

Utilisation de la N-acétylcystéine pour le traitement de l'hépatotoxicité induite par un traitement antituberculeux

Irène Gernet^{1,2}, B.Pharm, M.Sc., Mélissa Para^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Nushin Sadeghi^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc.

¹ Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de cet article, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

² Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

³ Résidente en pharmacie spécialisée en oncologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, (Québec) Canada;

Reçu le 1^{er} novembre 2013; Accepté après révision par les pairs le 6 janvier 2014

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'hépatotoxicité induite par un traitement antituberculeux et traité avec de l'acétylcystéine.

Résumé du cas : Il s'agit d'un homme de 66 ans d'origine vietnamienne transféré à l'urgence à la suite de sa visite médicale mensuelle en raison de la présence d'un bilan hépatique anormal, de nausées, d'une diminution de l'appétit, de fatigue et d'un ictère, qui sont apparus environ une semaine auparavant. Un mois plus tôt, le patient avait débuté un traitement pour une tuberculose active, comprenant de l'isoniazide, de la rifampine, de l'éthambutol, de la pyrazinamide et de la pyridoxine depuis un peu plus d'un mois. Son bilan hépatique montrait une augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine totale et directe et du ratio normalisé international. À la suite de l'arrêt du traitement antituberculeux et dès le début de la perfusion continue d'acétylcystéine, on a pu constater des améliorations du bilan hépatique et du ratio normalisé international.

Discussion : Les études à répartition aléatoire et contrôlées actuellement disponibles concluent à une amélioration de la survie avec l'utilisation de la N-acétylcystéine pour le traitement de l'hépatotoxicité non induite par une intoxication à l'acétaminophène. Toutefois, les données liées à son utilisation pour le traitement de l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux demeurent limitées.

Conclusion : L'arrêt du traitement demeure la pierre angulaire du traitement lors d'hépatotoxicité induite par les antituberculeux. Les données appuyant l'utilisation de la N-acétylcystéine dans les cas d'hépatotoxicités demeurent limitées. Néanmoins, ce traitement pourrait être pris en considération pour les patients ayant des valeurs d'enzymes hépatiques élevées malgré l'arrêt de l'agent causal et n'étant pas des candidats à la transplantation hépatique.

Mots-clés : Antituberculeux, éthambutol, hépatotoxicité, insuffisance hépatique aiguë, isoniazide, N-Acétylcystéine, pyrazinamide, rifampine

Introduction

L'hépatotoxicité représente 10 % des effets secondaires liés aux médicaments¹. Toutefois, elle demeure un phénomène qui n'est pas complètement élucidé. La N-acétylcystéine (NAC) est un dérivé de la cystéine, fréquemment utilisée lors d'intoxications à l'acétaminophène et pour la prévention des néphropathies induites par les agents de contraste². Toutefois, peu d'études et de rapports de cas appuient actuellement son utilisation pour le traitement de l'hépatotoxicité et de l'insuffisance hépatique aiguë d'une origine autre que l'intoxication à l'acétaminophène². Nous présentons ici le cas d'un patient ayant été traité avec de la NAC, après avoir développé une hépatotoxicité sous thérapie antituberculeuse.

Description du cas

Un homme de 66 ans d'origine vietnamienne et pesant 71 kg, ayant immigré au Québec en 1976, est transféré à l'urgence à la suite de sa visite médicale mensuelle. Il présente des nausées, une diminution de l'appétit, de la fatigue et un ictère, qui sont apparus environ une semaine auparavant. De plus, ses analyses sanguines révèlent la présence de transaminases élevées. Le patient n'a aucune allergie connue et présente des antécédents d'une tuberculose latente diagnostiquée en 2001 et traitée pendant six mois avec de l'isoniazide. Cependant, aucune information sur la tolérance de ce traitement n'a été enregistrée au dossier du patient. En 2012, une radiographie pulmonaire a révélé une masse sur le lobe supérieur droit. Les cultures des sécrétions bronchiques ont montré la présence de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Par conséquent, un traitement pour une tuberculose active comprenant 300 mg d'isoniazide, 600 mg de rifampine, 1200 mg d'éthambutol, 1500 mg de

