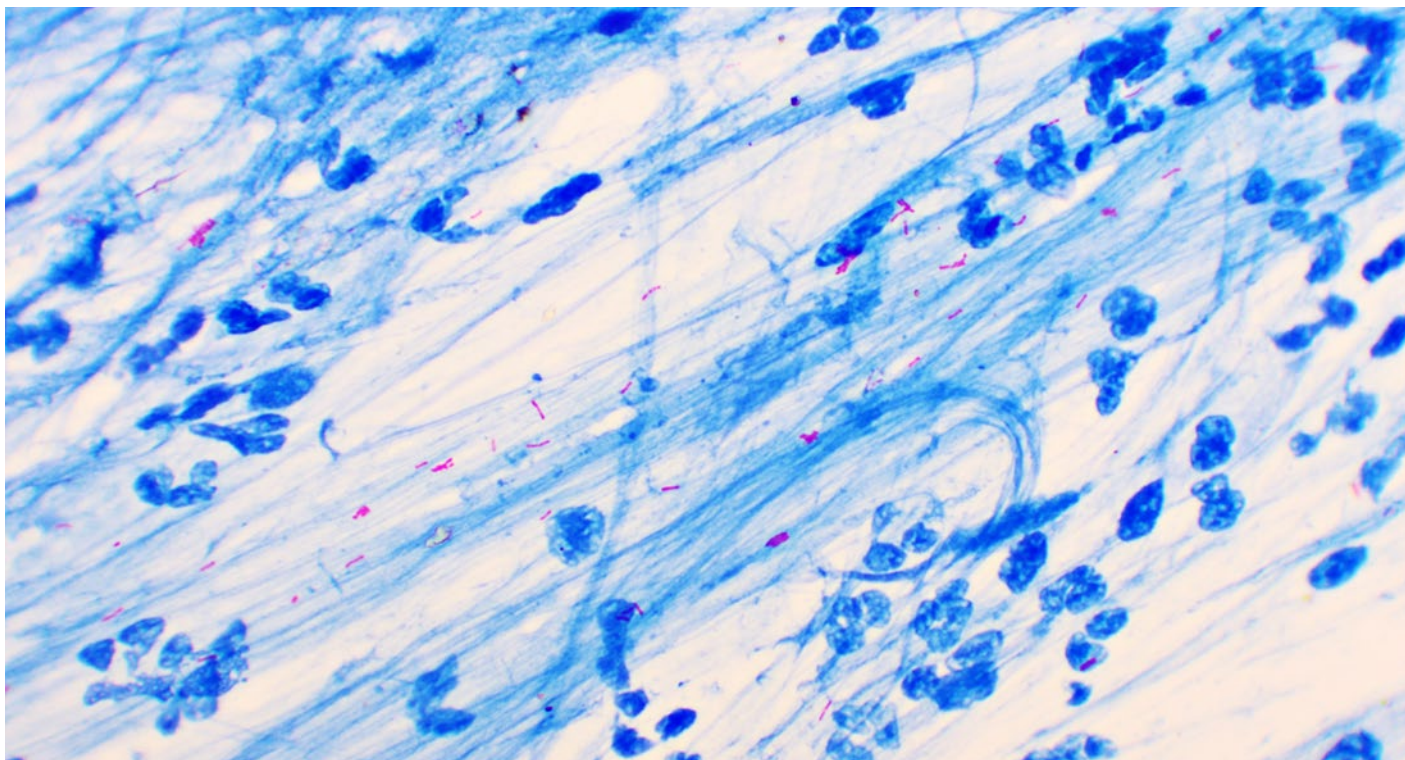




Mise en évidence au microscope de bacilles acido-résistants (*Mycobacterium tuberculosis*) dans les crachats.

À quoi faut-il être attentif?

Élévation des transaminases durant le traitement antituberculeux

Ivonne Chong^a, médecin diplômée; Dr méd. Stefan Zähringer^b; Dr méd. Bianca Roth^c; Dr méd. Philipp Kaiser^c

^a Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^b Mythenpraxis, Schwyz; ^c Infektiologie und Spitalhygiene, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Présentation du cas

Une patiente de 44 ans, au domicile en bonne santé, a souffert pendant plusieurs mois d'une toux initialement sèche, puis productive, qui a été interprétée au début comme une bronchite virale en raison d'analyses de laboratoire normales et de symptômes généraux peu prononcés (pas de fièvre, poids stable avec un indice de masse corporelle de 20 kg/m², mais sueurs nocturnes). L'anamnèse a révélé une consommation modérée d'alcool et de nicotine.

