



Research Article

Open Access



Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

Hépto-toxicité médicamenteuse : synergie d'action hépatotoxique des antirétroviraux, des antituberculeux, et d'antifongiques

Ayoub Essad¹, Yassine Atbib², Fadoua Berdi³, Yassina Tadlaoui⁴, Yassir Bousliman⁵

Corresponding author: Ayoub Essad

^{1,3}Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat

²Faculté Et Médecine Et De Pharmacie De Rabat

⁴Professeur Agrégée En Pharmacie Clinique A La Faculté De Médecine Et De Pharmacie rabat

⁵Professeur D'enseignement Supérieure En Toxicologie A La Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat



Abstract: Although AIDS reduces the life expectancy of HIV positive patient due to opportunistic diseases. Medication management is also of significant impact, if one realizes the drug interactions that can take place between the different therapeutic protocols. Here we are talking about a 65 year old patient with HIV positive, tuberculosis and fungal infection.

Résumé : Bien que le SIDA réduit l'espérance de vie du patient VIH positif à cause des maladies opportunistes. La prise en charge médicamenteuses est aussi d'impact non négligeable, si on se rend compte des interactions médicamenteuses qui peuvent avoir lieu entre les différents protocoles thérapeutiques. Ici nous parlons d'un patient âgé de 65 ans VIH positif, de la tuberculose et d'infection fongique.

Copyright : © 2021 The Authors. Published by Medical Editor and Educational Research Publishers Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

L'évolution de l'infection par VIH en stade SIDA peut ouvrir la porte à plusieurs infections opportunistes. Dont la plus fréquente est la tuberculose pulmonaire, et même parfois, des infections plus rares telles que l'aspergillose pulmonaire.

Ces infections opportunistes, en plus de l'altération de l'état générale que provoque le stade SIDA du VIH, réduisent l'espérance de vie du patient, non seulement par synergie de leurs

effets pathologiques, mais aussi parfois, par interactions médicamenteuses entre les différents protocoles de prise en charge du patient, tel qu'il est notre cas.

Ici, nous parlons d'un sujet âgé de 65 ans VIH séropositive au stade SIDA, atteint d'une tuberculose pulmonaire une aspergillose pulmonaire, mort par hépto-toxicité médicamenteuse.

Historique des examens médicaux du cas :

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

Un homme de 65 ans s'est présenté à notre hôpital avec altération de l'état générale, hémoptysie, toux, fièvre et douleur thoracique remonte à 7 jours. Ce patient a été diagnostiqué VIH positif et sous traitement antirétroviral depuis 8 ans. Le dernier examen de suivi du VIH, qui date de 28 jours, a montré un taux de CD4+ de 80 cellules/mm³ ce qui le situe au stade SIDA A3 et il est mis sous quadrithérapie associant 2 inhibiteurs de la protéase : LOPINAVIR (400 mg/j en 2 prise) et RITONAVIR (100 mg/j en 2 prise). Et 2 inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse : TENOFOVIR (300 mg/j) et LAMIVUDINE (300 mg/j).

À l'examen clinique, le patient était pyrétique et l'examen biologique des crachats par PCR a

montré la présence de bacille de KOCH. La radiologie thoracique a montré une opacité apicale droite et au scanner thoracique un aspect en grelot. La fibroscopie bronchique a été normale. L'examen du liquide lavage broncho-alvéolaire a mis en évidence *aspergillus fumigatus*.

Le malade a été hospitalisé et traité par association de 4 anti bacillaires : RIFAMPICINE (600 mg/j), ISONIAZIDE (300 mg/j), PYRAZINAMIDE (1600 mg/j), ETAMBUTOL (1100 mg/j) et un antifongique : VARICONAZOLE (400 mg/j en 2 prise), tout en maintenant le traitement antirétroviral. Le bilan hépatique d'initiation du traitement a été de :

ALAT	78 U/I
ASAT	69 U/I
BIL T	10 µMOL/L
GGT	40 U/I
PAL	75 U/I

Les causes virales de la légère augmentation sérique des enzymes hépatique ont été éliminées, car les résultats de PCR ont été négatifs pour les hépatites virales A, B, C, delta, CMV et EBV.

Les bilans du suivi du traitement du j1 à j13 ont été comme suit :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13
ALAT (U/L)	90	102	160	220	280	320	348	400	410	489	520	610	730
ASAT (U/L)	75	100	131	200	200	280	290	320	378	390	410	490	580
BIL T (µmol/L)	10	10	12	11	10	11	13	13	15	15	16	15	17
GGT (U/L)	39	41	40	41	41	44	45	45	45	45	48	49	50
PAL (U/L)	77	80	80	82	80	80	80	82	82	82	85	89	90

Selon l'échelle de l'AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity on constate que le malade a commencé le traitement antifongique et antituberculeux à une hépatotoxicité grade 1, qui s'est aggravé en grade 2 à j3 puis en grade 3 à j5 en suite en grade 4 à partir du j10.