pyrazinamide et 50 mg de pyridoxine administrés par voie orale, une fois par jour, a été entrepris vers la fin du mois de novembre 2012 pour une durée de deux mois, suivi d'une phase d'entretien comprenant uniquement l'isoniazide et la rifampine pour une durée de quatre mois. À son arrivée à l'urgence, le patient prenait les quatre antituberculeux étant donné que les deux mois de traitement initial n'étaient pas encore terminés. Le patient n'est connu pour aucun autre problème de santé et ne prend régulièrement aucun autre médicament sous prescription. En ce qui concerne les médicaments en vente libre, le patient utilise à l'occasion de l'acétaminophène pour soulager ses migraines et des douleurs. Il mentionne avoir consommé une dose totale hebdomadaire de 2000 mg d'acétaminophène pour des migraines au cours de la semaine précédant son arrivée à l'urgence. De plus, le patient consomme deux à trois verres de vin par semaine et a cessé de fumer environ quatre mois auparavant.

La chronologie des événements et les valeurs de laboratoire sont présentées à la figure 1. Dès l'arrivée du patient à l'urgence, l'isoniazide, la rifampine, la pyrazinamide et la pyridoxine ont été cessés. Un nouveau traitement antituberculeux contenant 400 mg de moxifloxacine et 1200 mg d'éthambutol à raison d'une fois par jour est débuté pour compléter le traitement. Toutefois, étant donné que les transaminases demeurent élevées, la prise d'éthambutol et de moxifloxacine est également interrompue après 24 heures de traitement. Les tests pour détecter le virus d'Epstein Barr, le cytomégalovirus et l'hépatite B se révèlent négatifs. Le scan abdominal indique un kyste hépatique. La radiographie pulmonaire montre un nodule et une consolidation sur le lobe pulmonaire droit, évoquant une possible tumeur pulmonaire, mais aucune investigation supplémentaire n'est faite au cours de cette hospitalisation. Le patient ne répond pas aux critères du King's College lui permettant de subir une transplantation hépatique^{3,4,5,6}. Par conséquent, afin d'obtenir la diminution des enzymes hépatiques, l'administration de la NAC est débutée à une dose initiale de 10 650 mg (150 mg/kg/h) administrée sur une heure. Elle est suivie de 887,5 mg (12,5 mg/kg/h) administrée sur quatre heures, puis de 443,8 mg (6,25 mg/kg/h) sur les 67 heures restantes. De plus, comme l'état de conscience du patient commence à se détériorer, ce qui suggère un début d'encéphalopathie, un traitement avec du lactulose à la posologie de 30 mL par voie orale deux fois par jour est débuté. Ainsi, avec le début de l'administration de la NAC, on note une diminution des enzymes hépatiques. Au congé de l'hôpital, le patient avait encore des valeurs des transaminases supérieures aux valeurs normales. Aucun nouveau traitement antituberculeux n'est institué. Le traitement antituberculeux composé de la combinaison de l'éthambutol et de la moxifloxacine a été à nouveau envisagé par l'équipe médicale, mais n'est finalement pas débuté. Étant donné la complexité du cas, le patient est référé à un centre hospitalier spécialisé dans le traitement de la tuberculose afin de gérer la poursuite du traitement.

Analyse

Physiopathologie de l'hépatotoxicité liée aux antituberculeux

L'isoniazide et la pyrazinamide sont les deux médicaments antituberculeux pouvant causer une hépatotoxicité par la production de radicaux libres. En effet, dans le cas de l'isoniazide, le mono-acétyl hydrazine, un de ses métabolites, est le principal producteur de radicaux libres⁷. La pyrazinamide cause moins fréquemment de l'hépatotoxicité de façon dose-dépendante⁸. Elle peut aussi engendrer des réactions d'hypersensibilité et mener à une atteinte hépatique. De plus, il est important de noter que les acétylateurs lents (50 % des Caucasiens et des Afro-Américains et moins fréquemment les Asiatiques et les Inuits) courent plus le risque de développer une hépatotoxicité liée aux antituberculeux^{7,8}. En effet, les acétylateurs lents sont exposés à de plus grandes quantités de mono-acétylhydrazine (MAH), un métabolite de l'isoniazide généré par acétylation, que les acétylateurs rapides et éliminent ce métabolite plus lentement⁷. Par conséquent, les acétylateurs lents tripleraient le risque d'engendrer une augmentation des transaminases par rapport aux acétylateurs rapides⁷.

