

Hépatomégalie indolore

Un ictère particulièrement inquiétant

Virgile Zimmermann^a, médecin diplômé; Prof. Dr méd. Pierre-Alexandre Bart^a; Dr méd. Haithem Chtioui^b; Dr méd. François Fasquelle^c; Dr méd. Florent Artru^{d,e}

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Service de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne; ^c Institut universitaire de pathologie, CHUV, Lausanne; ^d Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, Lausanne; ^e Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK

Description du cas

Un patient de 69 ans est adressé par son médecin traitant pour ictère depuis dix jours et associé à une perte de 10 kg (12% du poids corporel) en deux mois. Il ne présente pas de douleur abdominale ni de fièvre, mais rapporte une décoloration des selles, des urines foncées et des sudations nocturnes.

Le patient n'a pas fait de voyage récent, n'a pas d'anamnèse de contagé ni de comportement à risque. La consommation d'alcool est occasionnelle.

À l'interrogatoire, il relate la prise de paracétamol, de 2–3 g/jour pendant une semaine, à visée antalgique (douleurs articulaires). Il n'aurait pas pris d'autres toxiques (phytothérapie ou préparation magistrale).

Le patient a bénéficié d'un remplacement de la valve aortique il y a dix ans, sous anticoagulation efficace (acénocoumarol), et présente une fibrillation auriculaire traitée par métoprolol (50 mg/jour). Il aurait mal toléré l'amiodarone (maaise et douleurs thoraciques) motivant l'instauration de propafénone (150 mg/jour) depuis deux mois. Il présente des troubles du sommeil sous trazodone (192 mg/jour) et une hypercholestérolémie traitée par atorvastatine (40 mg/jour).

Son médecin traitant demande un laboratoire retrouvant des transaminases à deux fois la norme (prédominant sur l'aspartate aminotransférase [ASAT]) et une cholestase avec des gamma-glutamyltransférase (GGT) et phosphatase alcaline (PAL) à quatre fois la

norme. La bilirubinémie totale n'a pas été réalisée. Un an auparavant, les tests hépatiques étaient normaux. Un ultrason hépatique est réalisé avant l'hospitalisation et révèle une «ectasie» des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. À l'examen clinique, on retrouve une hépatomégalie sans douleur abdominale et un ictère cutanéomuqueux. Les examens biologiques confirment la cholestase ainsi qu'une bilirubinémie à 321 µmol/l, associées à un syndrome inflammatoire (protéine C réactive [CRP] à 81 mg/l) et une chute du taux de prothrombine (TP) à 9% (INR 5,76).

Question 1

Quels éléments cliniques et biologiques doivent être recherchés/mesurés pour avancer dans la démarche diagnostique?

- a) La recherche de signes d'encéphalopathie hépatique
- b) Le dosage du facteur V
- c) La recherche d'autres signes d'hépatopathie chronique
- d) La recherche de signes de dénutrition
- e) Toutes les réponses sont justes

L'encéphalopathie hépatique est un critère de sévérité d'une hépatite aiguë. Les signes cliniques associés devront donc être recherchés: inversion du rythme nyctéméral, ralentissement psychomoteur, astérisis. Dans le cas présent, le patient ne présentait aucun de ces signes. Le dosage du facteur V est important à réaliser afin d'évaluer les fonctions de synthèse

hépatique chez un patient sous traitement d'acénocoumarol rendant le TP ininterprétable. Chez notre patient, l'activité du facteur V était normale (100%). La présence d'une hépatopathie chronique est associée à un pronostic plus sévère en cas d'atteinte hépatique aiguë; les signes cliniques évocateurs doivent donc être recherchés: angiome stellaire, érythrose palmaire, gynécomastie, ascite, etc. Le patient ne présentait aucun de ces signes. Finalement, la dénutrition protéino-calorique est aussi associée au pronostic des hépatopathies aiguës et chroniques, et donc importante à rechercher.

Question 2

Quel est le diagnostic le plus probable au vu des éléments actuellement disponibles?

- a) Tumeur maligne primitive ou secondaire du foie
- b) Cholangite bactérienne d'origine obstructive
- c) Hépatite aiguë cholestatique d'origine médicamenteuse
- d) Hépatite aiguë cholestatique d'origine virale
- e) Hépatite aiguë alcoolique

Une cause néoplasique primitive ou secondaire du foie semble être la plus probable devant un ictère avec hépatomégalie non douloureuse et symptômes paranéoplasiques (perte de poids, sudations nocturnes). Une cholangite bactérienne ne peut être exclue, mais il manque toutefois la fièvre et la douleur pour compléter la triade de Charcot.

