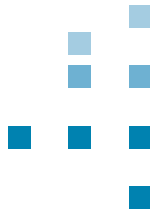




Hépatite cholestatique persistante sur terbinafine



Rev Med Suisse 2008; 4: 736-9

G. Gendre
T. Buclin
I. Morard
J. Fontannaz
J.-L. Berney

Dr Grégoire Gendre
Service de médecine
Hôpital Pourtalès, 2000 Neuchâtel
ggendre@gmail.com

Dr Jean-Louis Berney
Département de médecine aiguë
Hôpital Sud Fribourgeois, 1632 Riaz

Dr Thierry Buclin
Division de pharmacologie et toxicologie
cliniques
CHUV, 1011 Lausanne

Dr Isabelle Morard
Division de gastroentérologie
et hépatologie
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14

Dr Jean Fontannaz
Médecine générale
Route de Vevey 5, 1618 Châtel-St-Denis

Nous décrivons un cas d'hépatite cholestatique persistante apparue après un mois de traitement oral par terbinafine pour onychomycose, chez une patiente de 55 ans. Cette femme présente un prurit et un ictère, avec une cholestase sévère plusieurs semaines après l'arrêt de l'antimycosique. Nous excluons une cause infectieuse ou auto-immune. L'histologie d'une biopsie hépatique transjugulaire est compatible avec une réaction immuno-allergique déclenchée par la prise de terbinafine. Nous détaillons les méca-

nismes d'action de la terbinafine ainsi que sa toxicité hépatique. Nous expliquons la prise en charge et le pronostic d'une hépatite cholestatique d'origine médicamenteuse. La discussion traite du risque d'effets secondaires graves de cette molécule et des précautions à prendre pour le praticien prescripteur.

INTRODUCTION

Cet article vise à informer les professionnels de la santé à propos d'une complication relativement peu connue de la terbinafine. Nous décrivons d'abord un cas clinique qui nous a particulièrement frappés, puis nous revoyons brièvement les données disponibles sur la terbinafine et sa toxicité hépatique. Finalement, nous concluons en mettant en balance la relative bénignité de l'affection initiale et le risque faible mais pas totalement négligeable de complication gravissime de ce traitement de l'onychomycose.

DESCRIPTION DU CAS

Une femme de 55 ans, en bonne santé habituelle, consulte son généraliste le 25 octobre 2006 pour de discrètes lésions blanchâtres bilatérales des ongles des pieds, faisant conclure à une mycose unguéale. Des lésions interdigitales sont également présentes évoquant un pied d'athlète. Un traitement de terbinafine (Lamisil) 250 mg/j est instauré pour douze semaines.

Le 4 décembre apparaît un prurit généralisé sévère accompagné d'un ictère franc, annoncé par une inappétence, une fatigue et des nausées durant la semaine précédente. Le laboratoire révèle une cholestase avec phosphatase alcaline augmentée à 452 U/l (N 40-100 U/l), γ -GT à 835 U/l (N 5-25 U/l) et bilirubine totale à 204 μ mol/l (N 5-17 μ mol/l).

La terbinafine est immédiatement in-

terrompue, au profit d'un traitement antiprurigineux par hydroxyzine (Atarax) et acide ursodésoxycholique (De-Ursil). Les tests hépatiques restent perturbés durant le mois de décembre.

Le 31 décembre, la patiente consulte notre Service d'urgences pour la persistance depuis un mois d'un prurit généralisé décrit comme intolérable.

Au status, on relève une hépatomégalie peu douloureuse, un ictère franc, de nombreuses lésions de grattage disséminées et l'absence d'encéphalopathie. Les examens de laboratoire indiquent: TP 90%; protéines 67,5 g/l (N 60-80 g/l); ASAT 53 U/l (N 5-25 U/l); ALAT 57 U/l (N 5-30 U/l); γ -GT 45 U/l (N 5-25 U/l); LDH 576 U/l (N 130-300 U/l); phosphatase alcaline 590 U/l (N 40-100 U/l); bilirubine totale 452,4 μ mol/l (N 5-17 μ mol/l); bilirubine directe 364,2 μ mol/l (N max 4 μ mol/l).

