

# Hépatites toxiques en infectiologie: étiologies et gestion pratique

---

DR AGREFILO-BOSIO Daniela

29/03/2019

Service d'HGE, CHPG Monaco

# Hépatite toxique

---

- C' est l'inflammation du foie causée par un produit chimique
- Médicaments++, solvants industriels, polluants...
- Aiguë > chronique
- Prévisible (dose-dépendante) ou imprévisible = idiosyncrasique (affecte une faible proportion de patients, mécanismes peu ou pas connus, susceptibilité particulière)

# Hépatotoxicité médicamenteuse

---

- Cause la plus fréquente de retrait des médicaments du marché et de mortalité iatrogénique
- Sous diagnostiquée (clinique variable, pas critères diagnostiques bien établis)
- 1 à 10 cas sur 100000 prescriptions
- Antibiotiques = substances les plus fréquemment impliquées (20 à 45% des cas selon les séries)

# Mécanismes de toxicité

---

- Toxicité directe
- Hépatite immuno-allergique
- Activité enzymatique inhabituelle liée à des variations génétiques

Prendre en compte la potentialisation via le cytochrome p 450

# Hépatotoxicité médicamenteuse: classification biochimique

---

Cytolytique	Choléstatique	Mixte
ALAT > 2N Ou ALAT/PAL > 5	PAL > 2N Ou ALAT/PAL < 2	$2 < \text{ALAT/PAL} < 5$

# Etiologies en infectiologie

---

- Cytolytiques

- *Isoniazide*
- *Pyrazinamide*
- Kétoconazole
- *Sulfamides*
- Plus récemment : *antiviraux*,  
*clarithromycine*, *fluconazole*

*Hépatites fulminantes décrites*

- Choléstatiques ou mixtes

- Amoxicilline-acide clavulanique
- Erythromycine
- Sulfamides
- Plus récemment : *clarithromycine*,  
*terbinafine*
- Plus rare : amoxicilline seule,  
céphalosporines

# Manifestations cliniques

---

- Entre 5 et 90 jours après le début du traitement
- Plus rapide si réadministration
- Très variables:
  - asymptomatique
  - ictère/ asthénie/ prurit
  - hépatite aiguë
- Profil biologique :cytolytique, choléstatique ou mixte
- Aucun examen diagnostique pour confirmer

# Gestion pratique

---

- Toujours évoquer la possibilité d'une origine médicamenteuse
- Importance d'interrogatoire
- Rechercher les arguments chronologiques en évitant les pièges (survenue tardive , parfois après l'arrêt du traitement)
- Éliminer les diagnostics différentiels
- Surveiller et arrêter le traitement incriminé selon la gravité (hépatites cytolytiques ++)

# Étapes clés du diagnostic

1	Enquête chronologique	Interrogatoire répété (patient, famille, médecin) Récupérer ordonnance et contacter les pharmacies Chronologie des traitements et délai de survenue
2	Enquête étiologique (arguments positifs)	Signes d'hypersensibilité (fièvre, hyperéosinophilie) ATCD d'hépatite médicamenteuse avec même traitement Bases de données (HEPATOX)
3	Investigations complémentaires pour éliminer un diagnostic différentiel	Bilan morphologique Bilan virologique DPIG, Auto anticorps
4	Évolution	Amélioration à l'arrêt, parfois retardée

# Traitement

---

- Arrêt du médicament incriminé
- Dépend de la gravité (TP, FV, ascite ou encéphalopathie, terrain) et du profil de l'hépatite médicamenteuse
- Attention aux autres hépatotoxiques
- Surveillance du retour à l'état antérieur sinon remise en cause du diagnostic

# Cas clinique

---

- Femme de 72 ans, présente un ictère avec prurit
- À la biologie cytolysé 10N, choléstase ictérique
- Voyage en Turquie récent
- Prise d'amoxicilline/acide clavulanique un mois avant pendant 10 jours pour une angine
- Bilan virologique : VHA, VHB anciens, EBV, CMV, VHC et VHE négatif et bilan auto-immun négatif
- Écho abdominale, TDM et bili IRM : normaux
- Après 3 semaines de stagnation, diminution progressive de la choléstase
- => diagnostic d'hépatite aiguë d'origine indéterminée ( virale?) d'évolution favorable

# Cas clinique

---

- 5 ans plus tard la patiente est de nouveau traitée par amoxicilline/acide clavulanique pour un abcès pelvien
- Au bout de 3 jours récidive ictère et prurit, cytolyse et choléstase ictérique au bilan
- Nouveau bilan virologique (même résultats) et nouvelle imagerie normale (pas d'obstacle, pas d'abcès hépatiques)
- Arrêt de l'antibiothérapie et normalisation progressive des tests hépatiques
- => diagnostic d'hépatite médicamenteuse à l'amox-clav

# En conclusion, quelques messages à retenir

---

- Importance de l'interrogatoire et de la chronologie
- Classer selon le profil
- Base de donnée à consulter HEPATOX /LIVERTOX
- Pharmacovigilance

Merci de votre attention

---