L'hépatotoxicité causée par la rifampine reste moins commune et serait causée par une réaction d'hypersensibilité⁷. Cependant, lorsque la rifampine est combinée avec de l'isoniazide, elle augmente la production de métabolites toxiques et, par conséquent, le risque d'hépatotoxicité⁸. Il est à noter que cet agent antituberculeux peut aussi causer une cholestase en bloquant la pompe d'exportation des sels biliaires⁷. En ce qui concerne la rifabutine, l'hépatotoxicité est plutôt rare lors de l'utilisation de doses thérapeutiques⁸. Finalement, l'éthambutol n'est pas connu pour produire cet effet indésirable⁸.



Le tableau I présente la pharmacocinétique et les incidences d'hépatotoxicité associée aux antituberculeux et permet de confirmer que le patient recevait les doses adéquates de chacun des antituberculeux.

Diagnostic de l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse

Le diagnostic d'hépatotoxicité médicamenteuse repose souvent sur une relation temporelle entre le début d'un traitement médicamenteux et l'augmentation des enzymes hépatiques¹². L'hépatotoxicité médicamenteuse peut être divisée en différentes catégories selon le type d'anomalies touchant les transaminases, le mécanisme responsable de la toxicité et les changements histologiques notés lors de la biopsie¹². De façon générale, l'hépatotoxicité médicamenteuse, y compris celle causée par les antituberculeux, est définie par la présence d'une valeur d'alanine transaminase (ALT) plus de trois fois supérieure à la valeur normale¹². La présence simultanée d'ictère caractérisée par une valeur de bilirubine plus de deux fois supérieure à la valeur normale est associée à un moins bon pronostic que la présence isolée d'une augmentation des ALT¹².

Traitement de l'hépatotoxicité liée aux antituberculeux

Le retrait de l'agent causal représente la pierre angulaire du traitement de l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse⁵. Selon les recommandations de la Société américaine de thoracologie (American Thoracic Society, ATS), le traitement antituberculeux doit être interrompu dans deux situations : la présence d'ALT cinq fois supérieure à la valeur normale ou la présence de signes d'hépatotoxicité couplés à une augmentation des ALT du triple de la valeur normale⁷. Une fois les transaminases normalisées, le traitement pourra

	Novembre 2012	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J14 Congé
		Hospitalisation 						
Isoniazide	300 mg le matin	Arrêt						
Rifampine	600 mg le matin	Arrêt						
Éthambutol	1200 mg le matin		Arrêt					
Pyrazinamide	1500 mg le matin	Arrêt						
Pyridoxine	50 mg le matin	Arrêt						
Moxifloxacine		400 mg le matin	Arrêt					
NAC			150 mg/kg/h en 1 heure 12,5 mg/kg/h en 4 heures 6,25 mg/kg/h durant les 67 heures restantes					
Lactulose			30 mL deux fois par jour					
AST (6-35 U/L)		789	763	710	637	503	385	98
ALT (-45 U/L)		2001	1905	1853	1953	1583	954	103
Phosphatase alcaline (42-98 U/L)		141	119	117	115	103	101	86
Bilirubine totale (1,7-18,9 µmol/L)		172	165	194	240	250	198	94
RNI (0,9-1,10)		1,50	1,64	1,69	1,37	1,28	1,36	1,11
Créatinine (40-85 µmol/L)		68	72	75	76	73	71	67

ALT : alanine transaminase; AST : aspartate transaminase; NAC : N-acétylcystéine; RNI : ratio normalisé international

Figure 1. Chronologie des événements

être repris par la réintroduction des antituberculeux par ordre croissant d'hépatotoxicité⁷. L'éthambutol étant l'agent le moins hépatotoxique, il est généralement réintroduit en premier⁷. Un bilan hépatique à intervalles réguliers est alors nécessaire⁷.

