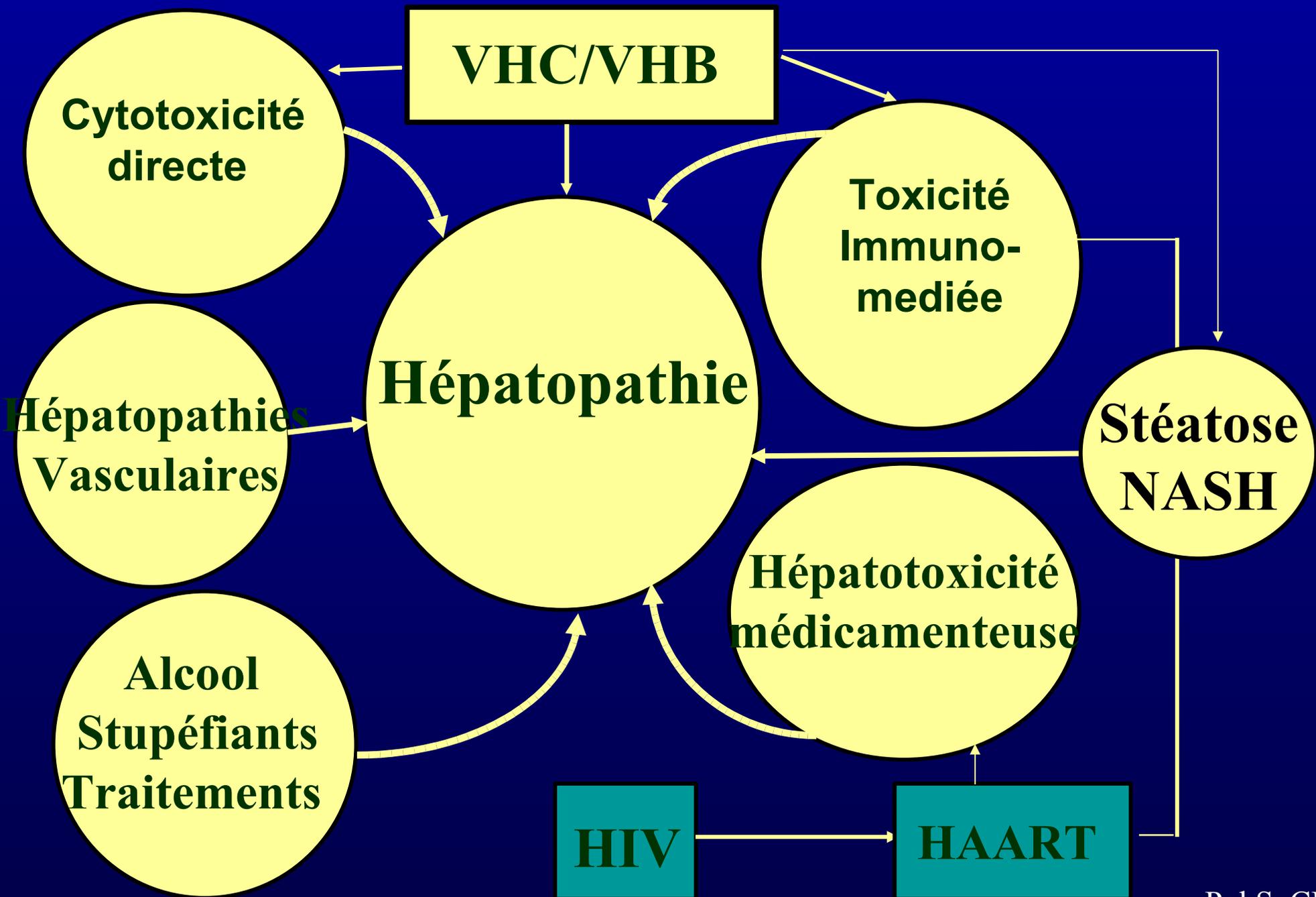
I2 plausible

Difficultés diagnostiques

- 1) La maladie traitée → anomalies hépatiques (infection)
- 2) Prise de plusieurs médicaments hépatotoxiques
- 3) Nouveaux médicaments
- 4) Produits réputés inoffensifs (phytothérapie)
- 5) Prescriptions médicamenteuses difficiles à analyser
 - Information cachée (psychotropes)
 - Information oubliée (personnes âgées)
 - Automédication
- 6) Hépatites fulminantes

... peu d'intérêt de la PBH!