Le scanner abdominal est compatible avec une hépatomégalie avec signes de stéatose. Les sérologies des hépatites A, B et C sont négatives. Les dosages d'auto-anticorps antimuscles lisses et antinucléaires sont négatifs, n'apportant aucun indice d'hépatite auto-immune.

La patiente est surveillée aux soins continus avec le diagnostic présumé d'hépatite médicamenteuse. Elle reçoit un traitement de cholestyramine (Quantalan) 4 g 4 fois par jour et méthylprednisolone (Solu-Medrol) 125 mg 3 fois par jour.

Au cours des dix jours suivants, nous notons la persistance d'une perturbation sévère des tests de cholestase avec diminution progressive du TP (31% le 8 janvier 2007).

Devant cette situation à risque de nécessiter prochainement une transplantation, la patiente est transférée le 9 janvier dans le Département d'hépatologie des HUG, où elle subit une ponction-biopsie hépatique par voie transjugulaire. L'histologie montre une hépatite à prédominance lobulaire avec cholangite focale, cho-

lestase majeure d'évolution prolongée, et présence de polymorphonucléaires compatibles avec une réaction immuno-allergique déclenchée par la prise de terbinafine (figure 1).

La fonction hépatique globale est conservée malgré la cholestase sévère. La baisse du TP constatée résulte d'une malabsorption de vitamine K due à la cholestase prolongée et se corrige après traitement parentéral de vitamine K. Après quelques jours de suivi, la patiente ne présentant pas de critère de gravité (facteur 5 > 50%, absence d'encéphalopathie), elle rentre à domicile. L'ictère a disparu deux mois après l'arrêt de la terbinafine alors qu'en avril 2007 on note encore une discrète perturbation des ALAT (deux fois la norme) et une cholestase anictérique avec des phosphatases alcalines à 390 U/l (N < 104) et des γ -GT à 285 U/l (N < 39).

Actuellement, cette femme est toujours suivie régulièrement par son médecin traitant. Plus de sept mois après l'arrêt de la terbinafine, on note une persistance des signes biochimiques de cholestase, chez une patiente par ailleurs asymptomatique. Les valeurs des tests hépatiques depuis l'arrêt du traitement antifongique sont détaillées dans la figure 2. Une ponction-biopsie hépatique de contrôle aura lieu dans six mois à un an afin d'exclure un *vanishing bile duct syndrome*, c'est-à-dire une disparition des canalicules biliaires intrahépatiques associée à un infiltrat inflammatoire.^{1,2}

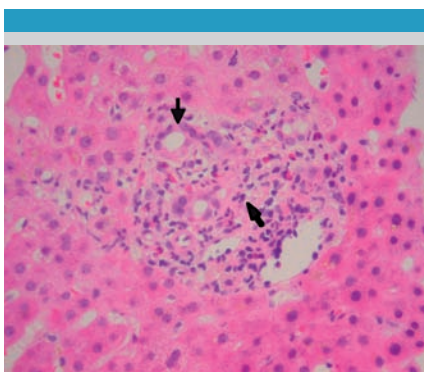


Figure 1. Microphotographie d'une coupe de tissu hépatique

On note un canalicule biliaire atrophié avec un infiltrat lymphocytaire inflammatoire, qui signe une cholangite (flèche supérieure). Quelques polymorphonucléaires sont également présents sur cette coupe (flèche inférieure). Sur la gauche de la figure on distingue des hépatocytes avec un aspect clarifié signant une souffrance hépatocytaire. Il existe aussi des lésions de cholestase massive avec de nombreux bouchons biliaires

MÉCANISME D'ACTION DE LA TERBINAFINE

La terbinafine est un antifongique lipophile qui s'accumule rapidement dans la peau, les cheveux et les ongles. Cette molécule agit en inhibant la squalène époxydase, enzyme clé de la biosynthèse de l'ergostérol, qui est un composant essentiel de la membrane cellulaire des champignons. Il en résulte la mort de la

cellule fongique. Le spectre d'action est large avec action fongicide ou fongostatique contre les dermatophytes, les moisissures et les levures, selon l'espèce.