En présence d'une insuffisance hépatique fulminante aiguë, la transplantation hépatique est souvent nécessaire, car un décès survient dans 45 à 90 % des cas sans transplantation³. Les critères du King's College ou de la Société britannique de gastroentérologie sont utilisés pour l'identification des patients nécessitant une transplantation immédiate. Ils prennent en compte l'âge, l'étiologie de l'insuffisance hépatique fulminante, la présence d'encéphalopathie et d'ictère, le RNI et la bilirubine^{3,4,5,6}. Les critères du King's College sont détaillés au tableau II.

Plus récemment, la NAC a été envisagée pour le traitement des hépatotoxicités induites par des médicaments autres que l'acétaminophène, ainsi que pour les hépatites causées par des champignons contenant de l'amatoxine et a été associée à des bienfaits concernant la survie sans transplantation¹.

Mécanisme d'action de la NAC

La NAC est un dérivé de la cystéine, un acide aminé². Elle constitue l'agent de choix pour la prévention de l'hépatotoxicité associée à une intoxication à l'acétaminophène². Contrairement à celle induite par l'acétaminophène, l'hépatotoxicité aiguë, non liée à une intoxication à l'acétaminophène, n'est pas causée par une déplétion en glutathion, mais plutôt par des anomalies du transport et de l'utilisation d'oxygène². En effet, la livraison

en oxygène augmente, mais l'extraction et la consommation en oxygène diminuent². Par conséquent, la consommation en oxygène dépend directement de la livraison en oxygène^{2,13}. Ces facteurs causent une hypoxie tissulaire menant à un métabolisme anaérobie et, ultimement, à une acidose lactique^{2,13}. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, la NAC pourrait également être utilisée dans le cadre d'une hépatotoxicité non induite par un surdosage d'acétaminophène par divers mécanismes². En effet, la NAC se lie aux radicaux libres, ce qui limite le dommage et la nécrose cellulaires². De plus, en rebâtissant les réserves hépatiques en glutathion, la NAC améliore les défenses anti-oxydantes de l'organisme². Finalement, elle agit en tant que vasodilatateur et améliore ainsi le flot sanguin hépato-splanchnique ainsi que la livraison et l'extraction d'oxygène². En effet, la NAC potentialise l'effet du facteur endothélial libéré par les cellules endothéliales, ce qui cause une relaxation des muscles lisses ainsi que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire¹³. Toutefois, les données appuyant l'utilisation de l'acétylcystéine pour le traitement de l'hépatotoxicité non liée à une intoxication à l'acétaminophène sont encore limitées².

Données sur l'utilisation de la NAC

L'utilisation de la NAC pour le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë sans lien avec une intoxication à l'acétaminophène a été évaluée par Lee et coll. dans une étude contrôlée à répartition aléatoire à double aveugle¹⁴. La population étudiée était formée de patients âgés de 18 à 70 ans présentant des éléments probants d'insuffisance hépatique aiguë toutes origines confondues, soit n'importe

Tableau I. Pharmacocinétique des antituberculeux (adapté des références 7, 9, 10 et 11)