- Hépatites médicamenteuses
- Intrications étiologiques
- Conséquences



RIBAVIC – Mitochondriopathie sous ribavirine (pancréatite – hyperlactatémie)

- Incidence
 - 27,5 / 1000 pat./an (tous)
 - 34,1 / 1000 pat./an (avec ARV)
 - 0 / 1000 pat./an (sans ARV)

ddl	d4T	% avec toxicité mitochondriale
Oui	Oui	24 %
Oui	Non	7 %
Non	Oui	0 %
Non	Non	2 %

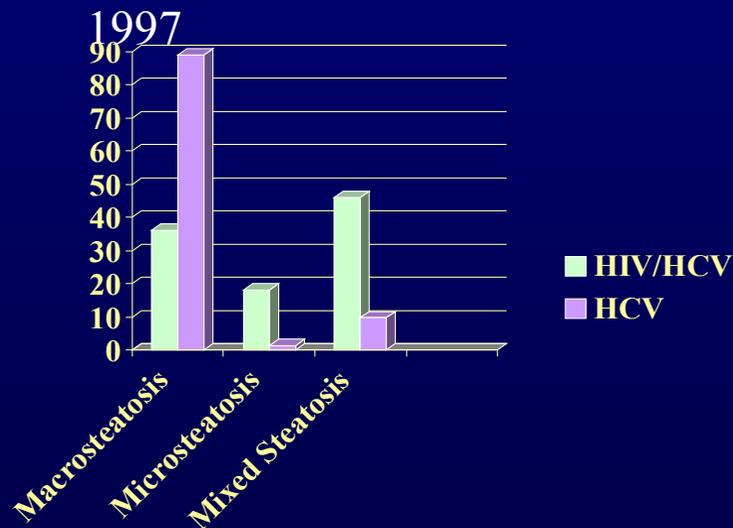
Analyse multivariée : odds-ratio pour ddl = 23 [95 % CI : 5-105]

Stéatoses et VIH

- Ere SIDA: dénutrition
infections opportunistes
- Ere HAART:
analogues nucléosidiques (cytopathie mitochondriale)

Didanosine > stavudine > zidovudine > 3TC/FTC/TFV

Bissuel et al. J Intern Med 1995; Chario et al. J Hepatol 1999; Lenzo et al. AIDS



Etiologies des stéatoses et VIH

- Ere SIDA: dénutrition
infections opportunistes
- Ere HAART:
analogues nucléosidiques (cytopathie mitochondriale)

lipodystrophie: IP

Hyperlipidémie: 74 %

Insulinorésistance: 60 %

Diabète: 7 %

Carr et al. AIDS 1998; Sutinen et al AIDS 2002

Etiologies des stéatoses et VIH

- Ere SIDA: dénutrition
infections opportunistes
- Ere HAART:
analogues nucléosidiques (cytopathie mitochondriale)

lipodystrophie: IP

Hyperlipidémie: 74 %

Insulinorésistance: 60 %

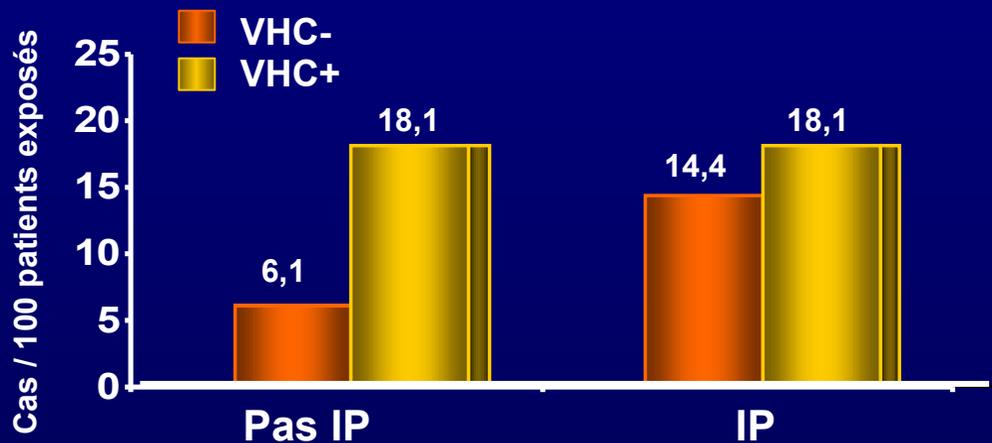
Diabète: 7 %

- Autres causes d'insulinorésistance et de stéatose:
alcool, syndrome dysmétabolique, VHC