La terbinafine est utilisée dans le traitement de l'onychomycose. Cette affection se caractérise par la présence de dermatophytes sous la cuticule de l'ongle, inaccessibles aux traitements topiques. La posologie usuelle est d'un comprimé

Dates	Jours	Bilirubine totale (μ mol/l)	Phosphatase alcaline (U/l)	γ -GT (U/l)	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)
4.12.2006	1	204	452	835	85	192
8.12.2006	4	427	364	466	66	128
12.12.2006	8	377	342	291	47	82
19.12.2006	15	427	261	139	43	58
27.12.2006	23	396	321	120	40	43
31.12.2006	27	452	590	45	53	57
2.1.2007	29	332	481	46	51	59
5.1.2007	32	302	479	192	67	94
8.1.2007	35	320	587	646	92	186
9.1.2007	36	350	326	966	115	267
11.1.2007	39	422	393	1313	257	461
15.1.2007	43	335	469	668	123	321
22.1.2007	50	160	477	351	80	136
6.2.2007	65	57	381	179	39	72
13.3.2007	100	11	445	313	43	83
23.4.2007	141	9	390	285	57	100
21.6.2007	200	9	358	246	35	57

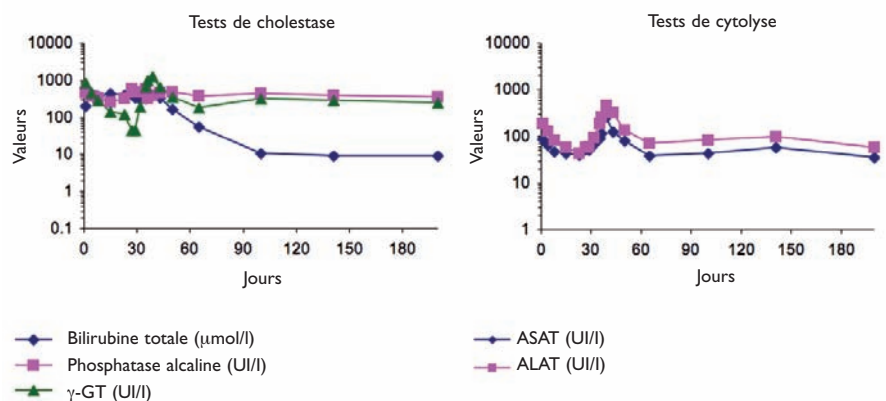


Figure 2. Evolution des tests hépatiques au cours du temps

L'axe des ordonnées débute à l'arrêt du traitement de terbinafine. L'axe des abscisses représente les valeurs des tests hépatiques, en unité par litre ou micromoles/l. Les valeurs des tests de cytolyse montrent un pic 40 jours après l'arrêt du traitement puis une normalisation progressive. Par contraste les tests de cholestase restent largement supérieurs à la norme plus de 6 mois après l'arrêt du traitement. Les valeurs biologiques indiquent donc une cholestase persistante.



de 250 mg une fois par jour *per os*. Le traitement d'une mycose unguéale aux mains dure six semaines, aux pieds douze semaines. Très globalement, les trois quarts des patients traités vont répondre au traitement, mais l'infection va récidiver chez environ un quart d'entre eux au cours des six mois suivants, faisant évaluer à un cas sur deux la proportion de guérison. La molécule est métabolisée par les cytochromes hépatiques CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19. Sa clairance est réduite en cas de pathologie hépatique préexistante. Les différents métabolites sont ensuite éliminés dans l'urine et les fèces.