	Dose adulte	Métabolisme et élimination	Polymorphisme(s)	Incidence hépatotoxicité/élévation des enzymes hépatiques
Isoniazide	5 mg/kg/jour (maximum de 300 mg/jour)	Clairance hépatique par acétylation par N-acétyltransférase → Acétyl-isoniazide → Monoacétyl-hydrazine (MAH) et monoacétyl-dihydrazine Substrat majeur CYP 2E1	Acétylateurs lents (50 % des Blancs et Afro-Américains, moins fréquemment Asiatiques et Inuits) Acétylateurs rapides	2,3 % des patients âgés > 50 ans
Rifampine	10 mg/kg/jour (maximum de 600 mg/jour)	Métabolisme hépatique avec recirculation entérohépatique Élimination dans les fèces (60-65 %) et dans l'urine (30 %) Inducteur CYP 3A4	N/A	2,5 - 14 % (risque plus élevé si combiné avec rifampine)
Éthambutol	15-25 mg/kg/jour (800-1200 mg/jour)	Métabolisme hépatique en métabolites inactifs (20 %) Élimination dans les urines (50 %) et dans les fèces (20 %) sous forme inchangée	N/A	Non rapporté de façon précise
Pyrazinamide	15-30 mg/kg/jour (1500 mg/jour)	Métabolisme hépatique Élimination rénale sous forme inchangée dans l'urine (4 %)	N/A	1-5 % (risque plus élevé si combiné avec rifampine)

CYP : cytochrome P450; N/A : non applicable

Tableau II. Indications de transplantation hépatique selon les critères du King's College en insuffisance hépatique fulminante non liée à une intoxication à l'acétaminophène (adapté des références 4, 5 et 6)

Transplantation hépatique si :
RNI > 6,7
ou
Trois des variables suivantes
1. Âge < 10 ans ou > 40 ans
2. Étiologie non favorable (sérologie hépatite A et/ou B négative, réaction médicamenteuse idiosyncratique)
3. Ictère durant > 7 jours avant apparition d'encéphalopathie/coma
4. INR > 3,5
5. Bilirubine sérique > 17,5 mg/dL (300 µmol/L)

RNI : Ratio normalisé international

quel degré d'encéphalopathie et une coagulopathie (RNI \geq 1,5), dont la cause était une maladie d'une durée inférieure à 24 semaines¹⁴. Les patients avaient été répartis pour recevoir soit une perfusion de dextrose (D5 %, groupe témoin) pendant 72 heures, soit une perfusion de NAC à une dose de charge de 150 mg/kg/h pendant une heure, suivie d'une perfusion de 12,5 mg/kg/h pendant quatre heures puis d'une perfusion continue de 6,25 mg/kg pendant les dernières 67 heures¹⁴. L'objectif primaire était la survie globale à trois semaines après l'entrée dans l'étude¹⁴. Les objectifs secondaires étaient la survie sans transplantation et le taux de transplantation¹⁴. Au total, 173 patients ont été inclus dans l'étude, soit 81 dans le groupe traitement et 92 dans le groupe témoin¹⁴. Lors de la répartition aléatoire, les participants étaient stratifiés selon le grade de coma (I-II versus III-IV) et le site de l'étude¹⁴. Les deux groupes présentaient quelques différences. Tout d'abord, le groupe témoin comptait plus de femmes. De plus, le nombre de jours entre la présentation de l'ictère et le coma était plus grand dans le groupe témoin. Finalement, un nombre supérieur de patients avaient un coma de grade I ou II à l'admission

dans le groupe NAC, bien que cette dernière différence n'était pas statistiquement significative. Aucune différence statistiquement significative de la survie à trois semaines n'a été notée entre les deux groupes de traitement ($p = 0,283$)¹⁴. Cependant, une amélioration statistiquement significative de la survie sans transplantation de 40 % a été observée dans le groupe NAC comparativement à 27 % pour le groupe témoin ($p = 0,043$)¹⁴. Cet effet bénéfique sur la survie sans transplantation ne concernait cependant que les patients ayant un coma de grades I et II¹⁴. Par ailleurs, le taux de transplantation était inférieur dans le groupe NAC, mais de façon non significative ($p = 0,093$)¹⁴. Les auteurs ont conclu que la NAC administrée par voie intraveineuse devrait être considérée comme une option de traitement pour les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë non liée à l'acétaminophène de stade précoce, d'origine indéterminée ou autre qu'auto-immune, puisqu'un effet bénéfique sur le taux de survie sans transplantation a été observé¹⁴. Le fait qu'aucun bienfait n'ait été observé parmi les patients ayant un coma de grade III et IV pourrait être dû à la petite taille d'échantillon de ce sous-groupe.