À J3 la RIFAMPICINE a été retiré du traitement antituberculeux, suivi de l'arrêt du Lopinavir, Ritonavir, Voriconazole et le reste du traitement antituberculeux à j5.

Sur le plan clinique le patient présentait un subictère à partir du 10^{ème} jour de traitement avec des troubles digestifs (nausées et vomissement) et la mort est survenue le 13^{ème} jour. Le rapport de décès, en plus de la dégénérescence de la maladie, a mentionné la cytolysé hépatique comme cause de décès.

Discussion :

Notre patient a été mis sous 3 protocoles thérapeutiques ; traitement antirétroviral (2 INNTA : Lopinavir et Ritonavir et 2 IP :

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

Tenofovir et Lamivudine) pour l'infection par le VIH, traitement antituberculeux (Rifampicine, Pyrazinamide, Isoniazide et Etambutol) pour la tuberculose pulmonaire et traitement antifongique (Voriconazole) pour l'aspergillose pulmonaire.

Le traitement antirétroviral à des effets indésirables compliquant la prise en charge de l'infection par le VIH. L'hépatotoxicité des médicaments antirétroviraux est un de ces risques [1], à ce dernier s'ajoute le risque d'hépatotoxicité induit par le traitement antituberculeux de première ligne [2,3], tandis qu'une rare augmentation sérique d'enzyme hépatique due à la Voriconazole a été décrite dans la littérature [4].

Selon le profil biologique, on distingue les hépatites cytolitiques avec une augmentation prédominante des transaminases, les hépatites cholestatiques avec une augmentation prédominante des phosphatases alcalines et des gamma-glutamyl-transpeptidases, et les hépatites mixtes avec une augmentation de ces quatre enzymes [5]. Chez notre cas on a constaté dans les bilans de suivi une augmentation prédominante des transaminases, donc il s'agit d'une hépatite cytolitique.

Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse repose principalement sur le croisement de critères chronologiques et sémiologiques [6, 7]. Les critères chronologiques associent d'une part la notion obtenue par un interrogatoire complet d'une prise médicamenteuse récente précédant la survenue de l'hépatite, mais ceci ne peut être un argument définitif notamment pour les antirétroviraux. Sept mécanismes d'hépatotoxicité liés aux antirétroviraux sont identifiés : mécanisme de toxicité directe, mécanisme de toxicité idiosyncrasique, les réactions d'hypersensibilité, la toxicité mitochondriale, les stéatohépatites par syndrome métabolique, les hépatites de restauration immunitaire chez les malades Co-infectés et les interactions VIH-VHB ou VHC. L'imputabilité d'un antirétroviral devant une cytolyse est souvent difficile à établir d'une part car les antirétroviraux sont le plus souvent utilisés en association et d'autre part parce que d'autres causes de cytolyse (médicamenteuses, toxiques, virales...) peuvent s'y associer [8]. Tandis que dans notre cas les causes virales ont été éliminées.

Les résultats des études évaluant l'hépatotoxicité selon le type d'antirétroviral utilisé sont

discordants. Dans la dernière revue de la littérature faite par Benhamou et al. L'hépatotoxicité des antirétroviraux diminue dans la dernière décennie reflétant sans doute une meilleure utilisation et une meilleure surveillance des traitements. Dans cette étude, l'hépatotoxicité était plus importante, à la fois chez les sujets mono-infectés par le VIH ou Co-infectés VIH-VHC, avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (23 et 32 %) par rapport aux inhibiteurs de protéase (IP) (14,8 et 18 %) et aux inhibiteurs de protéase induits par le Ritonavir (IP/r) (8,8 et 17 %) [9-13]. Dans d'autres études, les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse sont à l'origine d'hépatite clinique dans environ 1 % des cas parfois sévère (11 % des cas) voire fatale avec dans les deux tiers des cas une survenue précoce [14,15]. Toutes ces études suggèrent que les INNTI ont un risque accru d'hépatite [16]. Pour les antiprotéases sont essentiellement métabolisées dans le foie. Elles s'accompagnent d'anomalies biologiques hépatiques dans près de 10 % des cas [17-21]. Parmi les IP, les molécules le plus souvent responsables d'atteinte hépatique sont le Ritonavir. Le Ritonavir à forte dose est sans doute le plus hépatotoxique et a été responsable de formes graves d'hépatites [17, 20, 22-25]. Par contre, le risque d'hépatotoxicité semble plus faible pour le Lopinavir [26-28].