L'examen radiologique a montré une cavité de 3,3 × 4,0 cm dans la partie apicale du lobe supérieur droit ainsi que des lésions étendues ayant un aspect d'arbre en bourgeons dans toutes les parties du poumon, avec une prédominance dans le lobe supérieur. Les analyses microbiologiques ont mis en évidence la présence de *Myco-*

bacterium tuberculosis dans les crachats. Une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avec séroconversion HBs a également été détectée.

Un traitement standard de la tuberculose (Tb) par rifampicine (R), isoniazide (I), pyrazinamide (P) et éthambutol (E) a été initié.

Question 1

Quels sont les contrôles de suivi les plus pertinents pour cette patiente?

- a) Anamnèse/examen, analyses de laboratoire, radiographie et examen des crachats toutes les quatre semaines
- b) Anamnèse/examen, examen des crachats d'abord hebdomadaire, puis toutes les deux semaines, tomographie (TDM) avant la fin de la phase initiale
- c) Anamnèse/examen, analyses de laboratoire toutes les deux semaines, examen des crachats

et éventuellement TDM avant la fin de la phase initiale

- d) Analyses de laboratoire et radiographie toutes les deux semaines, TDM après quatre et huit semaines
- e) Anamnèse/examen, analyses de laboratoire mensuelles, TDM avant la fin de la phase initiale

L'évolution clinique ainsi que les valeurs hépatiques doivent être contrôlées toutes les deux semaines pendant la phase initiale (sous R, I, P, E) et tous les mois pendant la phase de continuation (sous R, I). En cas d'augmentation des valeurs hépatiques ou de symptômes gastro-intestinaux, des contrôles plus stricts peuvent s'avérer nécessaires. En cas d'atteinte pulmonaire caverneuse avec une charge pathogène élevée, un contrôle des crachats devrait être effectué à la fin de la phase initiale ainsi qu'à la fin du traitement et