Une deuxième étude, celle de Baniyadi et coll., a évalué l'effet bénéfique de la NAC pour le traitement de l'hépatotoxicité induite par un traitement antituberculeux¹⁵. Cette étude ouverte à répartition aléatoire a été menée auprès de 60 patients âgés au minimum de 60 ans et ayant reçu un nouveau diagnostic de tuberculose¹⁵. Les patients étaient répartis en deux groupes à l'étude. Le premier groupe recevait un traitement standard de tuberculose (N=32) consistant en une combinaison d'isoniazide, de rifampicine, d'éthambutol et de pyrazinamide¹⁵. L'autre groupe (N = 28) recevait le même traitement antituberculeux accompagné de NAC à une dose de 600 mg par voie orale deux fois par jour¹⁵. Les concentrations d'aspartate aminotransférase (AST), d'ALT et de bilirubine étaient mesurées avant le début du traitement, ainsi qu'une et deux semaines après l'amorce du traitement¹⁵. Les valeurs moyennes d'AST et d'ALT étaient plus élevées après une et deux semaines dans le groupe de patients ne recevant pas de NAC, et ce, de façon statistiquement significative¹⁵. Au total, 37,5 % des patients (N = 12) du groupe recevant un traitement antituberculeux sans NAC ont développé une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse, tandis qu'aucun cas n'a été observé parmi les patients du groupe recevant la NAC¹⁵. Les auteurs ont conclu que la NAC protégeait les personnes âgées du développement de l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse induite par un traitement antituberculeux¹⁵. Cette étude présentait toutefois quelques faiblesses, dont la petite taille de l'échantillon et l'âge avancé des patients, qui limitaient la validité externe. De plus, une durée de suivi de seulement deux semaines semble trop courte pour permettre l'évaluation de la présence d'une augmentation des transaminases, laquelle peut survenir plus tard après le début du traitement antituberculeux. Il est à noter aussi que les patients et les investigateurs ne travaillaient pas à l'aveugle étant donné l'absence de placebo. Par ailleurs, la majorité des participants étaient d'origine iranienne. Au sein de cette population, la proportion d'acétylateurs lents est plus importante, ce qui augmente le risque de développer une hépatotoxicité et limite ainsi la généralisation des résultats. Finalement, il faut noter que les résultats de l'étude sont obtenus dans un contexte de prévention plutôt que dans un contexte de traitement de l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux.

Plus récemment, Singh et coll. ont évalué les bienfaits de l'utilisation de la NAC sur les différents paramètres de laboratoire suivis lors d'une insuffisance hépatique fulminante non liée à une intoxication à l'acétaminophène¹⁶. Dans le cadre d'une étude contrôlée prospective, à répartition aléatoire et à double aveugle, 173 patients ayant atteint ou dépassé 18 ans et présentant des signes probants d'insuffisance hépatique fulminante avec présence d'encéphalopathie ou de coagulopathie ont été répartis pour recevoir de la NAC dans du D5 % (81 patients) ou du D5 % seul (92 patients) pendant 72 heures à des doses identiques à celles utilisées dans l'étude de Lee et coll.¹⁶. Les groupes de traitement étaient séparés en fonction du degré de coma (I-II ou III-IV), ce qui a permis d'obtenir quatre groupes de traitement¹⁶. Le RNI, l'ALT, l'AST, la bilirubine, la créatinine étaient mesurés à l'admission ainsi qu'aux jours deux et quatre¹⁶. Les facteurs prédictifs de transplantation, de mort et des deux éléments combinés ont été déterminés par la suite à l'aide d'une régression logistique¹⁶. Les deux groupes de traitement présentaient toutefois quelques différences. En

