

Hépatotoxicité des anti-rétroviraux (ARVx) en 2012



Dominique Larrey

Service d' Hépatogastroenterologie et transplantation

Hôpital Saint Eloi – CHU Montpellier

INSERM1040-IRB France

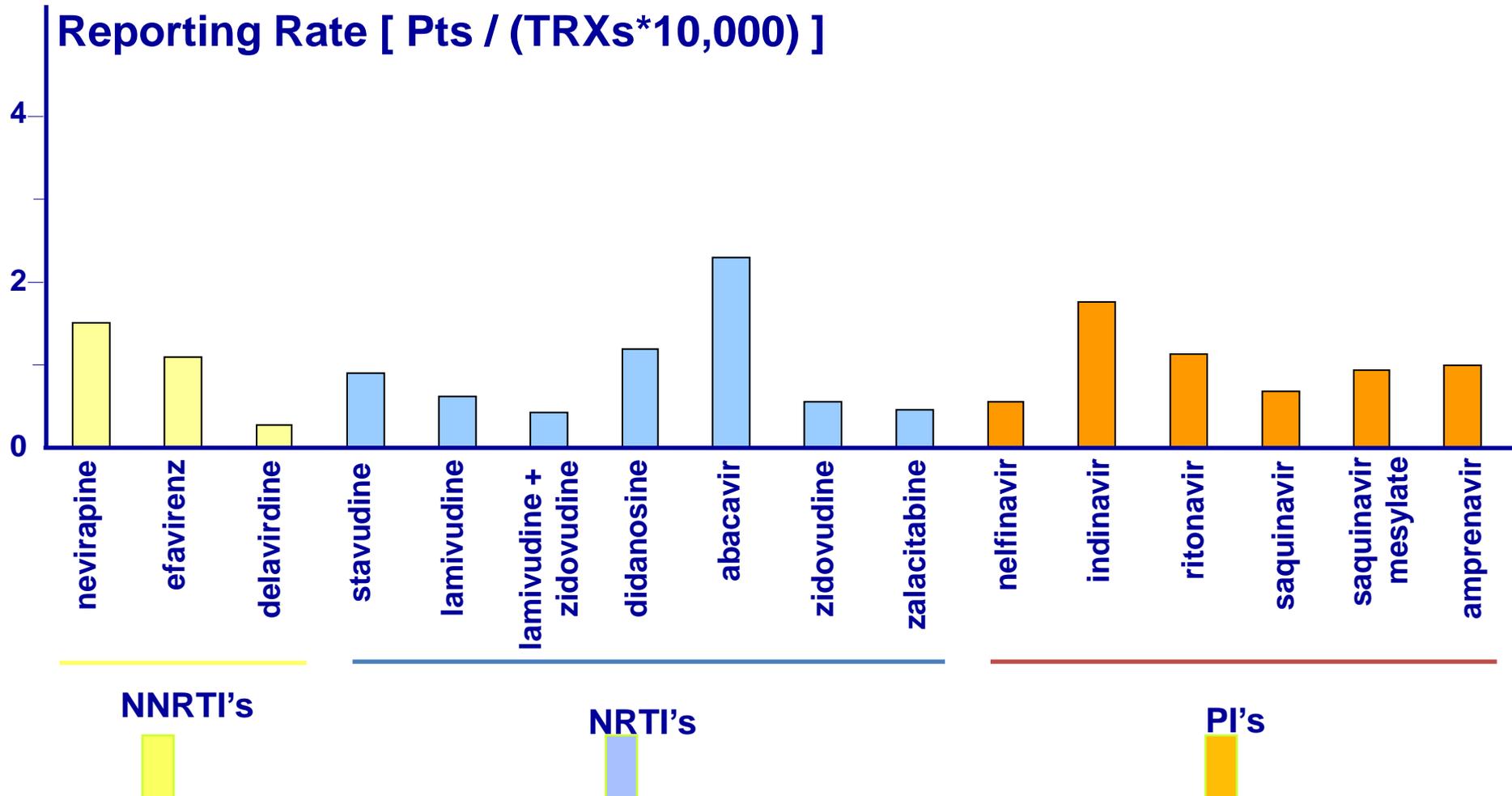
Dom-larrey@chu-montpellier.fr



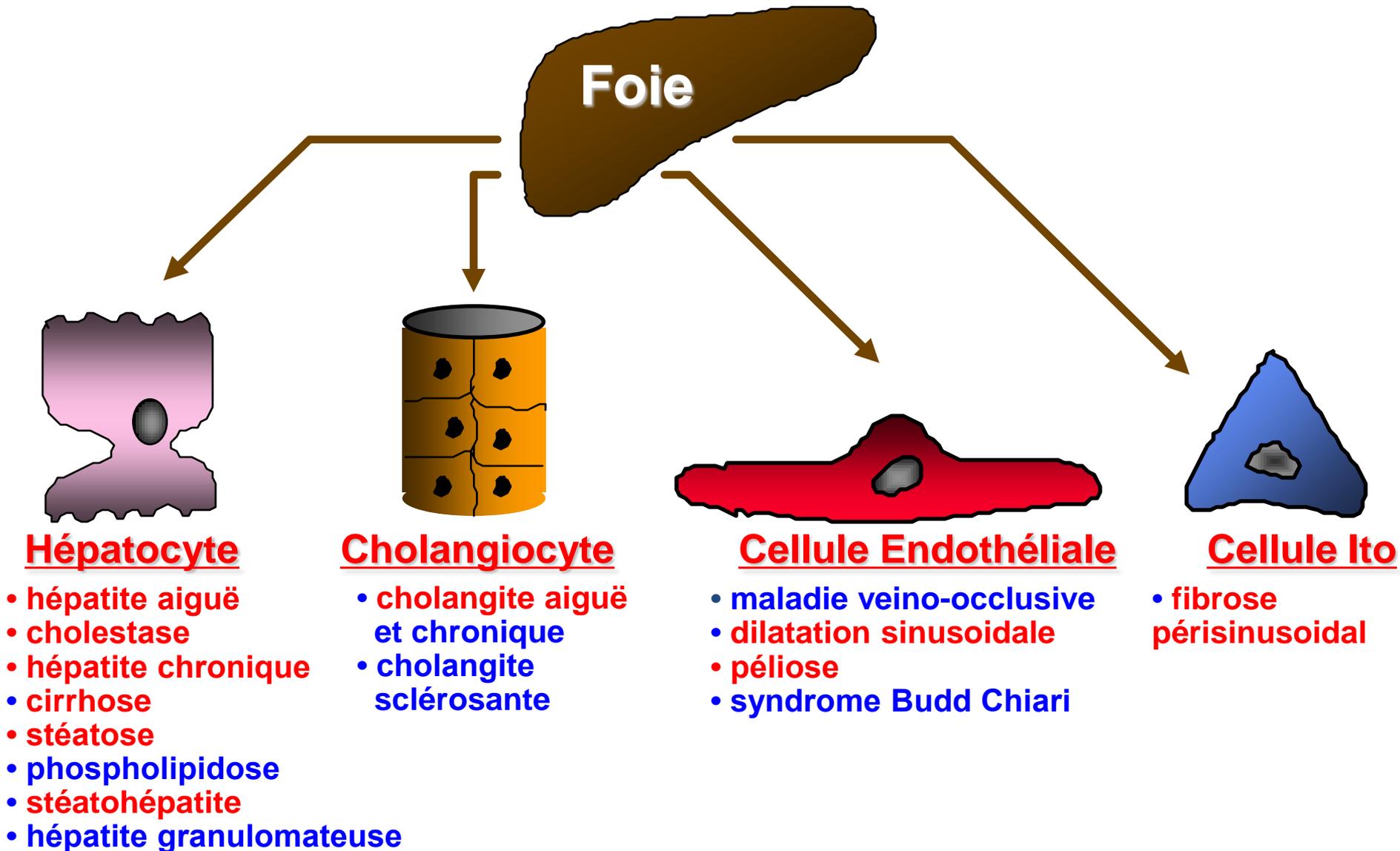
Absence de conflits d'intérêt avec cette présentation

Hepatotoxicité pour tous les ARVx

Base Données FDA 1996-2000



Lésions hépatiques induite par les anti-rétroviraux



Définition de la sévérité de l'atteinte hépatique

Echelle du AIDS Clinical Trial Group Scale

- **Grade 1:** **ALT/ AST < 2,5 LSN**
- **Grade 2:** **2,5 < ALT/ AST < 5 LSN**
- **Grade 3:** **5 < ALT/ AST < 10 LSN**
- **Grade 4:** **ALT/ AST > 10 LSN**

Détection de l' hépatotoxicité

Type and sévérité du signal?

Paramètres

- ALT, AST, Phosphatases alcalines, ~~GGT~~
- Bilirubine totale et conjuguée
- TP, INR

Utilisation

- Type d'atteinte clinique: cytolytique, cholestatique, mixte ?
- Autre type d'atteinte ?
- Sévérité / insuffisance hépatique ?