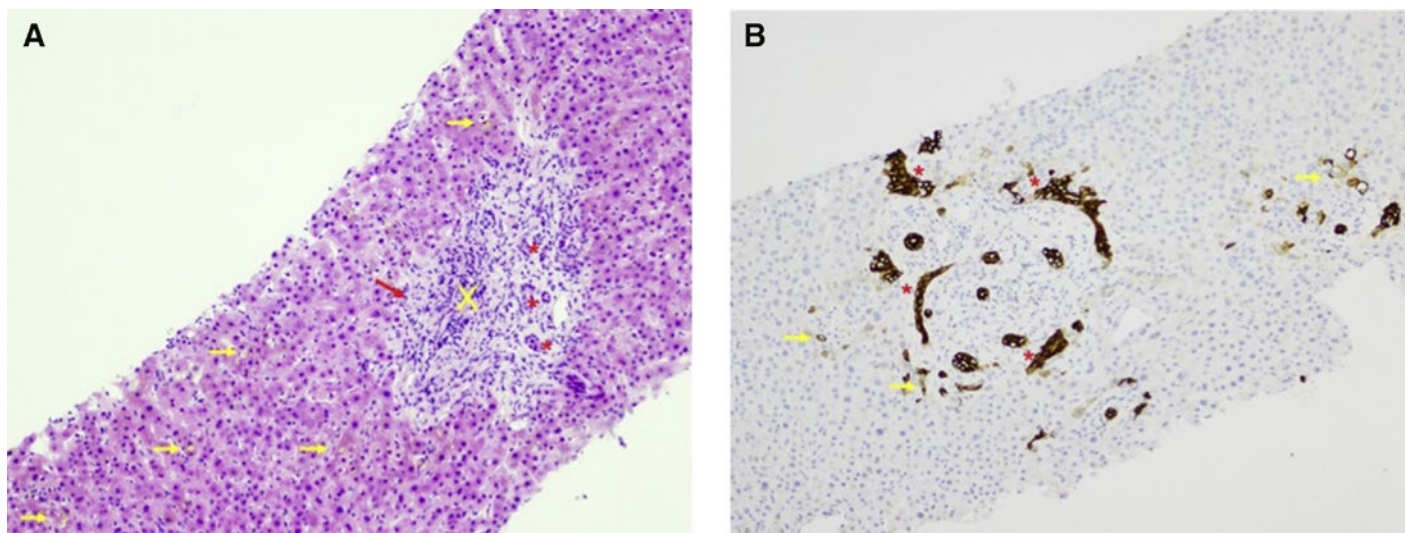


Figure 1: Biopsie hépatique. **A)** Coloration à l'hématoxyline éosine (HE), grossissement $\times 10$; flèches jaunes: bilirubinostase intracanaliculaire et hépatocytaire; flèche rouge: hépatite de l'interface; astérisques rouges: réaction ductulaire; X jaune: espace porte inflammatoire. **B)** Immunomarquage cytokératine 7, grossissement $\times 10$; astérisques rouges: réaction ductulaire; flèches jaunes: hépatocytes en métaplasie biliaire.

Une hépatite médicamenteuse est possible; cependant, l'absence d'atteinte hépatocellulaire au premier plan et la présentation essentiellement cholestatique excluent a priori une hépatite toxique au paracétamol qui est typiquement cytolytique. Pour rappel, une hépatite cytolytique est définie par un rapport alanine-aminotransférase (ALAT) / PAL > 5 (où ALAT et PAL sont exprimées en nombre de fois la valeur normale) alors qu'une hépatite cholestatique se définit par un rapport ALAT/PAL < 2 (idem). Une hépatite est dite mixte, cytolytique et cholestatique, lorsque le rapport est compris entre 2 et 5.

L'autre traitement récemment instauré est la propafénone. Sur le registre LiverTox®, ce traitement peut rarement ($< 1\%$) être associé à une hépatotoxicité, survenant dans les 2–8 semaines suivant l'introduction [1]. Bien qu'une toxicité hépatique soit documentée pour le reste des molécules prises par le patient (trazodone, atorvastatine ou acénocoumarol), elle est moins fréquemment décrite. La bonne tolérance de ces médicaments administrés de longue date rend leur imputabilité moins probable en premier lieu.

La probabilité d'une hépatite virale est basse, en l'absence de contag et de conduite à risque, même si un diagnostic d'hépatite A ou d'hépatite E en particulier ne peut être exclu. Enfin, le patient ne reconnaît pas de consommation excessive, rendant peu probable l'hypothèse d'une hépatite aiguë alcoolique.

Question 3

Laquelle des interventions/investigations complémentaires ci-dessous n'est pas justifiée dans le cas présent?

- a) Arrêter tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques.

- b) Réaliser un bilan biologique étiologique d'hépatopathie aiguë et chronique.
c) Rechercher un obstacle sur les voies biliaires par une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP) diagnostique.
d) Rechercher un obstacle biliaire ou une lésion hépatique par une cholangiographie par imagerie par résonance magnétique (cholangio-IRM) avec IRM hépatique.
e) Réaliser une biopsie hépatique en l'absence d'obstacle sur les voies biliaires.

