



Hépatite fulminante associée à un traitement antituberculeux: entité clinique grave mais pas toujours fatale

Fulminant hepatitis linked to antituberculous drug: a severe but not always fatal condition

S.H. RAZAFIMAHEFA ^{(1)*}, T.H. RABENJANAHARY ⁽¹⁾, H.N. RAKOTOARIVELO ⁽¹⁾,
F. MOROYANDSA ⁽²⁾, R.M. RAMANAMPAMONJY ⁽¹⁾, H.R. RAJAONA ⁽¹⁾

⁽¹⁾ USFR Hépatite-Gastro-Entérologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph RASETA Befelatanana, Antananarivo Madagascar

⁽²⁾ USFR Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph RASETA Befelatanana, Antananarivo Madagascar

RESUME

L'hépatite fulminante est définie par l'association de signes d'encéphalopathie hépatique à une chute du taux de prothrombine inférieur à 50% survenant moins de deux semaines après l'apparition d'un ictère. Elle est grave et mortelle en absence de transplantation hépatique. Cependant, nous rapportons un cas d'hépatite fulminante d'évolution favorable sous traitement médical seul. Il s'agissait d'un cas secondaire à un traitement antituberculeux qui a été arrêté tout de suite et remplacé par un lavement au lactulose dès l'apparition des signes d'encéphalopathie hépatique. L'évolution était marquée par un retour progressif de l'état de conscience à la normale et une amélioration nette du bilan hépatique.

Mots clés : Antituberculeux, Hépatite fulminante, Encéphalopathie hépatique, Lactulose, Surveillance.

SUMMARY

Fulminant hepatitis is defined as the association of hepatic encephalopathy with low prothrombin index under 50%, arising less than two weeks after jaundice. This phenomenon is known as fatal without liver transplantation. However, we report a case of fulminant hepatitis with favourable outcome without liver transplantation. This case was caused by antituberculous drugs which were immediately stopped and replaced by lactulose enema. The consciousness and the hepatic biological tests were progressively recovered to normal.

Keywords: Antituberculous drug, Fulminant hepatitis, Hepatic encephalopathy, Lactulose, Surveillance.

INTRODUCTION

L'hépatite fulminante est définie par l'apparition des signes d'encéphalopathie hépatique associée à une chute du taux de prothrombine en dessous de 50%, survenant moins de deux semaines après l'apparition d'un ictère [1- 3]. L'hépatite fulminante est habituellement d'origine virale [1- 3]. L'hépatite fulminante secondaire au paracétamol est la forme d'origine médicamenteuse classiquement décrite. Néanmoins, une hépatite fulminante d'origine médicamenteuse autre que le paracétamol est observée dans 10 à 15% [1- 4]. Elle reste fatale en absence de transplantation hépatique dans 60 à 95% des cas [1- 5]. Notre objectif est de rapporter un cas d'hépatite fulminante secondaire à un traitement antituberculeux, d'évolution favorable sous traitement médical seul.

OBSERVATION

Une femme de 39 ans était admise dans le service de gastroentérologie du CHU Joseph Rasetta Befelatanana en 2008 pour un ictère. Elle avait bénéficié d'un traitement antituberculeux associant l'éthambutol, la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide en raison d'une pneumopathie interstitielle étiquetée d'origine tubercu-

leuse. Elle n'avait aucun antécédent pathologique marquant, notamment aucune tare viscérale, elle n'était pas alcoolo-tabagique et ne prenait habituellement aucun autre médicament. Au bout de six semaines de traitement antituberculeux, un ictère franc généralisé était apparu. Les urines et les selles étaient foncées. A l'examen clinique à l'admission, la température était à 37,2°C, la pression artérielle à 120/70mmHg. La patiente avait objectivé un ictère cutanéomuqueux, avait présenté un astérisis et un syndrome confusionnel, sans signe neurologique de focalisation, ni syndrome méningé. Il existait une cytolysé hépatique importante avec ALAT à 1136UI/L (35N) et ASAT à 1523UI/L (30N), et un ictère avec une bilirubinémie

Du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo et de l'Université d'Antananarivo, Madagascar.

*Auteur correspondant:

Dr. RAZAFIMAHEFA Soloniaina Hélio

Adresse: USFR Hépatite-Gastro-Entérologie

Hôpital de Befelatanana

CHU d'Antananarivo Madagascar

Téléphone: +261 33 02 948 16

E-mail: r.helio@voila.fr

totale à 192mmol/L dont 176mmol/L de bilirubine libre. Le taux de prothrombine était effondré à 10%. La recherche de l'antigène HBs et de l'anticorps anti-VHA IgM revenait négative. Le taux d'hémoglobine était à 12,2g/dL, la créatininémie à 64mmol/L et la natrémie à 136mmol/L. L'examen cyto-chimique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) était normal. L'arrêt immédiat du traitement antituberculeux a été décidé. Elle avait bénéficié d'un lavement quotidien au Lactulose 10g à raison de 10 sachets/j relayé par une prise orale de 60g répartis en trois prises par jour, permettant l'obtention de deux selles molles quotidiennes. L'évolution était favorable avec un retour progressif de l'état de conscience à la normale au bout de deux jours et la disparition de l'ictère au bout d'une semaine. La biologie avait montré une régression des transaminases respectivement à 73UI/L (2N) et à 138UI/L (4N). Le taux de prothrombine était à 56,5%. La patiente était perdue de vue.