Classification

des atteinte hépatiques médicamenteuses selon les paramètres biochimiques

Hépatite cytolytique	$ALT > 2N$ ou $\frac{ALT}{Phos. Alc.} \geq 5$
Hépatite cholestatique	$Phos Alc.. > 2$ ou $\frac{ALT}{Alk. Phos} \leq 2$
Hépatite mixte	$\frac{ALT}{Phos. Alc.}$ entre 2 and 5

* *International consensus Meeting - J Hepatol 1990*

Sévérité de l'atteinte hépatique

Hépatologues FDA /EMEA

- 1) Augmentation asymptomatique des transaminases >5N (inclus les grades 3 et 4 asymptomatiques)
- 2) Hépatite avec signes cliniques (souvent peu spécifiques)
- 3) Hy's law case : ALT > 3N + Bilirubine >2 N
- 4) Insuffisance hépatocellulaire (ictère + TP < 50%)
- 5) Transplantation hépatique – Décès

Hépatotoxicité des ARVx

Élimination des autres causes

- Atteinte hépatique ou biliaire antérieure
- Consommation excessive d'alcool
- Hépatites virales VHA, VHB, VHC, VHD, **VHE**, CMV, virus Epstein-Barr , Herpes
- Obstruction biliaire (échographie, etc...)
- Hépatite/cholangite auto-immune
- Ischémie/congestion hépatique (personnes âgées)
- Usage de produits récréatifs toxiques
- Hépatotoxicité des co-médications (ex: anti-tuberculeux, antibiotiques, paracétamol à dose inadéquates...)
- Syndrome métabolique ,stéatose- stéatohépatites

Mécanismes d' hépatotoxicité des ARVx

- Toxicité directe (dose-dépendante)
- Toxicité idiosyncrasique
- Réaction d'hypersensibilité
- Toxicité mitochondriale
- Stéatohépatite métabolique
- Hépatites de restauration immune
- Interactions VIH et virus des hépatites
VHC, VHB, VHD

Hépatotoxicité des ARVx

facteurs Promoteurs

- Hépatites chroniques VHC, VHB
- Consommation excessive d'alcool
- Cirrhose sous-jacente
- Déficit immunitaire, CDA bas, et très forte virémie VIH

Hépatotoxicité des ARVx

Rôle co-infection

	VIH	VIH-VHC
INNTI	23%	32%
IP	14,8%	18%
IP/r	8,8%	17%
INTI	6,8%	6%

Bourlière et al Gastroenterol 2007; Benhamou et al CROI 2006

Hépatotoxicité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Névirapine (Viramune®)

Efavirenz (Sustiva®)

Hépatites cliniques : 1/100

Hépatique sévère: 1/1000

Signes d'hypersensibilité: 2/3 des cas

Pas d'hépatotoxicité croisée entre les deux médicaments

Hépatotoxicité des anti-protéases

Les plus hépatotoxiques

Ritonavir , Tipranavir, Indinavir, Atazanavir

Expression clinique variée

Hépatites cytolytiques, mixtes, cholestatiques

Hépatites graves (surtout ritonavir)

Hyperbilirubinémie (indinavir, atazanavir)

Insulinorésistance/diabète/hyperlipémie: stéatohépatite

Atazanavir: toxicité dose-dépendante modulée par UGT1A
et polymorphisme du gène MDR1

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Peu ou pas de métabolisme hépatique (sauf abacavir)

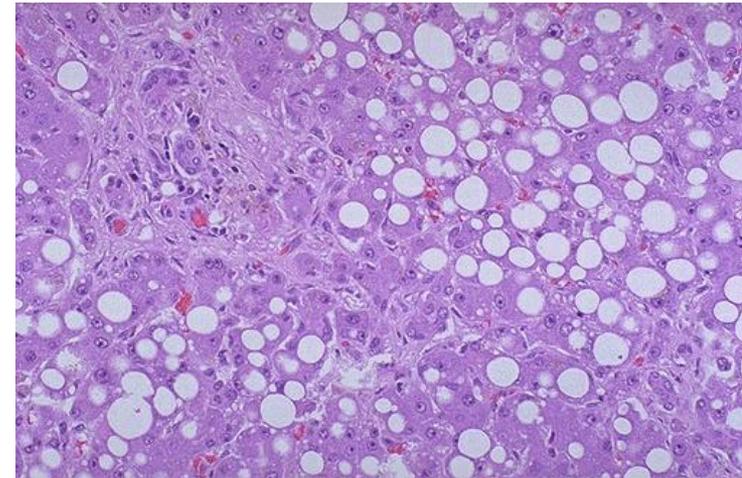
Hépatite aiguë rare mais grave

Zalcitabine > didanosine > stavudine > zidovudine

Faible: lamivudine, abacavir, ténofovir

Stéatose microvésiculaire
par cytopathie mitochondriale
(Altération ADN polymérase)