TOXICITÉ HÉPATIQUE DE LA TERBINAFINE

La terbinafine fait partie de la longue liste des médicaments susceptibles de causer une hépatopathie par hypersensibilité, le plus souvent limitée à une perturbation enzymatique sans répercussion clinique (1 cas sur 500 traitements environ).³ La progression vers une hépatite symptomatique est rare (de l'ordre de 1 cas par 10 000 traitements) mais potentiellement grave. Environ vingt cas d'hépatites sévères cytolytiques ou cholestatiques ont été publiés.^{1,2,4-7} Un patient a dû subir une greffe suite à une hépatite fulminante.⁸ Concernant l'hépatite cholestatique, six cas ont été publiés, dont un avec cholestase centrolobulaire et réduction des canaux interlobulaires persistants.¹ Au moins deux décès sont rapportés suite à la prise de ce traitement.⁶

Le temps de latence est typiquement de quelques semaines après le début du traitement. Le mécanisme fait vraisemblablement appel à la formation de métabolites intermédiaires chimioréactifs capables de se fixer comme haptènes à des structures membranaires, possiblement impliquées dans les sécrétions biliaires, et de déclencher une réaction immunitaire.⁹

L'interruption du médicament est en principe suivie de la résolution spontanée des troubles. Il faut cependant noter que les signes cliniques et biochimiques de cholestase, liés à l'atteinte des voies biliaires,¹⁰ se corrigent plus lentement que la cytolyse et prennent le plus souvent plusieurs mois à redevenir normaux.⁶ Des biopsies hépatiques ont révélé des cas de *vanishing bile duct syndrome*,

c'est-à-dire de disparition des canalicules biliaires intrahépatiques associée à un infiltrat inflammatoire.¹ Ce tableau est décrit avec plusieurs médicaments connus pour déclencher des hépatites cholestatiques,¹¹ et se caractérise par une cholestase prolongée, présentant certains aspects d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une cholangite sclérosante ; on note cependant que les autoanticorps, caractérisant habituellement la forme idiopathique de ces troubles (antimitochondries, antimuscles lisses), restent le plus souvent négatifs lors d'étiologie médicamenteuse. Toutefois, des cas sont décrits où une authentique pathologie auto-immune chronique a fait suite à un déclenchement médicamenteux.¹²

PRISE EN CHARGE

En dehors de l'arrêt du médicament responsable, la prise en charge d'une hépatite médicamenteuse de type cholestatique consiste en l'administration d'acide ursodésoxycholique (De-Ursil ou autres), acide biliaire tertiaire, qui diminue la cytotoxicité des acides biliaires primaires et secondaires normalement contenus dans la bile et qui agirait sur la régénération des canalicules biliaires.¹³ Le traitement symptomatique du prurit lié à la cholestase consiste en l'administration de cholestyramine (Quantalan), un chélateur des sels biliaires. Suspectant un mécanisme immuno-allergique à la toxicité biliaire de la terbinafine, certains auteurs ont préconisé l'introduction de stéroïdes afin de diminuer la cholestase persistant à distance de l'arrêt du médicament.^{2,14} Notons que d'autres auteurs ont considéré les corticostéroïdes inefficaces dans les pathologies biliaires d'origine médicamenteuse.

Il est par ailleurs indispensable, comme dans les autres cas d'hépatite, d'éviter tout médicament hépatotoxique (paracétamol, AINS) ou susceptible de déclencher ou d'aggraver une encéphalopathie (neuroleptique, antiémétique, somnifère, etc.).

PRONOSTIC

Le pronostic à moyen et long terme est en principe favorable après arrêt du médicament mais la résolution de la cholestase prend plusieurs mois dans la plupart des cas. Il existe un risque réel d'évolution vers une hépatopathie chro-

nique si la destruction des cholangiocytes dépasse leur capacité de régénération et évolue vers une ductopénie irréversible. Les facteurs favorisant une telle évolution restent inconnus.

