

Bulletin d'Informations de Pharmacovigilance

Volume 5, Numéro 5, Mai 2008

Pensez à déclarer vos effets indésirables au Centre Marocain de Pharmacovigilance : vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !!



CYTOLYSE HEPATIQUE SOUS INTERFERON A propos d'un cas clinique

Mise au point

CYTOLYSE HEPATIQUE SOUS INTERFERON

A propos d'un cas clinique

Dr F. ABADI
&
Dr S. SKALLI

Contact

Pour signaler des effets hépatiques
ou pour toute demande d'information
sur les produits de santé
hépatotoxiques, communiquer avec le
Centre Marocain de Pharmacovigilance
(CMPV)

Tél : 081 000 180
Fax : 037 77 71 79

Bloc-notes

Société Marocaine de
Pharmacovigilance (www.smpv.ma)
Pour toute demande d'adhésion ou
d'information, contactez le
037 68 64 64

L'imputabilité est une étape primordiale en pharmacovigilance, elle vise à établir ou à réfuter la relation de cause à effet susceptible d'exister entre un événement indésirable (EI) et l'administration d'un médicament. En matière d'EI médicamenteux, la présomption du clinicien est indispensable. Cependant, la discussion avec le centre de pharmacovigilance apporte des critères de jugement solides permettant de consolider ou de rejeter l'hypothèse de la responsabilité du médicament.

A cet effet, nous rapportons le cas d'une hépatite médicamenteuse induite par un médicament qui a priori ne pouvait être impliqué dans ce type d'EI, vu qu'il était destiné à améliorer la fonction hépatique. Nous présentons dans ce numéro, une observation d'une patiente ayant posé un problème de diagnostic d'hépatite sous interféron.

Il s'agit de madame K. H, âgée de 51 ans, sans antécédents pathologiques notables qui consulte pour une asthénie. L'examen clinique est normal et le bilan biologique de dépistage retrouve une cytolysse 2 fois la normale, sans cholestase, un anti HCV positif et l'ARN VHC de 6.7 log/ ml. Le diagnostic d'hépatite C est posé et un complément de bilan a été effectué (avant de démarrer le traitement était sans particularités).

Un traitement a été démarré à base de bithérapie Pégylée (Interféron Pégylée a2a: 180µg/semaine + Ribavirine: 800 mg/jour).

La surveillance au cours du traitement retrouve :

Transaminases à 10 semaines	Transaminases à 14 semaines
ALAT 4 fois la normale	ALAT: 10 fois la normale ASAT: 12 fois la normale GGT: 5 fois la normale

A la suite de cette évolution, plusieurs diagnostics ont été évoqués : une aggravation de l'infection par le virus C, une surinfection par un autre virus, une hépatite auto-immune, une décompensation d'une autre hépatopathie associée ou encore une hépatite médicamenteuse. Dans ce sens, un bilan effectué afin d'étayer le diagnostic, a permis d'éliminer toutes les causes non médicamenteuses permettant ainsi de retenir le diagnostic d'hépatite médicamenteuse. La conduite adoptée par le clinicien a été d'arrêter l'interféron avec le maintien de la Ribavirine.

L'évolution du bilan après l'arrêt de l'interféron retrouve :

Transaminases à 4 semaines	Transaminases à 12 semaines
ALAT : 4.5 fois la normale ASAT : 3 fois la normale GGT : 3 fois la normale	ALAT, ASAT et GGT se sont normalisés

L'imputabilité du cas, pour l'interféron, selon la méthode française faite par le centre de pharmacovigilance, retrouve une relation de cause à effet vraisemblable. L'imputabilité extrinsèque retrouve un score bibliographique B2. La cytolyse sous interféron est une situation rare, 51 cas d'atteinte hépatique sous interféron ont été rapportés par la littérature. Parmi lesquels, 11 cas d'hépatite aiguë ont été observés dont 8 cas de cytolyse.

Chronologie	décalé d'apparition est compatible (1 semaine à 9 mois) évolution est suggestive, pas de réintroduction PLAUSIBLE (C2)
Séméiologie	non évocatrice du rôle du médicament, un bilan exhaustif a permis l'élimination des autres causes non médicamenteuses et le mécanisme impliqué est immunoallergique, dose dépendant: VRAISEMBLABLE (S3)
Imputabilité	C2S3 I3: VRAISEMBLABLE (I3)

L'imputabilité du cas, pour la Ribavirine®, selon la méthode française, retrouve une relation de cause à effet douteuse vu que la Ribavirine n'a pas été arrêtée. L'imputabilité extrinsèque retrouve un score bibliographique B2, l'atteinte hépatique de la ribavirine est liée à une toxicité mitochondriale.

DISCUSSION

Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme de la plupart des médicaments. Parfois, les médicaments métabolisés par le foie, ou leurs métabolites intermédiaires, peuvent être à l'origine de lésions hépatiques. L'hépatotoxicité d'un médicament doit être envisagée devant :

- un médicament connu pour être hépatotoxique,
- un médicament nouvellement mis sur le marché,
- un délai d'apparition plausible (entre 8 jours et 4 mois après le début du traitement ou dans un délai ≤ 15 jours après l'arrêt du médicament),
- une réadministration par inadvertance d'un médicament ayant entraîné des manifestations compatibles avec une hépatite dans le passé,
- Une association à une éosinophilie, ou à une éruption cutanée (hépatite auto-immune),
- Une absence de toute autre cause d'atteinte hépatique aiguë.