

CAS
CLINIQUE

Hépatites fulminantes non virales

Georges-Philippe PAGEAUX

Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint Eloi, 80 rue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5.

Observation

Une femme de 28 ans était hospitalisée le 13 août 2001 pour ictère. On retenait dans ses antécédents un ictère dans l'enfance et trois interventions pour prothèse mammaire, le 4 novembre 2000, le 2 juin 2001, et le 25 juillet 2001. Elle n'avait pas d'histoire familiale de maladie hépatobiliaire, ni d'allergie connue, d'intoxication alcoolique, et de toxicomanie. Elle prenait une contraception orale depuis 6 ans, et du paracétamol occasionnellement en cas de céphalées. Elle était vaccinée contre le virus de l'hépatite B. Durant les jours qui précédaient l'admission, elle se sentait de plus en plus fatiguée. Elle n'avait pas d'arthralgies, pas d'éruption cutanée, ni de fièvre. L'examen physique était sans particularité. Les examens biologiques prélevés en urgence révélaient une cytolysse avec ASAT à 53 fois la limite supérieure de la normale (N) et ALAT à 72 N ; la bilirubinémie totale était à 93 Nmol/L (conjuguée : 85) ; le taux de prothrombine était à 29 % avec un facteur V à 33 % ; le ionogramme sanguin, la fonction rénale, et la numération formule sanguine étaient normaux. L'échographie faite en urgence était normale.

Question 1 : Comment définiriez-vous cette histoire clinique ? (1 réponse)

1. Hépatite aiguë
2. Hépatite aiguë grave
3. Hépatite fulminante
4. Hépatite subfulminante
5. Décompensation d'une cirrhose

Réponse : 2

Il n'y a pas d'argument dans les antécédents et l'examen clinique pour la décompensation d'une hépatopathie chronique. La baisse du taux de prothrombine au dessous de 50 % permet de définir une hépatite aiguë grave nécessitant une hospitalisation en milieu spécialisé, et l'absence de signes cliniques d'encéphalopathie hépatique permet d'exclure une hépatite fulminante ou subfulminante [1].

Question 2 : Quelles sont les causes possibles de cette hépatite aiguë grave ? (4 réponses)

1. Hépatite virale
2. Hépatite autoimmune
3. Maladie de Wilson
4. Hépatite médicamenteuse
5. Hépatite bactérienne

Réponses : 1, 2, 3, 4

Les causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë grave sont les hépatites virales. Chez cette malade, l'hépatite B est peu probable puisqu'elle a été vaccinée, mais non exclue en l'absence de critères sérologiques d'efficacité. Les autres causes d'hépatite virale doivent être recherchées. Chez une femme jeune, une hépatite autoimmune peut se révéler par une forme aiguë grave. La maladie de Wilson peut se révéler de la même façon, sans signes neurologiques, avec souvent une anémie hémolytique associée. Devant toute hépatite aiguë, une cause médicamenteuse doit être envisagée (tableau I). Une hépatite

Tableau I. – Critères diagnostiques d'une hépatite médicamenteuse.
Diagnostic criteria of drug-induced hepatitis.

Critères chronologiques

- intervalle entre l'introduction du traitement et le début de l'hépatite : 1 semaine à 3 mois
- régression des anomalies biologiques hépatiques après interruption du traitement
- récurrence des anomalies biologiques hépatiques en cas de réadministration accidentelle du médicament responsable (à proscrire)

Critères cliniques

Élimination d'autres causes

- antécédents de maladies hépatiques ou biliaires
- alcoolisme chronique
- hépatite virale (VHA, VHB, VHC, VHD, CMV, virus d'Eptein-Barr, virus herpétique)
- obstruction biliaire (échographie, etc.)
- hépatite ou cholangite autoimmune
- ischémie hépatique
- maladie de Wilson (sujet jeune)
- infection bactérienne (Listéria, Campylobacter, Salmonella)

Critères cliniques positifs

- âge supérieur à 50 ans
- ingestion de nombreux médicaments
- ingestion d'un agent hépatotoxique connu
- manifestations d'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie...
- auto-anticorps spécifiques (rare) : anticorps anti-M6, anti-LKM2, anti-CYP1A2, anti-CYP2E1
- dosage de médicament dans le sang : paracétamol, vitamine A
- biopsie hépatique : dépôt de médicament (vitamine A), stéatose microvésiculaire, infiltration par des polynucléaires éosinophiles, nécrose centrolobulaire, granulomes

Anti-M6: anti-mitochondries de type 6 ; anti-LKM2 : anti-liver-kidney microsomes de type 2 ; anti-CYP : anti cytochrome P450

bactérienne est peu probable en l'absence de fièvre. Il est à noter que dans certains cas comme la listériose, l'augmentation des transaminases peut être très élevée [2].