DISCUSSION

Nous avons rapporté un cas d'hépatite fulminante secondaire à un traitement antituberculeux dont l'évolution était favorable sous traitement médical seul. L'hépatite fulminante est l'effet indésirable le plus redoutable des médicaments, et sa prévalence pour les médicaments autre que le paracétamol, toutes classes médicamenteuses confondues, reste rare, rencontrée dans 10 à 15% [1- 3, 5, 6]. Dans les pays en voie de développement, l'hépatotoxicité des antituberculeux serait plus fréquente en raison de la malnutrition, des infections bactériennes et parasitaires chroniques, de l'alcoolisme et de facteurs ethniques et/ou génétiques [7]. L'absence de données épidémiologiques concernant l'hépatite fulminante secondaire aux antituberculeux illustre la méconnaissance de cette entité [1- 5]. Dans notre cas, le diagnostic d'hépatite fulminante était retenu en présence de critères intrinsèques et extrinsèques et en l'absence d'autres causes d'hépatite [5, 7, 8]. En effet, chez le sujet jeune, notamment dans les pays à haute endémicité, il convient de rechercher obligatoirement les hépatites virales A et B devant une cytolyse aigue survenant sous traitement anti-tuberculeux [7, 9]. Nous avons pu éliminer ces infections virales chez notre patiente.

L'hépatite fulminante constitue une véritable urgence thérapeutique [1- 4, 10, 11]. Quand elle est imputée à un traitement anti-tuberculeux, elle est plus souvent attribuée à l'isoniazide ou au pyrazinamide et plus rarement à la rifampicine. Notre patiente avait présenté des signes neurologiques dès l'apparition de l'ictère. L'apparition d'un astérisis, d'une inversion du rythme nyctéméral ou d'un ralentissement psychomoteur moins de 2 semaines après la survenue d'un ictère doit faire suspecter une hépatite fulminante [1, 2, 4- 6]. Classiquement, la seule option thérapeutique est la réalisation en urgence d'une transplantation hépatique [1- 4, 11], après arrêt du médicament imputé [3- 5]. Notre cas dérogeait à cette règle. Le seul traitement médical associé à un arrêt des antituberculeux avait

permis d'obtenir une amélioration de l'état de conscience et une régression de la cytolyse hépatique. En effet, un lavement au Lactulose à une dose de 100g a permis l'émission de deux selles molles, entretenue par une dose de 60g répartie en trois prises par jour. Notre patiente recouvrait un état de conscience normal. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le Lactulose réduit l'hyperammoniémie, une des principales causes de mortalité au cours de l'encéphalopathie hépatique [12]. En effet, il réduirait le pH intestinal et créerait un environnement hostile aux bactéries sécrétrices d'ammonium. Par ailleurs, il favoriserait la croissance des lactobacilles qui réduirait la production intestinale d'ammonium [12]. De plus, l'absence de critères de mauvais pronostic pourrait expliquer cette évolution favorable par le seul traitement médical. En effet, notre patiente était âgée de moins de 40ans ; elle n'avait présenté ni insuffisance rénale ni hyponatrémie. En outre, la survenue de cette hépatite fulminante sur un foie sain est un facteur de bon pronostic. Notre patiente n'avait aucune co-morbidité comme une intoxication alcoolique ou une hépatite virale. D'autre part, une prise en charge précoce, pourrait conforter cette évolution favorable. Il est classiquement admis qu'une prise en charge précoce réalisée dès l'apparition de l'ictère et du trouble de conscience optimise les chances de guérison [1, 3, 13].

CONCLUSION

L'hépatite fulminante est grave et mortelle. Un ictère associé à un trouble de conscience chez un patient sous antituberculeux doit faire évoquer une hépatite fulminante et impose l'arrêt du traitement antituberculeux. Un traitement médical seul et bien conduit peut suffire à endiguer la mort. Devant l'impossibilité actuelle d'accéder à une transplantation dans un pays à faible ressource comme le nôtre, il faut être vigilant dans la prescription des médicaments notamment les antituberculeux. Ce qui implique une bonne connaissance des effets indésirables de ces médicaments et un rythme de surveillance régulier.

REFERENCES

1. Ichai P, Samuel D. Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis in Adults. *Liver Transpl* 2008; 14: 67-79.
2. John G. O'Grady. Postoperative Issues and Outcome for Acute Liver Failure. *Liver Transpl* 2008; 14: 97-101.
3. Gotthardt D, Riediger C, Heinz Weiss K et al. Fulminant Hepatic Failure: Etiology and Indications for Liver Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 8]: viii5-viii8.
4. Ichai P. Prise en charge des hépatites fulminantes. *Pratan* 2009; 13: 253-61.
5. Aouama K, Chaabanea A. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect* 2007; 37: 253-61.
6. Achachi L, Chentouf Y, El Fassy MT. Hépatite fulminante secondaire aux antibacillaires. *Rev Mal Resp* 2006; 23: 140.
7. Kuaban C, Hagbe P. Hépatites aiguës au cours du traitement antituberculeux cause iatrogène ou étiologie virale. *Med Afr Noire* 1996; 43: 53-5.
8. Mitchell I, Wendon J, Fitt S et al. Antituberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 555-6.
9. Haramburu F, Miremont-Salamé G, Macquin K. Effets indésira-

- bles des médicaments : définitions et imputabilité. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 346-8.
10. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying Acute Liver Failure. *Lancet* 1993; 342: 252-3.
11. Duvoux C, Malassagne B. Transplantation hépatique de l'adulte: indications, résultats et suivi post-opératoire. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 557-66.
12. Riordan S, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473-9.
13. Bismuth H, Samuel D. Orthotopic Liver Transplantation in Fulminant and Subfulminant Hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 107-8.