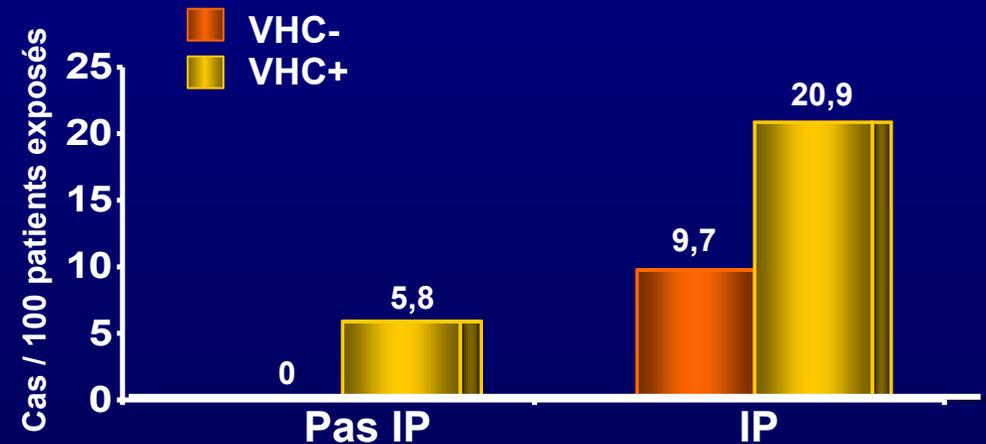
Hépatotoxicités aux NNRTIs

Impact de la co-infection VHC

Nevirapine (n=256)