Suite de l'observation

Les examens biologiques prélevés en vue du diagnostic étiologique donnaient les résultats suivants : IgM anti-HAV négatifs ; Ag HBs négatifs, AC anti-HBc négatifs, AC anti-HBs positifs ; AC anti-VHC négatifs, ARN du VHC négatif ; AC anti-VHE négatifs ; AC anti-VIH négatifs ; IgM anti *Herpes virus simplex* négatifs ; IgM anti-EBV négatifs, IgM anti-CMV négatifs ; le taux sérique des gammaglobulines était normal à 14 g/L ; AC anti-muscle lisse négatifs, AC anti-LKM1 négatifs ; AC anti-nucléaires positifs au 1/1200 et AC anti-ADN positifs à 70 UI/mL (N < 55) ; la cuprémie, la cuprurie des 24 heures et le taux sérique de céruloplasmine étaient normaux.

Question 3 : Au vu des examens biologiques, quelles causes pouvez-vous retenir ? (2 réponses)

1. Hépatite virale
2. Hépatite auto-immune
3. Maladie de Wilson
4. Hépatite médicamenteuse

Réponse : 2, 4

Une hépatite virale est improbable ; les anticorps anti-HBs sont le témoin de la vaccination contre l'hépatite B. La maladie de Wilson est facilement éliminée par l'absence d'anomalies des dosages du cuivre et de la céruloplasmine. Une hépatite auto-immune est possible si l'on se réfère aux critères qui ont été rapportés par le groupe international sur l'hépatite auto-immune [3, 4]. Une hépatite médicamenteuse doit être envisagée. En effet, dans certains cas, l'atteinte hépatique est associée à la présence d'auto-anticorps suggérant une réaction auto-immune. Ceux-ci sont dirigés contre des structures cellulaires de type ADN ou réticulum endoplasmique. Dans l'observation, il paraît important d'avoir la liste des médicaments qui ont été utilisés lors des interventions chirurgicales pour prothèses mammaires, et notamment celle du 26 juillet 2001.

Suite de l'observation

Les médicaments utilisés lors des interventions chirurgicales pour prothèses mammaires ont été recensés :

novembre 2000 : enflurane ; juin 2001 : isoflurane ; 25 juillet 2001 : isoflurane, propofol, midazolam, paracétamol (3 g) ; 26 juillet 2001 : Diantalvic (dextropropoxyphène - paracétamol) : 4 comprimés. Il s'agissait de la première exposition au Diantalvic.

Question 4 : Parmi les médicaments suivants pris par la malade, lesquels peuvent être incriminés dans cette hépatite ? (1 réponse)

1. Paracétamol
2. Contraception orale depuis 6 ans
3. Dextropropoxyphène
4. Isoflurane

Réponse : 4

Au cours des 20 dernières années, plusieurs méthodes analytiques ont été proposées pour évaluer le lien de causalité pour un médicament donné face à une atteinte hépatique. Ce lien de causalité est analysé essentiellement sur des bases chronologiques et des critères cliniques permettant d'éliminer d'autres causes et de démontrer le rôle du médicament suspecté (tableau I). Le premier critère est l'intervalle entre le début du traitement suspecté et le début de l'atteinte hépatique. Concernant les hépatites cytolitiques, le délai est considéré comme suggestif lorsqu'il est compris entre 1 semaine et 3 mois. Une durée plus courte de 1 à 2 jours par exemple peut être observée chez des patients qui ont été préalablement exposés à l'agent impliqué et qui ont été ainsi sensibilisés. Un délai compris entre 3 mois et 1 an reste compatible, mais moins évocateur. Un délai supérieur à 1 an rend le rôle du médicament peu probable. Ainsi, dans l'observation, la responsabilité de la contraception orale, prise depuis plus de 6 ans, peut être éliminée. Par contre, celle de l'isoflurane, dérivé halogéné utilisé lors des anesthésies, peut être envisagée d'autant plus que ces types de dérivés ont été utilisés à 3 reprises chez la patiente [5]. Le dextropropoxyphène peut être responsable d'hépatite aiguë, le plus souvent cholestatique, mais de rares cas d'hépatite cytolitique ont été rapportés [5]. Dans ces cas, l'hépatite s'accompagne fréquemment de manifestations d'hypersensibilité liées à un mécanisme immunoallergique, de type fièvre, éruption cutanée, ou hyperéosinophilie, ce qui n'était pas le cas chez cette patiente. D'autre part, lorsqu'il s'agit d'une première exposition à la molécule, les hépatites liées à un mécanisme immunoallergique surviennent après une durée d'exposition préalable de une à cinq semaines. Quant au paracétamol, sa toxicité est dose-dépendante, et s'observe pour des doses supérieures à 8 grammes/24 heures, en l'absence de facteur de risque (alcoolisme, dénutrition) ; dans l'association avec le dextropropoxyphène, la quantité de paracétamol est de 400 milligrammes par gélule.

Suite de l'observation

Quarante-huit heures après l'admission, on notait des signes cliniques d'encéphalopathie hépatique avec un astérisis et une somnolence diurne. La malade décrivait des nausées. Des examens biologiques révélaient un taux de prothrombine à 15 % avec un facteur V à 18 %. Ces résultats étaient confirmés par des examens réalisés 4 heures plus tard.

Question 5 : Quelle est votre attitude thérapeutique ? (1 réponse)

1. Transfusion de plasma frais congelé
2. Administration de métoclopramide
3. Inscription sur liste d'attente de transplantation hépatique en super urgence
4. Proposition à la famille d'une transplantation hépatique avec donneur vivant

Réponse : 3

Dans ce contexte d'hépatite fulminante définie par l'apparition de signes d'encéphalopathie hépatique, la chute du facteur V en dessous de 20 % chez cette malade de moins de 30 ans doit faire porter l'indication de transplantation hépatique en super urgence [6]. En effet, ces critères prédisent une survie inférieure

à 20 % en l'absence de transplantation, et de 50 à 75 % si la transplantation est réalisée [7].

Toute action thérapeutique qui pourrait modifier l'évolution des critères cliniques et biologiques qui permettent de porter l'indication de greffe est à proscrire : administration de facteurs de coagulation, anti-émétiques qui peuvent induire ou aggraver l'encéphalopathie hépatique [8]. Idéalement, il faut proposer une transplantation isogroupe ou anisogroupe compatible. En cas d'aggravation, on peut être amené à réaliser une transplantation anisogroupe incompatible, avec dans ce cas un risque plus élevé de rejet hyperaigu [9]. L'utilisation de techniques de foie bioartificiel ou de système d'épuration extracorporelle pourrait permettre d'attendre l'arrivée du greffon et ces procédures sont actuellement à l'étude [10].

Le débat sur le donneur vivant reste ouvert, mais il semble que l'hépatite fulminante soit une mauvaise indication de don intrafamilial compte tenu du caractère urgent de la prise de décision et de bilan chez le donneur potentiel [11, 12].

Fin de l'observation

La malade a été greffée le 16 août avec un greffon isogroupe. Un an après, elle se portait bien avec un traitement immunosuppresseur par tacrolimus en monothérapie.

Diagnostic final

Hépatite fulminante à l'isoflurane.

RÉFÉRENCES

- Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252-3.
- Larrey D. "Comment je traite" Les hépatites bactériennes. *Med Chir Dig* 1997;6-40.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Manns MP, Straussburg CP. Autoimmune hepatitis : clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77-88.
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:107-8.
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:415-25.
- Bernuau J, Durand F. L'insuffisance hépatique fulminante et subfulminante, urgence de prévention. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:387-90.
- Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519-23.
- Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden JL et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002;73:165-6.
- Liu CL, Fan ST, Lo CM, Yong BH, Fung AS, Wong J. Right-lobe live donor liver transplantation improves survival of patients with acute liver failure. *Br J Surg* 2002;89:317-22.
- Shiffman ML, Brown RS Jr, Olthoff KM, Everson G, Miller C, Siegler M, et al. Living donor liver transplantation : summary of a conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl* 2002;8:174-88.