Acidose lactique



Questions actuelles

- Séquelles à long terme toxicité des ARVx classiques: fibrose, HNR
- Hépatotoxicité des nouveaux ARVx
- Utilisation en cas de cirrhose
- Interactions médicamenteuses avec les Nx traitements du VHC (télaprevir, bocéprevir) et les autres anti-viraux directs à venir...

Impact des ARVx sur la sévérité de la fibrose Elastométrie > 9,5 KPa chez patients VIH-VHC (119/671 pts) (HEPAVI)

	P-value
• Durée traitement didanosine > 5 mois	0,004
• Durée traitement stavudine > 11 mois	0,007
• Durée traitement efavirenz en mois	0,005



**Rôle toxicité mitochondriale et
insulino-résistance**

Risques long terme de d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) ?

Caractérisées par

Hypertension portale

Hypersplénisme

Thrombopénie

Evoquée avec didanosine long terme (8 cas)

• *Mallet et al AIDS 2007;21:187*

Hépatotoxicité des nouveaux ARVx

Antagonistes des récepteurs CCR5

- Maraviroc

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

- Etravirine
- Rilpivirine

Inhibiteur de protéase

- Darunavir

Inhibiteur d'intégrase

- Raltégravir
- Elvitégravir
- Dolutegravir

Hépatotoxicité des antagonistes des récepteurs CCR5

- Maraviroc (Celcentri®)

Important métabolisme hépatique (CYP, P-gP)

	ALT > 5 N
MERIT (360 pts) vs Efavirenz (361pts)	3,9% vs 3,9%
MOTIVATE I-II (840 pts) vs OBT (209 pts)	3% vs 3%

Deux cas d'hépatite grave (1 TH)

Pas de risque accru chez co-infecté (petit nombre)

Encore peu étudié dans hépatopathie sévère

Hépatotoxicité des nouveaux ARVx

Inhibiteur de protéase: Darunavir (Prezista®)

Métabolisme hépatique (CYP3A4)

- ALT > 5N: 3-11% des patients

- Délai 1-8 semaines

- Mécanisme: hypersensibilité (fièvre, rash éosinophilie, auto-anticorps)

- Exacerbation VHC, VHB: 2-12 mois après début

- Rares cas hépatites mortelles avec TT complexes

Hépatotoxicité des nouveaux ARVx

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : Etravirine, Rilpivirine

Etravirine (Intelence®)

- AST/AST > 5 N 2-3% des pts
- Très rares cas hépatites graves dans les 6 premières semaines de TT
- Mécanisme: hypersensibilité (rash fièvre, éosinophilie)
- Rash fréquent : 10-20% des pts

Hépatotoxicité des nouveaux ARVx

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse **Rilpivirine**

ECHO phase III (346 pts)

ALT > 5 N : 1% vs 4% pour comparateur efavirenz

THRIVE phase III (340 pts)

ALT > 5 N: 2% vs 3% pour comparateur efavirenz

Combinaison des 2 études favorable à Rilpivirine

(Très peu de co-infectés VHC ou VHB inclus)

Hépatotoxicité des inhibiteurs d'intégrase

- **Raltégravir (Isentress®)**
- **Elvitegravir**
- **Dolutegravir**
- Métabolisme hépatique, glucuroconjugaison
- Pas d'effet sur CYP
- ALT > 5 N : 3 - 5%
- Asymptomatique
- Pas d'hépatotoxicité clinique démontrée
- Très peu d'expérience chez co-infectés VHC, VHB
-

Conclusions

Hépatotoxicité observée avec tous les ARVx

- Diagnostic difficile car facteurs confondants (co-médications, alcool, produits récréatifs ...)
- Impliquent de nombreux mécanismes
- Facteurs prédictifs d'hépatotoxicité des ARVx:
 - Hépatopathies associées (VHC, VHB, HBV, alcool)
 - CD4 bas
- Risque évolution vers une fibrose significative (didanosine)
- Les Nouveaux ARVx paraissent moins hépatotoxiques