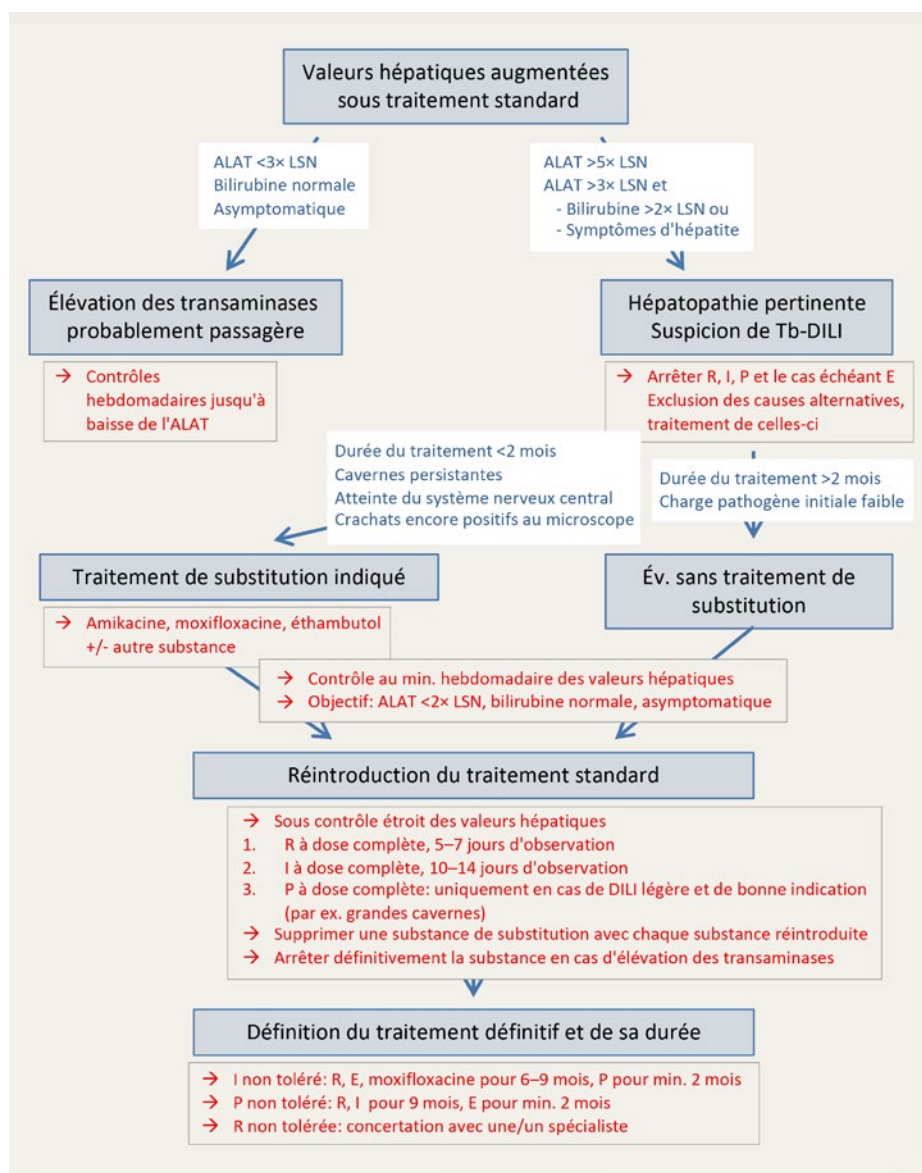


Figure 1: Marche à suivre schématique en cas d'élévation des valeurs hépatiques sous traitement antituberculeux.

ALAT: alanine aminotransférase; LSN: limite supérieure de la normale; Tb-DILI: Tb-drug induced liver injury; min.: minimum; év.: éventuellement; R: rifampicine; I: isoniazide; P: pyrazinamide; E: éthambutol.

permet de déterminer si le traitement doit éventuellement être prolongé à neuf mois au total. Des radiographies thoraciques conventionnelles ou des TDM à faible dose peuvent être utiles pour évaluer indirectement la réponse au traitement antituberculeux [1].

Après quatre semaines de traitement, notre patiente a présenté des valeurs d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (AST) supérieures à la plage de quantification (>1000 U/l). Les paramètres de la fonction hépatique, la phosphatase alcaline (PA) et la γ -glutamyltransférase (γ GT) étaient normaux, la protéine C réactive (CRP) était de 30 mg/l. La patiente se plaignait de nausées légères sans vomissements ni douleurs abdominales. L'échographie a révélé une légère hépatomégalie. À ce moment-là, les crachats mon-

traient toujours de nombreux bacilles acido-résistants.

Question 2

Quel diagnostic vous semble le plus probable?

- Réaction paradoxale dans le cadre d'une atteinte hépatique due à la Tb
- Hépatite virale aiguë, par exemple hépatite A
- Élévation transitoire des transaminases dans le cadre d'une «adaptation hépatique»
- Stéatohépatite alcoolique
- «Tb-drug-induced liver injury» (Tb-DILI)

Sous traitement antituberculeux, les ganglions lymphatiques, mais aussi les tuberculomes dans le foie, peuvent transitoirement augmenter de volume en raison de la migration de cellules inflammatoires (réaction paradoxale). Cela se

traduit le plus souvent par une élévation des valeurs hépatiques, avec un profil cholestatique. Les hépatites virales aiguës peuvent tout à fait se présenter comme cela a été décrit et ont été exclues par la suite chez notre patiente; elles sont relativement rares dans nos régions. Il est question d'adaptation hépatique sous médicaments antituberculeux en cas d'augmentation passagère et asymptomatique des transaminases jusqu'à <3x LSN (limite supérieure de la normale) [2]; des contrôles étroits sont alors recommandés (fig. 1). Une hépatite alcoolique entraîne le plus souvent des symptômes plus marqués et présente un profil à dominante γ GT.

La Tb-DILI correspond à une augmentation des paramètres hépatiques hétérogène sur le plan pathogénique et induite par les médicaments, qui peut être asymptomatique ou symptomatique (avec anorexie, nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales hautes). Le temps de latence entre le début du traitement et l'apparition de l'hépatopathie est en moyenne d'environ 3–4 semaines (5–90 jours) [2]. Le sexe féminin, l'âge >35 ans, la consommation d'alcool, mais aussi la cachexie et les comorbidités hépatiques ou infectieuses préexistantes (VIH, hépatite virale) peuvent augmenter le risque de Tb-DILI, qui serait en moyenne inférieur à 5% [2]. D'après les estimations, la mortalité des patientes et patients atteints de Tb-DILI atteindrait jusqu'à 30% [3].