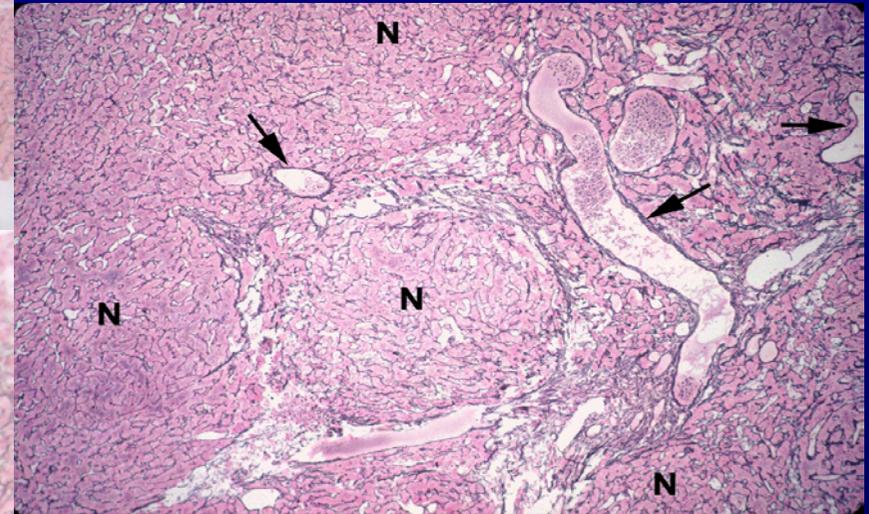
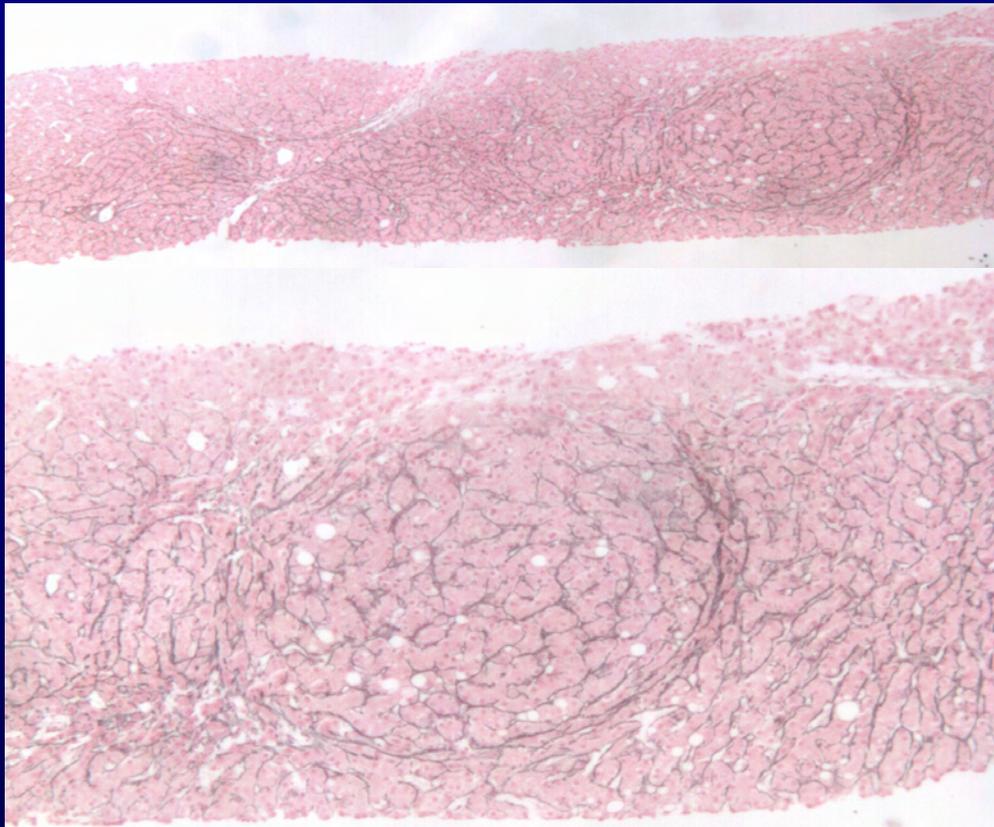


Efavirenz (n=312)



HNR, déficit en protéine S et antirétroviraux

Réticuline X 2.5



Atrophie parenchymateuse localisée
Régénération hépatocytaire compensatrice
Pas de fibrose