DISCUSSION

La prescription d'un antimycotique tel que la terbinafine pour traiter une mycose unguéale semble un acte banal en médecine de premier recours. Si l'on ne peut nier l'existence de cas où l'infection fongique atteint des proportions réellement inquiétantes, voire handicapantes, il faut bien reconnaître aussi que beaucoup de prescriptions de terbinafine relèvent plutôt d'une médecine de confort – ce qui n'empêche pas que les spécialités correspondantes soient à la charge de l'assurance maladie obligatoire. Il vaut la peine de rappeler que le fabricant du Lamisil s'est livré il y a quelques temps à une campagne grand public de sensibilisation à la mycose unguéale avec affiches, spots télévisés et site internet,¹⁵ dans le but avoué d'inciter les personnes à signaler cette affection à leur médecin et d'induire la prescription d'un traitement médicamenteux. Bien que cette campagne ne mentionne pas explicitement le nom de la spécialité pharmaceutique, elle représente un exemple caractéristique de publicité s'adressant directement au consommateur (*direct to consumer*) pour un médicament de prescription, contournant la loi de manière évidente.¹⁶ Une campagne similaire menée précédemment en Hollande avait donné d'excellents résultats commerciaux, tout en étant dénoncée par le corps médical.¹⁷

Quoi qu'il en soit, le cas rapporté ici doit nous rappeler qu'aucun traitement médicamenteux, si anodin qu'il paraisse à première vue, ne peut être considéré comme absolument dénué d'effet indésirable. La relative banalité de l'infection traitée est à mettre en balance avec le risque, faible mais pas totalement négligeable, de complication grave. Il paraît évident que ce médicament doit rester soumis à la prescription médicale. Connaissant ce risque de toxicité, il semble judicieux de réserver un traitement systémique aux cas d'onychomycoses invalidantes ou rebelles à d'autres approches thérapeutiques plus sûres. En cas de prescription de terbinafine, il est indispensable d'avertir le patient de consulter



en cas de dyspepsie suspecte survenant durant le traitement, qui impose un contrôle immédiat des tests hépatiques. L'indication à un suivi régulier de la fonc-

tion hépatique au cours de tout traitement mériterait d'être formellement évaluée.

Remerciements

Au Pr Laura Rubbia-Brandt, Service de pathologie clinique, HUG, pour les microphotographies originales.

Bibliographie

- 1 Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM, Dhumeaux D. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci* 1997;42:1486-8.
- 2 Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Munoz SJ. Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci* 2003;325:292-5.
- 3 ** Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine. Results of a postmarketing surveillance study in 25884 patients. *Arch Dermatol* 1997;133:1213-9.
- 4 ** Gupta AK, del Rosso JQ, Lynde CW, Brown GH, Shear NH. Hepatitis associated with terbinafine therapy: Three case reports and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:64-7.
- 5 Lazaros GA, Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Tassopoulos NC. Terbinafine-induced cholestatic liver disease. *J Hepatol* 1996;24:753-6.
- 6 Chambers WM, Millar A, Jain S, Burroughs AK. Terbinafine-induced hepatic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1115-8.
- 7 Garrido AJZ, Romo AC, Padilla FB. Terbinafine hepatotoxicity: A case report and review of literature. *Ann Hepatol* 2003;2:47-51.
- 8 Agarwal K, Manas DM, Hudson M. Terbinafine and fulminant hepatic failure [letter]. *N Engl J Med* 1999;340:1292-3.
- 9 Iverson SL, Uetrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafine: Insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2001;14:175-81.
- 10 Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26(Suppl. 1):1-4.
- 11 Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26(Suppl. 1):31-5.
- 12 Moradpour D, Altorfer J, Flury R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1437-41.
- 13 Pusi T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol* 2006;12:3487-95.
- 14 Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *Ann Pharmacother* 2006;40:1196-9.
- 15 Site Internet www.mycose.ch, visité le 25 février 2007, à relier au site www.lamisil.ch.
- 16 * Buclin T, Biollaz J. DTC: nouvel essor pour un ancien dopant. *Med Hyg* 2004;62:677-81.
- 17 * Jong GV, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study. *BMJ* 2004;328:931.

* à lire

** à lire absolument