Notre patiente, qui présentait des facteurs de risque (âge, sexe, consommation d'alcool), montrait une très forte élévation isolée des transaminases après quatre semaines de traitement antituberculeux et était oligosymptomatique, ce qui rendait plausible la présence d'une Tb-DILI. Une constellation aussi évidente ne se retrouve pas toujours.

Question 3

Quelle constellation ne répond pas formellement à la définition d'une DILI?

- ALAT 135 U/l (10–40), PA 90 U/l (34–104), bilirubine 30 μ M (<21), hépatomégalie douloureuse à la palpation
- ALAT 260 U/l (10–50), PA 135 U/l (40–129), bilirubine 10 μ M (<21), bien-être
- ALAT 125 U/l (10–50), PA 250 U/l (40–129), ictère, douleurs abdominales hautes, fièvre
- ALAT 80 U/l (10–50), PA 500 U/l (40–129), bilirubine 32 μ M (<21), érythème fugace, prurit
- ALAT 140 U/l (10–40), PA 100 U/l (40–104), bilirubine 50 μ M (<21), bien-être

La forme hépatocellulaire de la DILI est définie comme une élévation de l'ALAT à >5x la limite supérieure de la normale (LSN) chez une personne asymptomatique ou à >3x LSN en présence de symptômes correspondants ou

Quel est votre diagnostic?

Tableau 1: Caractéristiques importantes des médicaments antituberculeux de première ligne et de certains médicaments de deuxième ligne

Médicament	Caractéristiques en tant que médicament antituberculeux	Caractéristiques d'hépatotoxicité ^a	Divers
Rifampicine*	- Bactéricide, y compris contre les bactéries qui ne se divisent pas - Inhibe la synthèse protéique	- Entraîne rarement une hépatotoxicité sévère - Le plus souvent cholestatique au cours des 6 premières semaines - Rarement hépatocellulaire dans le cadre d'une hypersensibilité systémique	- Urine rougeâtre - Nausées - Éruption cutanée
Isoniazide*	- Hautement bactéricide contre les bactéries qui se divisent - Inhibe la synthèse de la paroi cellulaire	- Plus souvent hépatotoxique que la rifampicine - DILI en cas de monothérapie chez env. 1% des patientes et patients - Le plus souvent hépatocellulaire après 4–12 semaines - Formation de radicaux libres, rarement hypersensibilité	- Polyneuropathie - Éruption cutanée - Somnolence
Pyrazinamide*	- Bactéricide même à pH bas (dans les tuberculomes abcédés) - Mécanisme incertain	- En cas de Tb-DILI, substance la plus souvent considérée comme déclenchante - En cas de surdosage, dommages hépatocellulaires fréquents - Formation de radicaux libres - Très rarement, hépatite granulomateuse (cholestatique)	- Hyperuricémie - Crises de goutte - Éruption cutanée
Éthambutol*	- Bactériostatique - Inhibe la synthèse de la paroi cellulaire	- Très rarement hépatotoxique - Hypersensibilité - Cholestatique	Névrite optique (en fonction de la dose et de la durée d'administration)
Aminoglycosides[§]	- Bactéricides contre les bactéries qui se divisent - Moins puissants que l'isoniazide - Inhibent la synthèse protéique - Administration en perfusion nécessaire	Extrêmement rarement hépatotoxique	- Otopathie et vestibulopathie - Néphropathie
Moxifloxacin	- Bactéricide - Principal pilier du traitement de la Tb résistante à la rifampicine - Inhibe l'ADN gyrase	- Rarement hépatotoxique - Le plus souvent, hypersensibilité - Hépatocellulaire ou cholestatique	- Tendinopathie - Infection à <i>Clostridioides difficile</i>
Linézolide	- Bactéricide - En réalité, substance de réserve pour la Tb résistante - Facilement disponible en Suisse - Inhibe la synthèse protéique	- Peu hépatotoxique en cas d'administration à court terme - En cas d'administration prolongée, DILI en combinaison avec une acidose lactique - Toxicité mitochondriale	- Polyneuropathie - Cytopénies - Acidose lactique