X 5

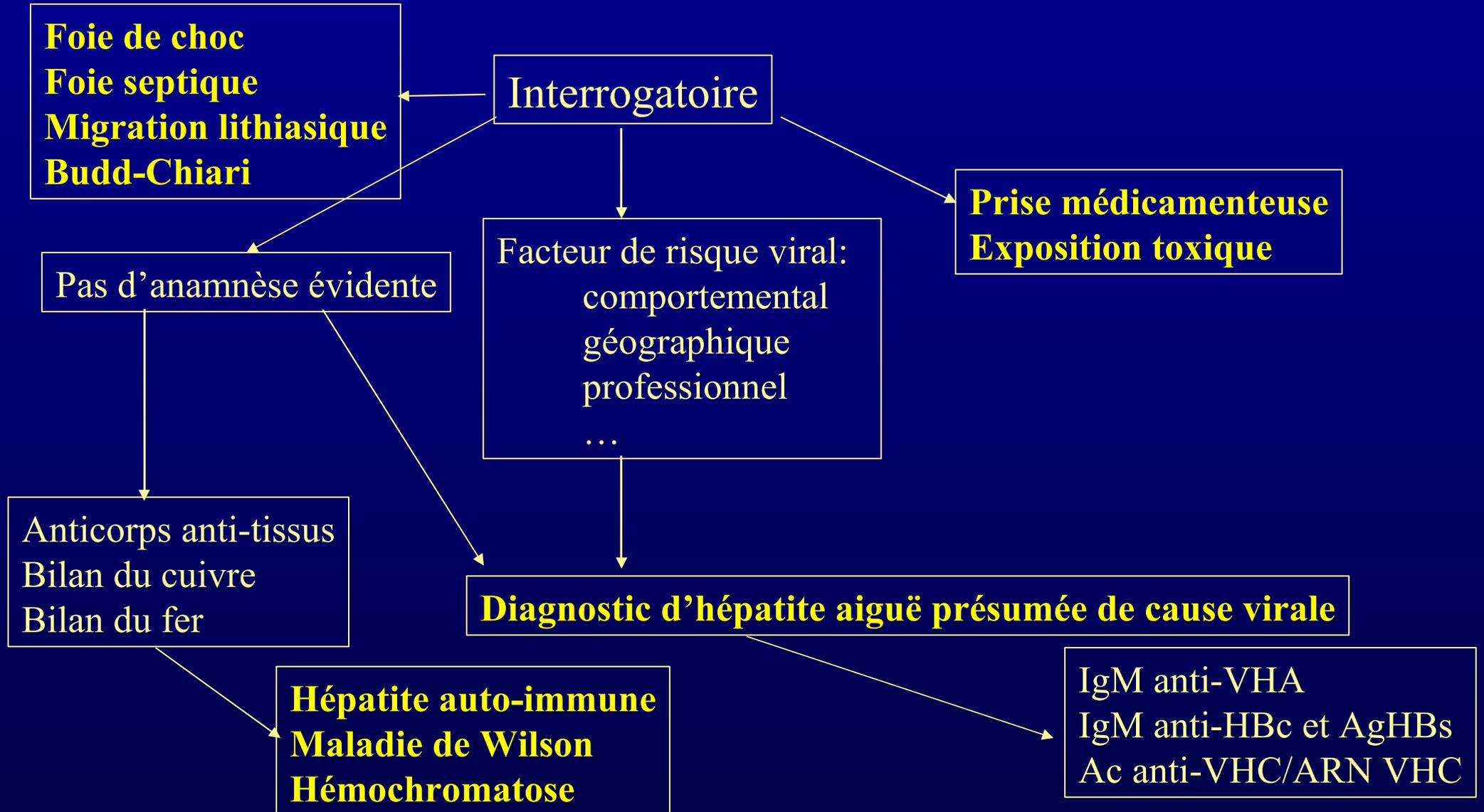
- Hépatites médicamenteuses
- Intrications étiologiques
- Conséquences

Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori

Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori



Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori

Chronologie et enquête étiologique exhaustive
(hépatite aiguë C des MSM)

Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori

3. Causalité médicamenteuse fortement suspectée

- Adapter selon sévérité et mécanisme de l'hépatite
 - Immuno-allergique: arrêt immédiat du médicament incriminé
 - Grade III/IV: arrêt du médicament incriminé

Hépatites médicamenteuses

Evolution

Arrêt du traitement

- Habituellement : guérison en 2 à 12 semaines
- Rarement : évolution fulminante

Poursuite du traitement: cytolyse

- Evolution fulminante ou subfulminante (1/50-100)
Halothane/Paracétamol/Isoniazide/Pyrazinamide/Sulfamides/nevirapine
- ou hépatite chronique, voire cirrhose

cholestases

- cholestases prolongées
- pseudo-cirrhose biliaire primitive ou syndrome de disparition des voies biliaires) surtout si atteinte associée des petits canaux biliaires

Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori

3. Causalité médicamenteuse fortement suspectée

- Adapter selon sévérité et mécanisme de l'hépatite
 - Immuno-allergique: arrêt immédiat du médicament incriminé
 - Grade III/IV: arrêt du médicament incriminé
 - Reprise classiquement contre-indiquée

Hépatites médicamenteuses

Evolution

749 patients sous TPV (RESIST)

76 (10.1%) G_{3/4} ALT/AST *

Poursuite sans interruption

56.8% (42/74)

ALT/AST < G₃:

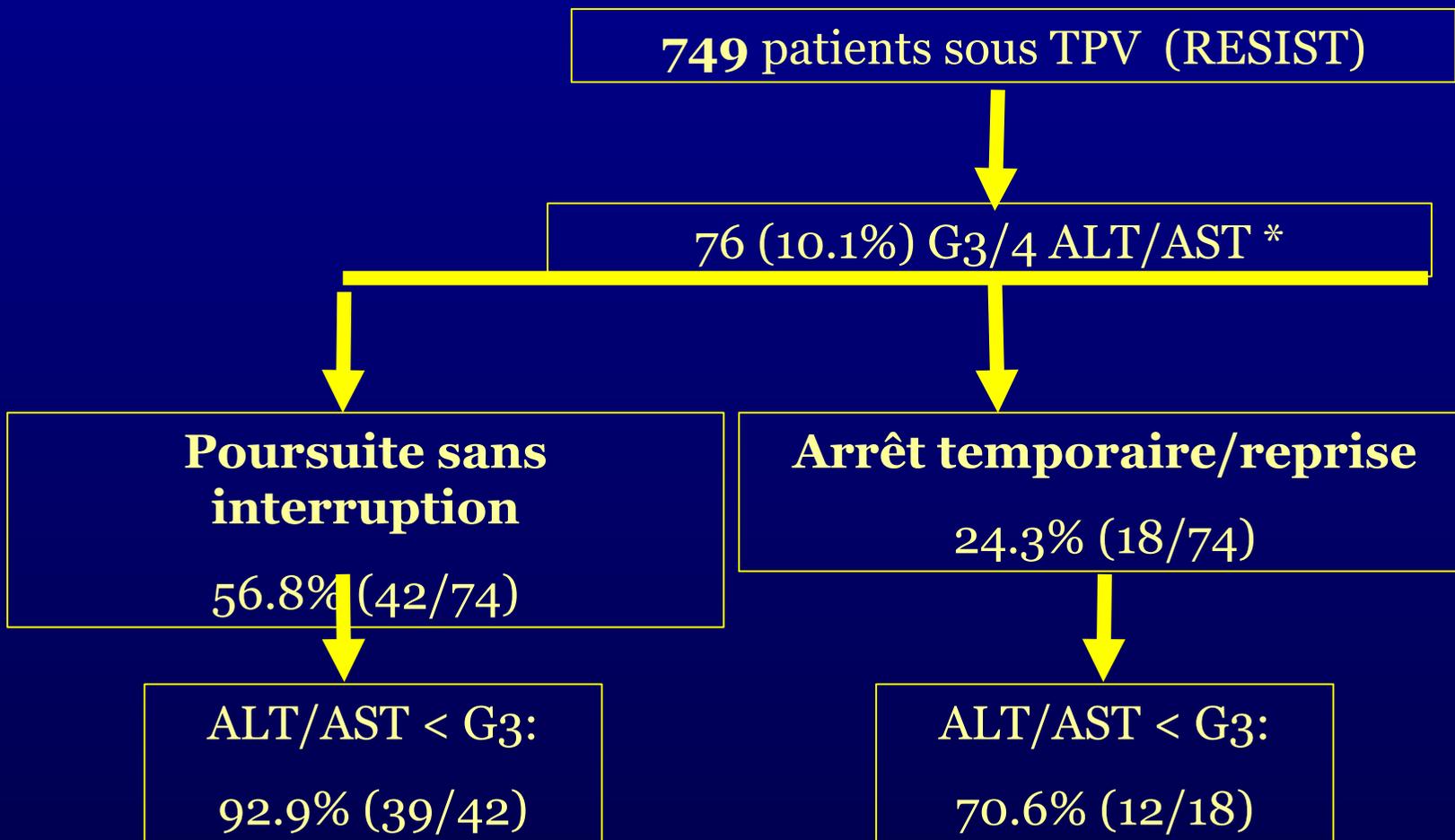
92.9% (39/42)

* 74 evaluable

Sulkowski et al. 46th annual ICAAC, San Francisco, California, USA. Abstract n° H-1899