D'une manière générale, l'incidence d'une hépatotoxicité sévère sous traitements antirétroviraux varie entre 2 et 18 % [17, 18, 22-24, 29-33]. Pour la cytolyse hépatique sous INNTA, l'incidence est globalement faible (4,5-6,3 %) [34]. Avec les antiprotéases, l'incidence de cytolyse sévère (transaminases > 5N) sous IP "boosté" par Ritonavir est de l'ordre de 4,5 % pour Lopinavir [35-37].

L'Isoniazide a des effets toxiques, principalement hépatiques [3]. Son hépatotoxicité est potentiellement mortelle, elle est majorée par l'association à la Rifampicine [2]. Cette hépatotoxicité est généralement imprévisible, de nature cytolitique avec augmentation des transaminases sériques [38-41]. Elle s'observe chez 10 à 20 % des malades sous Isoniazide seul mais dans un pourcentage plus élevé en cas d'association avec la Rifampicine [42]. Une hépatite clinique survient chez 0,5 à 2 % des malades sous Isoniazide et chez 2,5 à 6 % en cas d'association à

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

la Rifampicine [2]. Les facteurs favorisant l'apparition d'une hépatite toxique sont le déficit de prise en charge et de surveillance, le mésusage d'alcool, l'association de médicaments hépatotoxiques, l'âge avancé, une vulnérabilité hépatique [38-44]. D'une autre part, de multiples interactions médicamenteuses sont décrites ; l'Isoniazide est un inhibiteur des cytochromes P450. Le catabolisme hépatique de nombreux médicaments pourra être diminué et leur concentration plasmatique augmentée par la prise concomitante d'Isoniazide, ce qui peut accroître leur toxicité. L'hépatotoxicité due à l'Isoniazide est majorée par l'association à la Rifampicine qui est un puissant inducteur enzymatique favorisant l'accumulation de métabolites hépatotoxiques [42,45].

L'hépatotoxicité intrinsèque de la Rifampicine est faible. Une augmentation précoce et modérée des transaminases est notée dans 10 à 15 % des cas [46], avec des facteurs favorisant ces manifestations : un âge avancé, l'éthylisme chronique, une hépatopathie évolutive, l'association de médicaments hépatotoxiques dont l'Isoniazide [39,40,46]. La Rifampicine diminue les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase (IP) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase réverse (INN), elle est donc contre-indiquée avec les IP et les INNTA. L'utilisation de certains IP (Ritonavir) est possible avec la Rifampicine [47,48]. Tandis que l'association rifampicine antifongiques azolés diminue la biodisponibilité des deux médicaments et réduit leur efficacité [49].

Pour le Pyrazinamide, l'hépatite cytolytique est l'effet secondaire le plus sérieux ; elle est dose dépendante mais la seule responsabilité du Pyrazinamide est difficile à affirmer compte tenu de l'habituelle association du médicament à l'Isoniazide et à la Rifampicine. La fréquence de l'hépatite est évaluée à 0,5 à 10 % pour une durée de traitement de deux mois et selon les associations médicamenteuses [42]. Des cas d'hépatites fulminantes mortelles ont été rapportés en cas de traitement d'infections tuberculeuses latentes par association Rifampicine-Pyrazinamide [50].

En cas d'hépatotoxicité du couple Isoniazide-Rifampicine, il convient d'arrêter la prise de Rifampicine [42]. Ce qui a été fait chez notre cas. Les hépatites toxiques les plus sévères

apparaissent précocement mais ne représentent que 0,023 % des cas [2], des formes mortelles ou justifiant une greffe hépatique sont décrites dans la première semaine du traitement [2,51]. Les effets secondaires des antituberculeux sont plus fréquents et sévères chez les patients infectés par le VIH et traités pour tuberculose maladie [52]. Les hépatites et les neuropathies sont les plus fréquents [53]. Une étude rétrospective publiée en 2006 a évalué la fréquence des événements indésirables sérieux parmi 312 patients traités pour tuberculose, chez les 156 Co-infectés par le VIH (71 % de ces derniers recevaient un traitement antirétroviral) et chez les patients indemnes de cette infection. Les effets secondaires sérieux étaient beaucoup plus fréquents chez les sujets VIH+, mais la fréquence des interruptions de traitement pour cause d'hépatotoxicité était similaire dans les deux groupes, celle-ci survenait toujours dans les deux mois qui suivaient le début du traitement [54]. Dans une autre étude aux États-Unis, entre 2004 et 2008, 17 effets indésirables hépatiques graves ont été répertoriés chez des patients traités par les antituberculeux, cinq sont décédés et cinq ont dû subir une transplantation hépatique [55].