* Médicaments de première ligne

§ En Suisse, principalement amikacine

& Référence supplémentaire: [livertox.nih.gov, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/) (consulté le 9 mai 2021)

Tb: tuberculose; DILI: drug-induced liver injury

d'une élévation de la bilirubine à $>2 \times$ LSN. Cette forme hépatocellulaire se distingue de la forme cholestatique, qui se caractérise par une PA $>2 \times$ LSN ou un rapport (ALAT/LSN)/(PA/LSN) <2 [4]. Ces valeurs limites sont utilisées dans la pratique pour distinguer une Tb-DILI pertinente d'une adaptation hépatique le plus souvent passagère et plus fréquente sous traitement antituberculeux, telle que mentionnée plus haut. Parmi les quatre médicaments antituberculeux de première ligne, trois, R, I et P, sont potentiellement hépatotoxiques à des degrés croissants, I et P provoquant le plus souvent un profil hépatocellulaire (réponses a, b, e) et R pouvant parfois provoquer un profil cholestatique ainsi qu'un exanthème fugace (d) (tab. 1) [1, 2]. La réponse c ne répond pas formellement à la définition de la DILI et évoque plutôt une cholangite.

Pour revenir à notre patiente atteinte de Tb-DILI quatre semaines après le début du

traitement d'une Tb pulmonaire caverneuse, elle souffrait de nausées légères, d'une hépatomégalie modérée à l'échographie et d'une ALAT $>5 \times$ LSN au niveau des analyses de laboratoire, avec des valeurs normales de PA et de bilirubine.

Question 4

Quelle mesure vous semble peu appropriée dans la prise en charge ultérieure?

- Remplacement de R, I et P par l'amikacine et la moxifloxacin avec poursuite de l'éthambutol
- Échographie du foie et des voies biliaires
- Interruption du traitement antituberculeux jusqu'à la normalisation des valeurs hépatiques
- Anamnèse précise, interrogatoire sur les médicaments et les substances nocives supplémentaires
- Contrôle des enzymes hépatiques et des paramètres de la fonction hépatique 1–2×/semaine

Les réponses b, d et e s'inscrivent dans le cadre diagnostique visant à confirmer le diagnostic d'exclusion de la DILI et constituent un programme minimal [2]. Comme la probabilité pré-test d'une Tb-DILI est la plupart du temps très élevée, des causes plus rares ne peuvent généralement être recherchées que si une régression de l'hépatopathie n'est pas perceptible 7–10 jours après l'arrêt des médicaments antituberculeux hépatotoxiques R, I et P [2]. Une DILI survient le plus souvent tôt dans le traitement de la tuberculose, lorsque, dans les formes multibacillaires (comme la tuberculose pulmonaire caverneuse dans notre exemple), la charge pathogène est encore élevée et qu'une interruption du traitement peut conduire à une recrudescence ou au développement ultérieur d'une résistance. La réponse c pourrait être acceptable à un stade ultérieur, mais il est souvent préférable de recourir à un traitement alternatif présentant une hépatotoxicité moindre. Celui-ci devrait

comprendre au moins trois substances (tab. 1). Il s'agit typiquement de l'association d'un aminoglycoside comme l'amikacine et de la moxifloxacine, avec poursuite de l'éthambutol [2].

Face à une caverne toujours aussi volumineuse avec présence de nombreux bacilles acido-résistants dans les expectorations et ne connaissant pas les résultats du test de résistance initial, nous avons utilisé chez notre patiente le linézolide comme quatrième substance. Les résultats de culture reçus ultérieurement ont toutefois révélé un isolat toujours parfaitement sensible. En l'espace de trois semaines, cette association médicamenteuse ménageant le foie a entraîné une normalisation complète des transaminases.

Question 5

Comment poursuivriez-vous le traitement de cette patiente?

