

Toxicité mitochondriale hépatique associée au traitement par les antirétroviraux

Jean-Paul Duong Van Huyen^(1,3), Dominique Batisse⁽²⁾, Marie-France Bélair⁽³⁾, Patrick Bruneval⁽¹⁾

(1) Service d'Anatomie Pathologique,

(2) Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20-40 rue Leblanc, Paris 75015.

(3) INSERM U430, Hôpital Broussais, Paris.

Duong Van Huyen JP, Batisse D, Bélair MF, Bruneval P. Toxicité mitochondriale hépatique associée au traitement par les antirétroviraux. Ann Pathol 2005 ; 25 : 299-308.

Summary

Mitochondrial hepatic toxicity associated with antiretroviral treatment

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has become the gold standard treatment of HIV/AIDS infection. NRTI-related mitochondrial toxicity has been recognized as a serious adverse effect of HAART. The mechanisms underlying NRTI-induced mitochondrial toxicity involve the inhibition of the human DNA polymerase γ mtDNA mutations and oxidative stress. The clinical spectrum of NRTI-related toxicity ranges from a subclinical disease e.g.

mild hepatic abnormalities, to a rare life-threatening condition with lactic acidosis and hepatic insufficiency. In the latter, liver histology shows massive steatosis. Ultrastructural assessment of mitochondrial abnormalities may be of help to address the NRTI toxicity in poorly symptomatic patients. Efforts have been recently made to assess the clinical relevance of non-invasive tests including the evaluation of mtDNA or mitochondrial functions in peripheral blood mononuclear cells for the diagnosis of NRTI-associated toxicity. ♦

Key words: liver, HIV, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondria.

Résumé

Les multithérapies antirétrovirales sont devenues les traitements de référence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase (NRTI) est un effet secondaire majeur des multithérapies antirétrovirales. Les mécanismes impliqués dans l'atteinte mitochondriale des NRTI sont l'inhibition de l'ADN polymérase γ les mutations de l'ADNmt et le stress oxydant. Les manifestations cliniques de la toxicité des NRTI vont d'anomalies hépatiques peu symptomatiques à une acidose lactique sou-

vent associée à une insuffisance hépatique, complication engageant le pronostic vital. En cas d'acidose lactique, l'histologie hépatique montre une stéatose massive. L'analyse en microscopie électronique des mitochondries peut être une aide dans l'évaluation de la toxicité des NRTI, chez les patients peu symptomatiques. Des travaux ont été récemment conduits afin d'évaluer l'intérêt clinique de tests non invasifs, comme par exemple la quantification de l'ADNmt et l'analyse de certaines fonctions mitochondriales dans les leucocytes sanguins. ♦

Mots-clés : foie, VIH, inhibiteurs nucléosidiques de la réserve transcritase, mitochondrie.

Introduction

La dysfonction mitochondriale hépatique est le mécanisme physiopathologique responsable de diverses

hépatopathies [1-5]. Certaines mitochondriopathies génétiques ont une expression hépatique comme les syndromes de déplétion de l'ADN mitochondrial avec atteinte hépatique et cérébrale, associant une insuffisance

Dossier :
Pathologies
mitochondriales

Accepté pour publication
le 20 juin 2005

Tirés à part : J.P. Duong Van Huyen,
voir adresse
en début d'article.
e-mail :
jean-paul.duong-van-huyen@hop-egp.ap-hop-paris.fr

hépatique progressive, des anomalies neurologiques, une hypoglycémie et une hyperlactacidémie [1, 6, 7]. L'alcool et certains toxiques médicamenteux sont également associés à des anomalies mitochondriales [2-5]. La dysfonction mitochondriale, les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras et le stress oxydant ont ainsi été clairement individualisés dans la physiopathologie des stéatofibroses alcooliques et non alcooliques [3-5, 8, 9].

En pratique courante, la situation clinique la plus fréquente où pathologiste et clinicien discutent le diagnostic de cytopathie mitochondriale hépatique est la survenue d'anomalies biologiques hépatiques chez les patients infectés par le VIH traité par les multithérapies antirétrovirales. Les multithérapies antirétrovirales associent le plus souvent 2 NRTI et un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (NNRTI) ou un inhibiteur de protéase (IP). L'avènement des multithérapies antirétrovirales a révolutionné la prise en charge de ces patients, avec un bénéfice tant sur la morbidité que sur la mortalité [10]. L'augmentation de la survie des patients VIH est cependant associée à l'émergence d'un certain nombre de pathologies, dont les hépatites chroniques virales et les toxicités médicamenteuses [10-13]. La toxicité hépatique des multithérapies antirétrovirales est fréquente, potentiellement grave, de diagnostic difficile car elle est complexe et multifactorielle. Les trois classes d'antirétroviraux peuvent induire une toxicité hépatique par des mécanismes différents (atteinte mitochondriale, réaction d'hypersensibilité, interaction avec les enzymes du cytochrome P450...), pouvant se potentialiser [11]. La présence d'une co-infection virale B ou C, d'une infection opportuniste, d'une intoxication alcoolique, d'une prise de drogues ou de l'émergence d'un diabète ou d'une dyslipidémie sont autant de facteurs favorisant ou aggravant l'atteinte hépatique et fréquemment présents chez les patients infectés par le VIH [13-15].

Dans cette revue, nous discuterons différents aspects de l'atteinte hépatique de la toxicité mitochondriale des NRTI. Après avoir resitué cette toxicité dans le cadre complexe de l'hépatotoxicité associée aux multithérapies antirétrovirales en décrivant les toxicités respectives des NNRTI et des IP, nous en résumerons brièvement la physiopathologie. Nous décrirons les cadres anatomo-cliniques et les éléments du diagnostic anatomo-pathologique (histologie et ultrastructure). Nous discuterons les travaux récents qui ont proposé de nouvelles approches pour le diagnostic de la toxicité des NRTI.

La toxicité hépatique des antirétroviraux

La fréquence de l'atteinte hépatique « sévère », définie par une cytolysse de grade 3-4 (transaminases > 5 N), au cours des multithérapies antirétrovirales est de 0 à 27,3 % selon plusieurs études récentes [11, 16]. Les facteurs de risque associés à une hépatotoxicité sévère sont la présence d'une hépatite virale chronique, l'âge, la prise d'alcool, la durée du traitement antirétroviral et certaines associations médicamenteuses, la reconstitution immune et les antécédents de cytolysse hépatique [11, 16]. La fréquence des atteintes peu sévères de grade 1-2 (transaminases < 5 N) n'est pas toujours précisée dans ces études. La majorité de ces grandes séries est dépourvue d'analyse histologique hépatique. Les publications anatomo-cliniques avec une étude histologique, désormais assez nombreux, sont publiés sous la forme de cas isolés ou de petites séries. Il s'agit de cas rares, dont les tableaux cliniques et histologiques sont graves et l'évolution parfois fatale [17-26]. Le *tableau 1* résume les atteintes hépatiques rapportées avec les principales classes d'antirétroviraux.

Bien que les trois classes d'antirétroviraux soient hépatotoxiques, la toxicité induite par les NRTI est la mieux connue, après presque 20 ans de prescription de ces molécules et 10 ans d'étude de leurs effets secondaires [27-29]. La toxicité mitochondriale des NRTI est principalement en rapport avec une inhibition de l'ADN polymérase gamma mitochondriale (ADN pol-γ). Il s'agit d'une toxicité multi-organe associant des symptômes non spécifiques (en rapport avec des troubles métaboliques de l'hyperlactacidémie) à des atteintes pancréatique, cardiaque, musculaire, neurologique, hépatique... Les NRTI seraient également impliqués dans la physiopathologie des lipo-atrophies des patients VIH [30]. L'acidose lactique est la complication la plus préoccupante des NRTI. Elle est rare mais sévère, engage le pronostic vital et nécessite l'arrêt des NRTI [16]. Elle est fréquemment associée à une stéatose hépatique et à une insuffisance hépatocellulaire. L'incidence d'une hyperlactacidémie « simple » est de 8 % à 18,3 % selon les séries [16]. Elle est peu spécifique et reste le plus souvent isolée et stable. Elle peut régresser même si le traitement est maintenu et son évolution vers une acidose lactique est controversée [16].

La névirapine (NVP) est le NNRTI dont la prescription a été la plus fréquemment asso-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9364712>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9364712>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)