Concernant le Voriconazole, dans une étude analysant la base de données de pharmacovigilance française entre 2002 et 2005, 227 effets indésirables ont été notifiés [56]. Tous les effets indésirables associés au Voriconazole recueillis dans cette étude sont rapportés dans la littérature [4, 57,58]. Les effets indésirables les plus courants qu'ils ont trouvés, par ordre de prévalence, étaient les élévations dans les niveaux d'enzymes hépatiques, les troubles de la vision et de la peau (éruptions cutanées). Ce sont également les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans la littérature. Cependant, les troubles visuels sont les effets indésirables les plus fréquents dans la littérature, suivi des éruptions cutanées et élévations des taux d'enzymes hépatiques [4]. Dans la littérature, une augmentation des transaminases, mais aussi des phosphatases alcalines peut survenir chez 4 % des patients [59]. Des cas d'hépatites sévères ont été décrits, menaçant parfois le pronostic vital, en rapport avec une augmentation des concentrations sériques du voriconazole [59,60]. Dans l'étude de la base de données de pharmacovigilance française, les effets indésirables hépatobiliaires

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

constitue 23 % des effets indésirables notifiés. En moyenne, l'augmentation de la fonction hépatique tests de la limite supérieure de la normale (LSN) était de 6,6 fois pour l'alanine aminotransférase (ALT ; plage 1,5 LSN–30 LSN), 5,5 fois pour l'aspartate aminotransférase (AST ; 1,5 LSN–26 LSN), 4,3 fois pour la phosphatase alcaline (ALP ; 1,5 LSN–12 LSN), 25 fois pour la g-glutamyltransférase (1,5LSN–152 LSN), et 3,5 fois pour la bilirubine totale (1,5 LSN–9 LSN). Ces résultats des bilans de suivi de la fonction hépatique ont été jugés graves dans 61 % des cas, et se sont aggravées avec lésion hépatocellulaire (déterminée par une diminution de taux de prothrombine) dans 6 cas [56]. Contrairement aux résultats des essais cliniques de phase III, les types et les taux d'élévation suivants ont été signalés dans un total de 817 patients exposés au voriconazole : ALT supérieure à 3 fois la LSN (11,2 % des pts), AST supérieure supérieur à 3 fois la LSN (19,5 %), ALP supérieur à 3 fois la LSN (9,8 %) et bilirubine supérieure à 1,5 fois la LSN (19,5 %) [61] et La plupart des patients présentent des altérations anormales asymptomatiques des tests de la fonction hépatique [62].

Conclusion :

L'hépto-toxicité survient chez un nombre significatif de malades sous multi thérapies antirétrovirales, sous antituberculeux de première ligne et chez les patients sous Voriconazole. L'association de ces protocoles thérapeutique peut représenter une cause significative de morbidité et de mortalité chez les malades VIH. Plusieurs mécanismes différents expliquent cette hépto-toxicité. Ils sont souvent intriqués rendant difficile la précision exacte du mécanisme et du médicament incriminé. La prise en charge de cette hépto-toxicité dépend de sa gravité, de son impact clinique et des mécanismes pathogéniques. Elle nécessite une prise en charge transdisciplinaire de ces malades.

Reference :

1. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement on the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-24.
2. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603–62.
3. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
4. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630-7.
5. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12671-6.
6. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
7. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000;33:949-52.
8. Marc Bourlière, Jean Charles Duclos-Vallée, Stanislas Pol et al. Foie et antirétroviraux : hépatotoxicité, stéatose et monitoring en cas d'hépatopathie. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:895-905.
9. Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, Busto A, Maddaloni A, De Marco M. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *Curr Pharm Des* 2005;11:3697-710.
10. Torti C, Lapadula G, Casari S, Puoti M, Nelson M, Quiros-Roldan E, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis* 2005;5:58.
11. Palmon R, Koo BC, Shoultz DA, Dieterich DT. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:340-5.
12. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B, et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

- histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:259-67.
13. Benhamou Y, Mats V, Donna W. Systemic overview of HAART-associated liver enzymes elevations (LEE) in patients infected with HIV and coinfecting with HCV. 13th CROI 2006:Abstract A:P1200.
 14. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
 15. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1153-6.
 16. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
 17. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
 18. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 1999;13:F115-21.
 19. Brau N, Leaf HL, Wiczorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997;349:924-5.
 20. Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B, Pena JM, Esteban-Calvo C, Frias J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998;12:1722-4.
 21. Clark SJ, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon JA, Cramp ME. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol* 2002;36:295-301.
 22. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:41-8.
 23. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, Martinelli C, Fortuna P, Faggion I, Quirino T. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:316-8.
 24. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.
 25. Pai VB, Koranyi K, Nahata MC. Acute hepatitis and bleeding possibly induced by zidovudine and zalcitabine in an infant with HIV infection. *Pharmacotherapy* 2000;20:1135-40.
 26. Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, Tim S, Dzhangiryan K, Scott JD. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. *Curr Pharm Des* 2006;12:1075-90.
 27. Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003;5:36-43.
 28. Gonzalez-Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Short communication: liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:698-700.
 29. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:1256.
 30. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
 31. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3451-5.
 32. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

- highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:426-31.
33. D'Arminio Monforte A, Adorni F, Meroni L, Bini T, Testa L, Chiesa E, et al. Predictive role of the three-month CD4 cell count in the long-term clinical outcome of the first HAART regimen. *Biomed Pharmacother* 2001;55:16-22.
 34. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *CID* 2004; 38 (suppl2): S49-55.
 35. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P *et al.* Lopinavir/ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039-46.
 36. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E *et al.* SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1 infected patients. *AIDS* 2004; 18:1529-37.
 37. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A *et al.* Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19: 685-94.
 38. Gonzales J, Dautzenberg B. Incidents et accidents du traitement antituberculeux. *Rev Prat Med Gen* 1996;10:11-15.
 39. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2004;38:1074-9.
 40. Mallat A. Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:906.
 41. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999;281:1014-8.
 42. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, et al. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Inf* 2007;37:253-61.
 43. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996;51:132-6.
 44. [44] Duroux P. Surveillance et accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Prat* 1979;29:2681-9.
 45. Altam C, Biour M, Grange JD. Toxicité hépatique des antituberculeux : rôle des différents médicaments : 199 observations. *Presse Med* 1993;22:1212-6.
 46. Godel A, Marchou B. Rifampicine. EMC (Elsevier Masson Sas, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-0080; 2007.
 47. Dautzenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre JP et al. Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ? *Rev Mal Respir* 2004;21(suppl 3):3S75-97.
 48. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). *Rev Mal Respir* 2003;20(6):7S3-105.
 49. Panomvana NA, Ayudhya D, Thanompuangserree N, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of fluconazole in patients with AIDS. *Clin Pharmacokinet* 2004;43: 725-32.
 50. Castro KG, Jereb JA, Koppaka VR, et al. Fatal liver injury associated with rifampicin-pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2003;23:967.
 51. Idilman R, Ersoz S, Coban S, et al. Antituberculous therapy-induced fulminant hepatic failure: successful treatment with liver transplantation and non standard antituberculous therapy. *Liver Transpl* 2006;12:1427-30.
 52. Lanternier F, Dalban C, Perez L, et al. Tolerability of antituberculosis treatment and HIV serostatus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1203-9.
 53. Kouassi B, Horo K, Vilasco B, et al. Syndrome de Lyell chez trois malades VIH (+) sous traitement antituberculeux. *Rev Mal Respir* 2010;27:247-50.
 54. Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatments interruption in tuberculosis patients with and without HIV coinfection. *Thorax* 2006;61:791-4.
 55. Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treat portalent tuberculosis infection, United States, 2004-2008. CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(8):224-9.
 56. Céline Eiden, Hélène Peyrière, Marylène Cociglio, Samira Djezzar, Sylvie Hansel, Jean-Pierre Blayac, and Dominique Hillaire-Buys. Adverse Effects of Voriconazole: Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *The*

Drug Hepatotoxicity: Synergy of Hepatotoxic Action of Antiretrovirals, Antituberculosis Drugs, and Antifungals

Annals of Pharmacotherapy n 2007 May, Volume 41 n 755.

57. Keady S, Thacker M. Voriconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21:370-3.
58. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:1241-4.
59. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
60. Tan KKC, Brayshaw N, Oakes M. Investigation into the relationship between plasma voriconazole concentrations and liver function test abnormalities in therapeutic trials [abstract A18]. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). 2001.
61. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003;25:1321-81.
62. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006;46:235- 43.

How to Cite : Essad, ayoub, Atbib, Y., berdi, fadoua ., Tadlaoui, Y., & Bousliman, Y. . (2022). Hépatotoxicité médicamenteuse : synergie d'action hépatotoxique des antirétroviraux, des antituberculeux, et d'antifongiques. *Journal of Medical Research and Health Sciences*, 5(7), 2064–2071. <https://doi.org/10.52845/JMRHS/2022-5-7-2>