- a) Retour au traitement par R, I, P et E à dose complète
- b) Remplacement progressif de l'amikacine et du linézolide par I et P; arrêt définitif de R
- c) Poursuite du traitement actuellement bien toléré pendant six mois
- d) Remplacement progressif des médicaments de deuxième ligne par R, puis I et enfin P
- e) Poursuite du traitement actuel, arrêt des perfusions d'amikacine après deux mois

Le traitement avec les médicaments de première ligne R, I et P reste inégalé en termes d'efficacité et est finalement plus favorable que la plupart des médicaments de deuxième ligne en termes de toxicité à long terme (tab. 1) [1, 2]. Il faudrait donc viser la réintroduction d'au moins R et I. Il est intéressant de noter que R, I et P sont souvent tolérés secondairement après un événement DILI pertinent. Bien qu'une récurrence de DILI ne semble pas survenir plus fréquemment lors d'une réintroduction simultanée que lors d'une réintroduction séquentielle [5], cette dernière offre l'avantage de pouvoir attribuer une éventuelle récurrence à une substance précise. Souvent, P est la substance nocive déterminante, raison pour laquelle il est préférable de réintroduire cette substance en dernier. Chez les patientes et patients qui ont été confrontés à une DILI sévère ou chez lesquels une maladie chronique du foie co-responsable a été diagnostiquée, il faudrait renoncer à réintroduire P et éventuellement aussi I [2]. Après la prise en charge réussie d'un épisode de DILI, la durée totale du traitement antituberculeux doit être choisie de manière à atteindre les six mois requis sous R et I et au moins deux mois sous P [1]. Si un composant doit être définitivement arrêté, un traitement de substitution suffisant doit être choisi [2] (fig. 1). En particulier en cas d'intolérance à R, il convient de faire appel à un médecin expérimenté dans le domaine.

Dans notre cas, nous avons remplacé le linézolide par R, puis cinq jours plus tard l'amikacine par I, ce que la patiente a bien toléré sur le plan clinique et au niveau des analyses de laboratoire. Deux semaines plus tard, nous avons remplacé la moxifloxacine par P. Une semaine plus tard, l'ALAT était à nouveau de 390 U/l, suite à quoi P a dû être définitivement arrêté. Au cours de la neuvième semaine de traitement, les crachats ont été pour la première fois négatifs à l'examen microscopique et sont restés par la suite sans croissance. Le traitement a été poursuivi avec R, I (pendant neuf mois au total) et E (pendant trois mois au total). Le traitement a été définitivement arrêté après un examen final par TDM, qui a montré une large régression des anomalies, y compris de la caverne.

Discussion

En Suisse, environ 550 personnes contractent la Tb chaque année, un chiffre qui devrait augmenter à l'avenir en raison du phénomène de migration. Le traitement de ces patientes et patients incombe aux médecins généralistes ainsi qu'aux spécialistes en pneumologie et en infectiologie et nécessite, en particulier au cours des deux premiers mois, des contrôles réguliers pour détecter une éventuelle hépatopathie médicamenteuse. Au début du traitement antituberculeux standard, une élévation passagère des transaminases de moins de 3× LSN peut survenir chez jusqu'à 20% des malades. Dans moins de 5% des cas, une hépatotoxicité plus sévère répondant aux critères d'une DILI se développe et peut menacer la fonction de l'organe. En cas d'élévation des transaminases à >5× LSN, d'ictère ou d'autres symptômes d'hépatite, les trois médicaments hépatotoxiques R, I et P doivent être suspendus, si possible en concertation avec un médecin expérimenté dans le traitement de la Tb. Souvent, cette complication survient dans une phase critique du traitement antituberculeux, de sorte qu'un traitement de substitution plus respectueux du foie, souvent composé d'un aminoglycoside et de moxifloxacine avec poursuite de l'éthambutol, doit être mis en place. Une réexposition séquentielle à R, I et éventuellement P devrait être visée après la disparition de l'hépatopathie et est souvent tolérée.

Une proposition de prise en charge d'un épisode de Tb-DILI ainsi que des informations importantes sur les médicaments antituberculeux de première ligne et certains médicaments de deuxième ligne sélectionnés sont résumés dans la figure 1 et le tableau 1.

Réponses

Question 1: c. Question 2: e. Question 3: c. Question 4: c. Question 5: d.

Correspondance

Ivonne Chong
Innere Medizin
Spitalstrasse
CH-6004 Luzern
chi[at]arzthaus.ch

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Schöch OD, Barben J, Berger C, Böttger EC, Egger AM, Fenner L, et al. Tuberculose en Suisse – Guide à l'usage des professionnels de la santé. Ligue pulmonaire Suisse, Office fédéral de la santé publique, éd. Berne; 2021.
- 2 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al.; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935–52.
- 3 Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):161–7.
- 4 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61.
- 5 Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):833–9.



Ivonne Chong, médecin diplômée
Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital,
Luzern