Bien que l'étiologie médicamenteuse reste un diagnostic d'exclusion, un arrêt des médicaments potentiellement hépatotoxiques est toujours recommandé en cas d'hépatite aiguë [2]. Dans la situation présente, la propafénone, la trazodone et l'atorvastatine ont été stoppées. Un relais de l'acénocoumarol par héparine a été effectué. Devant une hépatite aiguë ictérique, un dépistage des hépatopathies aiguës et chroniques doit être systématiquement effectué, notamment à la recherche d'une étiologie virale ou auto-immune.

L'ERCP n'est plus recommandée comme examen diagnostique du fait d'une balance bénéfice/risque en défaveur de ce geste dans cette indication [3]. Elle ne doit être réalisée qu'à but thérapeutique après examen diagnostique dédié (au mieux après une endosonographie ou une cholangio-IRM). La cholangio-IRM est l'examen non invasif de choix permettant de visualiser la totalité des voies biliaires et pancréatiques avec une bonne sensibilité (87%) et une excellente spécificité (92%) [3]. Elle est couplée à une IRM hépatique permettant d'explorer finement le parenchyme hépatique. L'alternative est l'endosonographie, plus sensible, mais plus invasive. La biopsie hépatique est indiquée en cas d'hépa-

tite cholestatique sans dilatation des voies biliaires pour évaluer plus précisément l'atteinte histologique.

Dans le cas présent, la réalisation d'une cholangio-IRM avec IRM hépatique a permis d'exclure une dilatation des voies biliaires, la présence d'un obstacle biliaire ou d'une lésion hépatique maligne. Le foie est par ailleurs homogène, sans dysmorphisme. Une biopsie hépatique est réalisée (fig. 1). Celle-ci révèle un parenchyme hépatique d'architecture normale, sans hépatopathie sous-jacente (absence de fibrose et de stéatose). En revanche, il existe une inflammation portale avec un infiltrat constitué de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et des lésions de cholangite avec réaction ductulaire périportale. Cette inflammation portale s'accompagne d'une atteinte inflammatoire de l'interface et du lobule, et d'une bilirubinostase intracanaliculaire et intrahépatocytaire marquée. L'immunomarquage anti-cytokératine 7 souligne la réaction ductulaire et marque anormalement des hépatocytes prenant un phénotype biliaire, qui témoignent d'une cholestase prolongée. Ces aspects morphologiques et immunohistochimiques permettent de conclure à une hépatite cholestatique non spécifique, mais compatible avec une origine médicamenteuse dans le contexte.

Ceci nous permet de poser le diagnostic d'hépatite cholestatique induite par la propafénone.

Question 4

Concernant l'évolution possible des hépatites cholestatiques médicamenteuses, quelle proposition n'est pas correcte?

- a) Une hépatite cholestatique médicamenteuse peut se compliquer de prurit.

Quel est votre diagnostic?

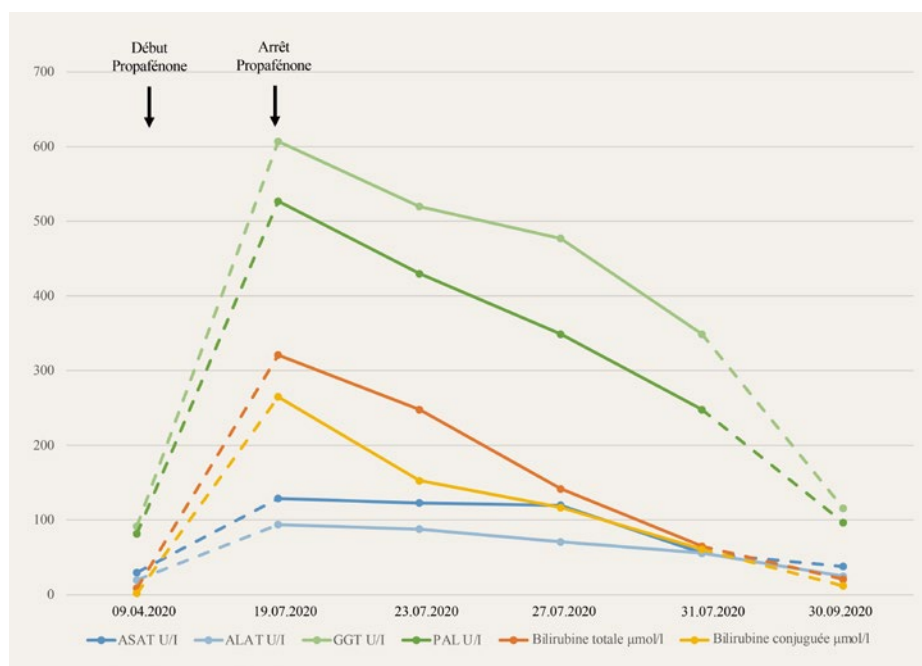


Figure 2: Représentation schématique de l'évolution des tests hépatiques après introduction puis arrêt du traitement par propafénone.

ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase; GGT: γ-glutamyltransférase; PAL: phosphatase alcaline.

- b) Une hépatite cholestastique médicamenteuse peut évoluer vers une ductopénie.
- c) Une hépatite cholestastique médicamenteuse peut évoluer vers une cirrhose biliaire secondaire.
- d) Une hépatite cholestastique médicamenteuse est une contre-indication à une transplantation hépatique.
- e) Une hépatite cholestastique médicamenteuse peut récidiver en cas de réexposition à la même molécule.

Une hépatite cholestastique médicamenteuse peut se compliquer d'un prurit parfois difficile à traiter, dont le mécanisme est complexe et reste partiellement inexpliqué [4, 5]. Le prurit peut d'ailleurs être au premier plan de la présentation clinique et représenter un motif de consultation. La ductopénie, caractérisée par une raréfaction/disparition des voies biliaires dans plus de 50% des espaces portes, est un critère de sévérité et d'une certaine irréversibilité de l'atteinte hépatique. Celle-ci peut évoluer vers une cirrhose biliaire dite secondaire indiquant parfois le recours à une transplantation hépatique. Une hépatite cholestastique peut récidiver à la réexposition au traitement; ainsi, du fait de l'évolution potentiellement sévère décrite ci-dessus, la propafénone devra dès lors être exclue définitivement.

Discussion

Dans le cas présent, la cholestase associée à une hyperbilirubinémie doit orienter vers une cause néoplasique obstructive en regard de

perte de poids, de sueurs nocturnes et d'absence de fièvre. Elle peut aussi évoquer une cause obstructive non tumorale. À noter que le dosage des anticorps anti-mitochondrie à la recherche d'une cirrhose biliaire primitive est intéressant dans le bilan de cholestase en l'absence d'obstacle sur les voies biliaires. Dans le cas présent, un bilan extensif complété par une biopsie hépatique a permis d'établir le diagnostic d'hépatite aiguë cholestastique d'origine médicamenteuse, faisant alors suspecter en premier lieu la propafénone, antiarythmique du groupe Ic.

Les hépatites aiguës cholestastiques peuvent donc évoluer défavorablement vers une cirrhose biliaire secondaire. Il faut noter qu'un prurit réfractaire peut se développer, impactant la qualité de vie et pouvant à lui seul être l'indication d'une transplantation hépatique. L'approche thérapeutique symptomatique du prurit réfractaire est standardisée et fait habituellement recours à un traitement séquentiel incluant la cholestyramine, la rifampicine, la naltrexone et la sertraline [3].

Parmi les molécules fréquemment responsables d'hépatite cholestastique médicamenteuse, il est important de mentionner l'acide clavulanique contenu dans l'Augmentin® par exemple. Les médecins internistes devraient être informés de l'existence du recueil Liver-Tox®, de grande qualité, disponible en ligne, gratuitement, mis à jour constamment et permettant d'enquêter avant et après exposition sur le risque et les mécanismes de toxicité hépatique des traitements. Le mécanisme im-

pliqué dans l'hépatotoxicité de la propafénone n'est pas encore élucidé, mais pourrait être idiosyncrasique. Certains auteurs ont également avancé l'hypothèse d'un métabolite toxique. Des caractéristiques immunoallergiques ou auto-immunes ne sont pas habituelles pour la propafénone, mais ont été rarement rapportées par certains auteurs [1]. L'évolution après arrêt du traitement est décrite comme favorable sur une période allant de 1–3 mois, avec résolution de l'hépatite.

Après arrêt du traitement, le patient a présenté une évolution favorable sur le plan clinique parallèlement à une normalisation complète des tests hépatiques (fig. 2).

Il est à noter finalement que l'imputabilité de la trazodone et de l'atorvastatine, deux molécules qui n'ont jamais été réintroduites, ne peut être définitivement écartée, soulignant la difficulté d'identifier une molécule coupable unique chez les patients ayant des traitements combinés.

Réponses

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

Correspondance

Dr méd. Florent Artru
Service de gastroentérologie et d'hépatologie
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 44
CH-1005 Lausanne
florent.артру[at]chuv.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

HC est membre du comité directeur de la Société suisse de pharmacologie et de toxicologie cliniques (SSCPT). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Propafenone. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.
- 2 Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70(6):1222–61.
- 3 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237–67.
- 4 Bolier R, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. Clin Liver Dis. 2013;17:319–29.
- 5 Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Pust T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. Drugs. 2008;68:2163–82.



Virgile Zimmermann, médecin diplômé
Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne