

Hépatite Toxique Grave A L'éthambutol : A Propos D'un Cas.

Kamilia Ouastarif, Safae Diani Nezha Reguig, Mohamed Aharmim,
Jamal Eddine Bourkadi

Service De Pneumophtisiologie, Hopital Moulay Youssef, Chu Ibn Sina Faculté De Médecine Et De Pharmacie,
Université Med V, Rabat, Maroc.

Résumé :

Le traitement antituberculeux expose à des nombreux effets indésirables qui peuvent être parfois graves, nécessitant l'arrêt définitif de l'antituberculeux responsable. Les réactions au traitement antituberculeux peuvent être soit allergiques ou toxiques. Tous les médicaments majeurs de la tuberculose (rifampicine, isoniazide et pyrazinamide) sont pourvoyeurs d'hépatotoxicité. L'éthambutol est le moins hépatotoxique. Nous rapportons un cas rare d'une atteinte hépatique toxique liée à l'éthambutol.

Mots clés : effets indésirables ; éthambutol ; hépatite ; toxique

Date of Submission: 01-08-2025

Date of Acceptance: 11-08-2025

I. Introduction :

L'hépatotoxicité aux antituberculeux entraîne une morbidité accrue, une réduction de l'efficacité thérapeutique et un risque de résistance [1]. Son incidence au Maroc est de 11,8 % des patients traités [2].

La pyrazinamide et l'isoniazide sont les plus hépatotoxiques, suivis de la rifampicine et de [3, 1]. L'éthambutol provoque rarement des effets indésirables [4]. Les cas rapportés d'hépatotoxicité majeure liée à l'éthambutol sont rares et représentent moins de 1%. [3, 5]

Nous rapportons un cas exceptionnel d'atteinte hépatique toxique à l'éthambutol.

II. Observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 28 ans, sans antécédents pathologiques, traitée pour une tuberculose ganglionnaire cervicale droite confirmée bactériologiquement sur ponction ganglionnaire, mise sous une forme combinée du traitement antituberculeux fait de rifampicine, d'éthambutol, d'isoniazide et de pyrazinamide. Après un mois et demi, la patiente a installé un tableau digestif fait de vomissements incoercibles et de diarrhées non améliorés sous traitement symptomatique. Un bilan hépatique a été réalisé objectivant une cytolyse hépatique sévère avec des Aspartate Aminotransférases à 49 fois la normale, des Alanine Aminotransférases à 37 fois la normale ; ainsi qu'une cholestase hépatique avec une gamma-glutamyl transférase à 2,62 fois la normale, une phosphatase alcaline à 2.36 fois la normale, une bilirubine totale à 10 fois la normale et un taux de prothrombine à 14%. La sérologie de l'hépatite B et C ont été négatives. Le diagnostic d'**une réaction toxique** grave aux antituberculeux a été évoqué, imposant l'arrêt du traitement. La patiente a été hospitalisée initialement au service de gastroentérologie pendant 10 jours ; puis transférée à notre formation après normalisation de son bilan hépatique pour réintroduction du traitement. L'examen clinique à l'admission est sans particularités. La radiographie thoracique, l'échographie abdominale et la bili-IRM sont revenues normales. La réintroduction a été démarrée initialement par l'éthambutol à une dose de 21 mg/kg/jour en prise unique, suivi de J2 par l'administration de l'isoniazide à une posologie de 3mg/kg/j en prise unique et de la lévofloxacine avec un contrôle quotidien du bilan hépatique. 10 jours après, une cytolysé hépatique s'est installée sans manifestation clinique d'où l'arrêt du traitement. Après dix jours, le bilan hépatique s'est normalisé, l'éthambutol à une dose de 21 mg/kg/jour soit 1200 mg et la lévofloxacine à 1g par jour ont été réintroduits avec augmentation des transaminases à 5.5 fois la normale au 3^{ème} jour, d'où l'arrêt de ces molécules. Après normalisation du bilan hépatique, la rifampicine a été administrée progressivement sur 3 jours, suivie de l'isoniazide et la lévofloxacine à 1g par jour ; le bilan hépatique est resté normal. L'éthambutol a été donc le médicament incriminé dans cette réaction hépatique toxique. La patiente a été mise sous rifampicine, isoniazide et lévofloxacine pendant 2 mois, puis sous rifampicine et isoniazide pour une durée de 7 mois avec bonne évolution.

III. Discussion :

L'Ethambutol est le mieux toléré et le moins hépatotoxique des quatre antituberculeux de première ligne (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol). Ses effets indésirables courants incluent des troubles gastro-intestinaux, des nausées, des vertiges et la fièvre [6, 5]. Parfois, il peut reproduire des réactions cutanées dans 0,15 % des cas [7], une névrite optique rétrobulbaire, un syndrome de DRESS et rarement une anémie hémolytique aigue fatale [8]. Exceptionnellement, le traitement par éthambutol peut s'associer à des lésions hépatiques aiguës cliniquement apparentes, ou bien d'une élévation mineure, transitoire et asymptomatique des aminotransférases sériques et parfois d'une cholestase intrahépatique [9].

Une hépatite sévère voir fulminante peut être également observée ; elle se manifeste par une insuffisance hépatique aiguë, une encéphalopathie hépatique et un trouble de la coagulation [3].

Certaines études ont montré que l'éthambutol peut jouer un rôle dans l'hépatotoxicité, mais d'autres non (Ramappa et Aithal, 2013) [10].

Les facteurs de risque de toxicité hépatique sont liés à l'hôte, notant : l'âge avancé, le sexe féminin, la malnutrition, les polymorphismes génétiques (notamment au niveau de la N-acétyltransférase-2), l'hépatite B ou C chronique, l'alcoolisme, ainsi que les maladies hépatiques chroniques préexistantes, l'usage concomitant d'autres médicaments hépatotoxiques [3, 1].

Le mécanisme des lésions hépatiques dues à l'éthambutol n'est pas bien compris [6]. Plusieurs hypothèses ont été proposées : un mécanisme idiosyncrasique suite à une réponse immunitaire anormale (syndrome de DRESS) ; le stress oxydatif mitochondrial suite à son interaction avec les enzymes antioxydantes du foie ; ou bien une éventuelle synergie toxique ou ralentissement de l'élimination hépatique en cas de son association avec la rifampicine, l'isoniazide ou la pyrazinamide dans la forme combinée [3, 11].

Le polymorphisme génétique peut augmenter la sensibilité à la toxicité de l'éthambutol, y compris l'hépatotoxicité, ce qui est connu d'après des études antérieures (De Marinis, 2001 ; Seo et al., 2010 ; Ramappa et Aithal, 2013 ; Fatiguso et al., 2016). Ainsi, il peut modifier le profil pharmacocinétique de l'éthambutol, comme la clairance de la créatinine, la concentration plasmatique et entraîner un risque de toxicité ou de résistance au médicament, puisque cela conduit à un traitement insuffisant si la concentration est inférieure à la dose thérapeutique ou augmente le risque de toxicité/effets indésirables si la concentration est plus élevée (Fatiguso et al., 2016 ; Sundell et al., 2020). Une méta-analyse menée dans divers pays a montré qu'il existe une association significative entre les SNP RsaI et 96-bp de délétion-insertion du gène CYP2E1 et l'hépatotoxicité de l'éthambutol (Richardson et al., 2018). [10]

D'autres études ont montré que l'éthambutol en monothérapie n'entraînait que peu ou pas de toxicité hépatique (Richardson et al., 2018) [10].

Le traitement antituberculeux est suspendu une fois que le rapport ASAT/ALAT est plus de 5 fois la normale sans symptômes ou bien supérieur à 3 fois la normale en présence de symptômes ou d'ictère [3].

Declan Beauglehole et al. a rapporté deux cas d'hépatotoxicité sévère liée à l'éthambutol ; il a indiqué que la réintroduction séquentielle des antituberculeux permet d'identifier l'agent responsable [5].

Le diagnostic repose sur un interrogatoire minutieux afin de préciser le mode de début, le délai d'apparition après la dernière prise, la présence ou non de signes de gravité [12], les antécédents d'hépatopathie et de prise médicamenteuse concomitante.

La molécule est considérée responsable une fois que son introduction reproduit la même symptomatologie. L'éthambutol a été le médicament incriminé dans notre cas.

La prise en charge de notre service dépendait du type de réaction, du médicament suspecté et de la sévérité du tableau clinique. En cas d'effet indésirable grave, un arrêt du traitement antituberculeux s'impose jusqu'à la disparition des symptômes suivi d'une réintroduction séquentielle des antibacillaires en milieu hospitalier en gardant en dernier le plus suspect, ce qui permet donc d'identifier le médicament incriminé. Dans les formes pauci-bacillaires non étendues, l'arrêt définitif du médicament fortement suspecté est conseillé [13].