Hépatites médicamenteuses

Evolution

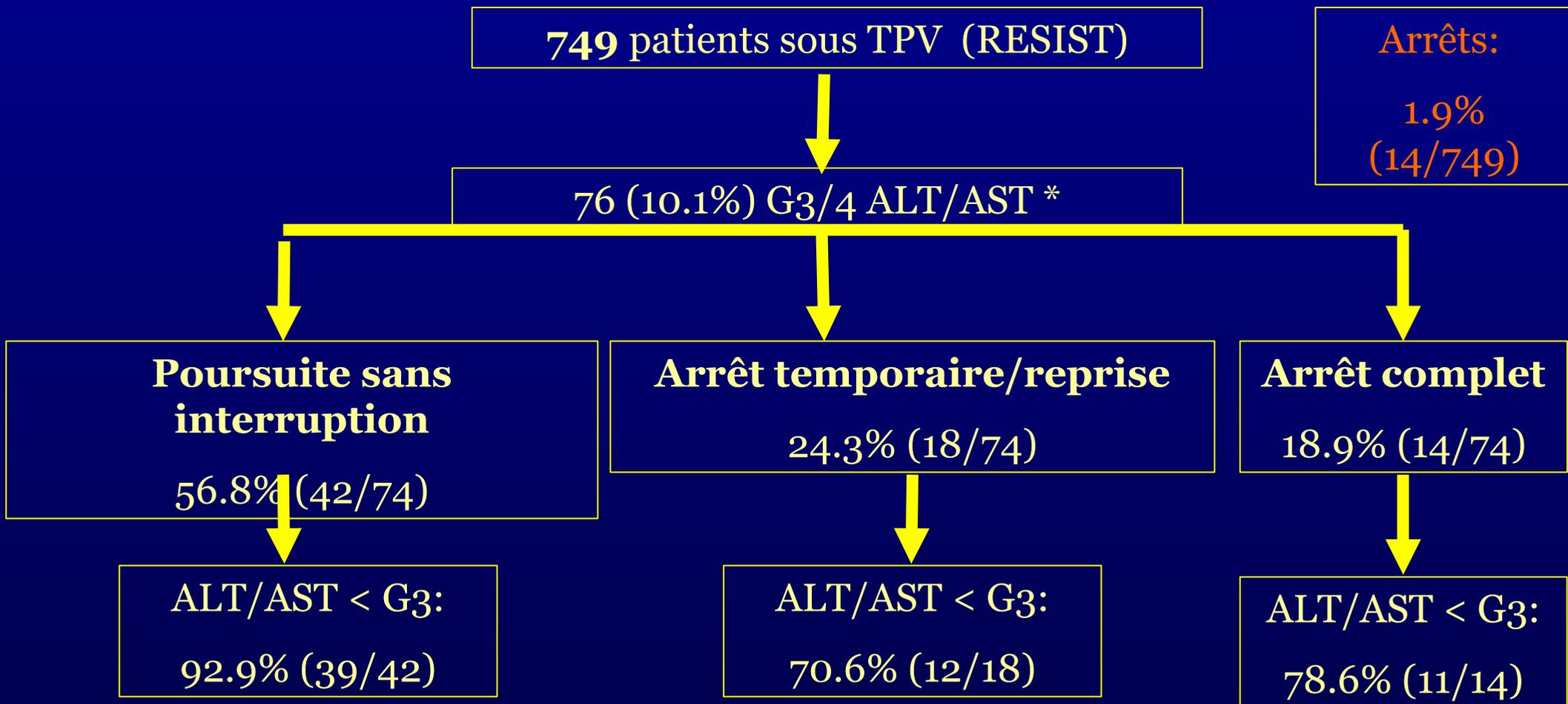


* 74 evaluable

Sulkowski et al. 46th annual ICAAC, San Francisco, California, USA. Abstract n° H-1899

Hépatites médicamenteuses

Evolution



* 74 evaluable

Sulkowski et al. 46th annual ICAAC, San Francisco, California, USA. Abstract n° H-1899

Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

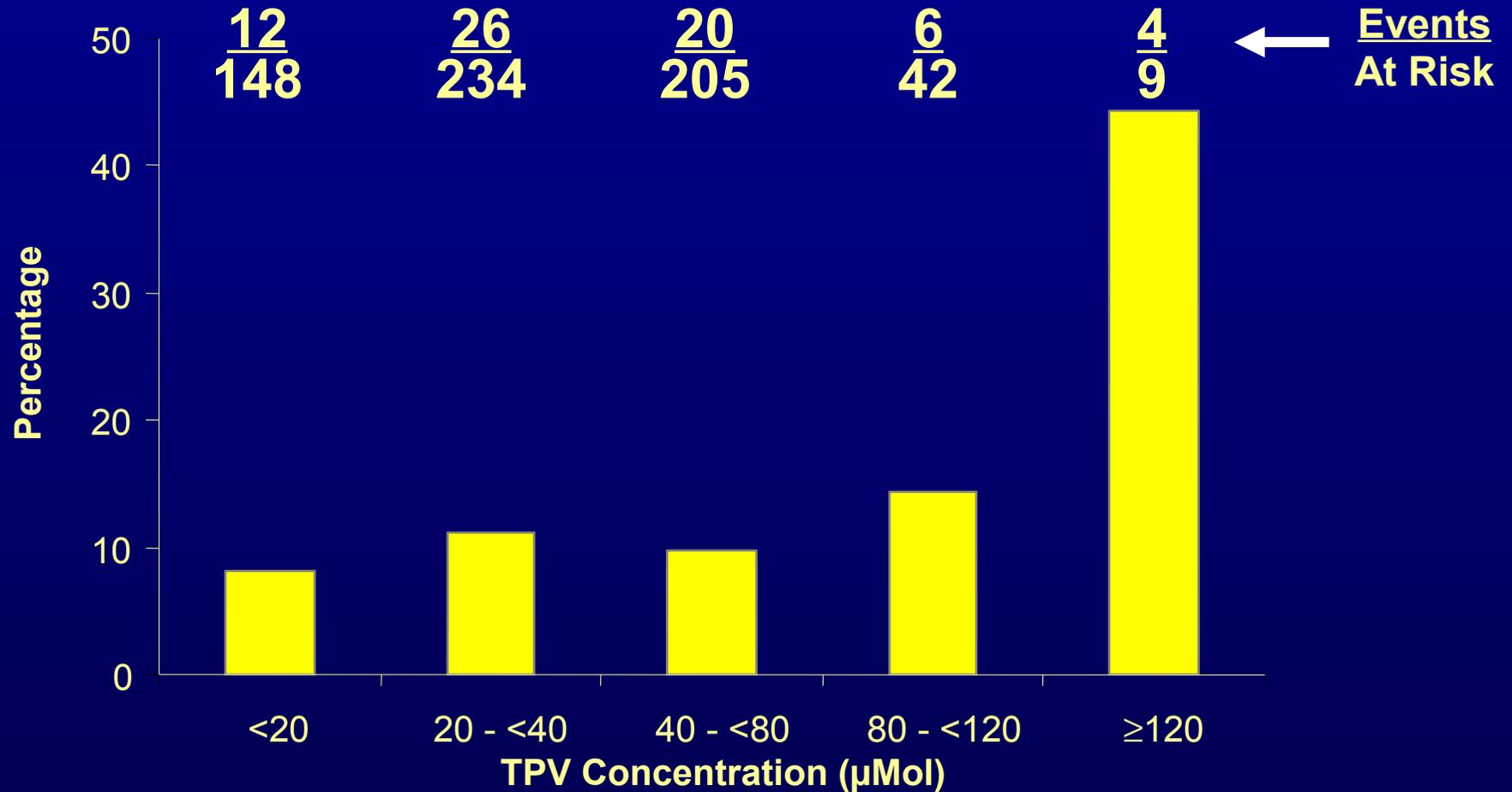
1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori
3. Causalité médicamenteuse fortement suspectée

Adapter selon sévérité et mécanisme de l'hépatite

Arrêt ou poursuite?

Ne pas confondre **hépatotoxicité avec surdosage** favorisée par une hépatopathie, inhibition/induction enzymatiques et **hépatotoxicité avec surdosage**

Intérêt des dosages sériques Tipranavir et hépatotoxicité



- Patients with TPV trough above 120 µM have high risk of G3 or greater ALT rise
- 95% of TPV recipients achieve concentrations < 120 µM

Conduite à tenir en cas d'hypertransaminasémie

1. Analyse sémiologique détaillée, sans a priori
3. Causalité médicamenteuse fortement suspectée
 - Adapter selon sévérité et mécanisme de l'hépatite
 - Progresser dans la physiopathogénie des anomalies biologiques hépatiques

Ne pas oublier les capacités de régénération hépatique et de remodelage de la fibrose