Concernant notre cas, c'était une réaction toxique hépatique vu que le bilan hépatique a été perturbé après deux mois de mise sous traitement antituberculeux et la prise en charge était d'arrêter définitivement l'éthambutol.

IV. En Conclusion :

Les effets indésirables des antituberculeux sont variables, parmi lesquels les réactions toxiques qui peuvent être parfois graves, nécessitant l'arrêt définitif ou bien la modification du traitement. L'éthambutol est peu hépatotoxique, mais peut être responsable d'une atteinte hépatique sévère, ce qui est rare. Ceci exige une surveillance rigoureuse des patients sous traitement antituberculeux et une réintroduction prudente de ce traitement afin d'identifier la molécule en cause. Le mécanisme de sa toxicité hépatique reste mal élucidé.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

References :

- [1] Abhishek Kumar, Rishabh Patel, Sudhir Kumar, Ramesh Kumar. Department Of Gastroenterology, All India. Institute Of Medical Sciences, Patna, Bihar, India. Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity : An Update. DOI :10.4103/TG.TG_3_25.
- [2] M. El Hamdouni, S. Ahid, J. Bourkadi, J. Benamor, M. Hassar, Y. Cherrah. Incidence Des Effets Indésirables Dus Aux Antituberculeux De Première Ligne Au Maroc. Doi : 10.1016/J.Respe.2016.03.077
- [3] Tostmann A, Et Al. "Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: Concise Up-To-Date Review." J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(2):192–202. Doi: 10.1111/J.1440-1746.2007.05207.X. Epub 2007 Nov 6.
- [4] Riskawati Hasanuddin1*, Mirna Muis2,3, Rahmawati Minhajat2,4, Upik A Miskad5, Andi Alfian Zainuddin6, Firzan Nainu7. Ethambutol Effect On Renal And Hepatic Tissue Changes: A Literature Review. International Journal Of Research And Review Vol. 9; Issue: 7; July 2022. E-ISSN: 2349-9788; P-ISSN: 2454-2237. DOI: <https://doi.org/10.52403/Ijrr.20220754>.
- [5] Beaglehole D, Nolan D, Mitaliano C. Acute Liver Failure Likely Due To Ethambutol In The Treatment Of AIDS-Associated Disseminated Mycobacterium Avium Complex Infection. Intern Med J. 2020;50(12):1572–1574. Doi: 10.1111/Imj.15060
- [6] Livertox: Clinical And Research Information On Drug-Induced Liver Injury. Ethambutol. National Library Of Medicine. National Center For Biotechnology Information. Last Update: December 24, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548745/>
- [7] Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LFC, González-Díaz S, Greenberger PA, Et Al. Réactions D'hypersensibilité Aux Agents Antimicrobiens Non Bêta-Lactamines : Déclaration Du Comité Spécial De La WAO Sur L'allergie Aux Médicaments. World Allergy Organ J. 2013;6(1):32. PMID: 24175948.
- [8] Nicolini A, Perazzo A, Gatto P, Piroddi IMG, Barlascini C, Karamichali S, Strada P. A Rare Adverse Reaction To Ethambutol: Drug-Induced Haemolytic Anaemia. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(5):704–705. Doi: 10.5588/Ijtd.15.0742
- [9] Livertox: Clinical And Research Information On Drug-Induced Liver Injury. National Library Of Medicine. Bookshelf ID : NBK548549 PMID: 31643866
- [10] Barliana MI, Afifah NN, Yunivita V, Ruslami R. Genetic Polymorphism Related To Ethambutol Outcomes And Susceptibility To Toxicity. Front Genet. 2023 Apr 20;14:1118102. Doi: 10.3389/Fgene.2023.1118102.
- [11] Saukkonen, J. J., Et Al. (2006). An Official ATS Statement: Hepatotoxicity Of Antituberculosis Therapy. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine, 174(8), 935–952. Doi:10.1164/Rccm.200510-1666ST
- [12] Ait Ahmed F, Elkhamli N, Aharmim M, Zahraoui R, Soualhi M, Bourkadi JE. Réaction Immunoallergique A L'éthambutol : A Propos De 2 Cas. Int J Adv Res. 2023;11(2):123–126. Doi: 10.21474/IJAR01/16405.
- [13] Réactions Immunoallergiques Graves Aux Antibacillaires: A Propos De 10 Cas. Sabah El Machichi Alami, Sanae Hammi, Et Jamal Eddine Bourkadi. Original Article | Volume 19, Article 152, 15 Oct 2014. Pan African Medical Journal. 2014;19:152. [Doi: 10.11604/Pamj.2014.19.152.5225].