effet, le groupe traité avec la NAC comptait plus d'hommes et plus de patients avec des comas de grades I et II que le groupe témoin ($p < 0,05$) et comportait moins de patients ayant de l'ictère, ce qui peut être associé à un meilleur pronostic¹⁶. Les concentrations de bilirubine et d'ALT ont été considérées comme étant des facteurs prédictifs de transplantation ou de mort et étaient significativement plus basses dans le groupe où les comas étaient de grade I et II, qui avaient reçu de la NAC ($p = 0,013$)¹⁶. Le RNI et la bilirubine totale, quant à eux, ont été considérés comme des facteurs prédictifs de transplantation dans ce même groupe de patients¹⁶. Les auteurs ont donc conclu que le risque de transplantation et de mort ou de transplantation seule étaient inférieurs parmi les patients ayant une hépatite fulminante sans lien avec une intoxication à l'acétaminophène et accompagnée d'un coma peu avancé lors de l'administration de la NAC¹⁶. Toutefois, l'étude comporte un petit échantillon de patients et ne fournit aucun détail sur la cause de l'hépatite fulminante, ce qui limite la généralisation des résultats aux patients présentant une hépatotoxicité induite par des antituberculeux.

Discussion

Retour sur le cas

Le patient souffrait d'une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse, fort probablement induite par son traitement antituberculeux, comme en témoignent sa symptomatologie et les valeurs de laboratoires. L'algorithme de Naranjo donne un résultat de 7, ce qui fait penser à une relation de causalité probable entre les deux éléments¹⁷. Une amélioration du bilan hépatique et du RNI du patient a été notée à la suite de l'arrêt du traitement antituberculeux et du début de l'administration de la NAC, sans effets indésirables notés. Les doses de NAC étaient les mêmes que celles administrées aux participants de l'étude de Lee et coll.¹⁴. Le résultat clinique obtenu par ce patient est semblable à l'effet observé dans cette étude, soit une amélioration du taux de survie sans transplantation. Toutefois, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude que l'amélioration de l'état du patient était entièrement attribuable au traitement à la NAC, étant donné que cette dernière avait été introduite rapidement après l'arrêt des antituberculeux. En effet, l'arrêt du traitement antituberculeux en soi pourrait permettre un rétablissement de la fonction normale des hépatocytes en éliminant la source de l'atteinte hépatique. Il est donc possible que le même résultat clinique aurait été observé chez ce patient sans ajout de la NAC. Finalement, il faut noter que ce patient n'était pas admissible à une transplantation hépatique, puisqu'il répondait uniquement à deux des trois critères exigés, ce qui limite les options de traitement disponibles. Il était donc intéressant d'essayer ce traitement sur ce patient bien que l'issue n'était pas très claire.

Conduite à tenir en présence d'hépatotoxicité liée aux antituberculeux

Selon les recommandations de l'ATS, l'arrêt du traitement antituberculeux demeure la pierre angulaire du traitement⁷. Dans le cas de patients présentant une hépatotoxicité aiguë sans lien avec l'acétaminophène et non admissibles à une transplantation, la NAC pourrait être une option de traitement intéressante à prendre en compte, étant donné qu'elle semble être associée à une amélioration de

la survie sans transplantation dans les études présentées précédemment et dans le cas particulier de notre patient. Toutefois, il est souvent difficile d'attribuer ces effets exclusivement à la NAC, car les médicaments en cause sont souvent retirés en même temps que l'introduction de la NAC. Les études actuellement disponibles ne comptent qu'une minorité de patients présentant une hépatotoxicité liée aux antituberculeux. Il est aussi pertinent de souligner qu'il existe une différence importante entre un patient admissible à une transplantation, qui a finalement pu être évitée grâce à un médicament par rapport à un patient non admissible à la transplantation. Présentement, la NAC n'est pas officiellement recommandée par l'ATS et n'a pas une indication officielle pour le traitement des hépatotoxicités non reliées à l'acétaminophène⁷. Elle semble plutôt représenter une option de traitement empirique pour les patients non admissibles à une transplantation, à une posologie semblable à celle de l'étude de Lee et coll.¹⁴. Par conséquent, il est intéressant d'évaluer son profil d'innocuité rapportant, entre autres, de l'hypotension, des nausées et vomissements, du *flushing*, du prurit, des rashes et de rares réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques¹¹. Ainsi, conformément au profil d'innocuité favorable de la NAC, les bienfaits potentiels de ce traitement surpasseraient les risques dans les cas d'hépatotoxicités où les options de traitement demeurent limitées. Cependant, il est important de souligner que la NAC est un des antidotes comportant de grands risques d'erreurs d'administration et de surdosage¹⁸. En effet, une dose cumulative administrée par voie intraveineuse de 2450 mg/kg de NAC a été associée au développement d'un *status épilepticus*, d'une hypertension intracrânienne et au décès d'un enfant en bonne santé, âgé de 30 mois et traité pour une intoxication à l'acétaminophène¹⁸. De plus, des décès ont été associés au surdosage de la NAC lorsque des réactions anaphylactoïdes étaient présentes¹⁸. Ainsi, malgré un profil d'innocuité favorable, le surdosage de la NAC est lié à des conséquences pouvant être létales.

Conclusion

Notre cas concernait un patient âgé de 66 ans d'origine vietnamienne, présentant vraisemblablement une hépatotoxicité liée à son traitement antituberculeux. L'arrêt de ce dernier ainsi que l'administration de la NAC ont été suivis d'une amélioration de son bilan hépatique, sans apparition de nouveaux effets secondaires. Les effets individuels des deux interventions sur l'amélioration clinique du patient demeurent toutefois difficiles à déterminer.

L'hépatotoxicité est un effet secondaire connu des antituberculeux. La pierre angulaire du traitement de toute hépatotoxicité d'origine médicamenteuse, y compris celle induite par les antituberculeux, demeure l'arrêt de l'agent causal. La transplantation hépatique est une option de traitement pour les patients ayant une insuffisance hépatique plus importante. Les données appuyant l'utilisation de la NAC dans les cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique aiguë demeurent à ce jour limitées. Toutefois, les bienfaits concernant la survie sans transplantation sembleraient être supérieurs aux risques associés à son utilisation. La NAC pourrait donc être prise en considération pour les patients qui ne sont pas admissibles à une transplantation hépatique et qui ont des transaminases trois fois supérieures à la

valeur normale malgré l'arrêt de l'agent causal. Toutefois, il est important de souligner que le suivi régulier, chaque mois ou chaque deux mois, des enzymes hépatiques demeure l'élément le plus important pour la prévention de l'hépatotoxicité et qu'une augmentation des enzymes peut justifier une modification ou un arrêt du traitement avant qu'une aggravation ne survienne.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007;11:477-505.
2. Sklar GE, Subramaniam M. Acetylcysteine treatment for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Pharmacother* 2004;38:498-500.
3. Amathieu R, Levesque E, Merle JC, Chemit M, Costentin C, Compagnon P et coll. Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:416-21.
4. Castaldo ET, Chari RS. Liver transplantation for acute hepatic failure. *HPB (Oxford)* 2006;8:29-34.
5. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
6. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatology* 2004;40:192-7.
7. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM et coll. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
8. Bouchentouf R, El Jastimi S, Benjelloun A, Aitbenasser MA. Hépatotoxicité des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *J Afr Hepatol Gastroenterol* 2011;5:168-73.
9. Chambers HF. Antimycobacterial Drugs. Dans : Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*. 10^e éd. Toronto: McGraw-Hill Medical; 2007. p. 771-80.
10. Marra, F. Tuberculosis. Dans : Thirion DJ, Beauchesne MF, Bergeron L, Carle S, Delisle MS, Dresser LD et coll. *Thirion's snippets for snappy antimicrobial therapy : a concise Canadian guide* 2009. Dorval: Publications PRISM; 2009. p.120-25.
11. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook* 17^e éd. Hudson: Lexi-Comp;2008-2009. 1938 p.
12. Chang CY, Schiano T. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135-51.
13. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-7.
14. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM et coll. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
15. Baniyadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR et coll. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroen Hepatol* 2010;22:1235-8.
16. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2013;58:1397-402.
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
18. Bailey B, Blais R, Letarte A. Status epilepticus after a massive intravenous N-acetylcysteine overdose leading to intracranial hypertension and death. *Ann Emerg Med*. 2004;44:401-6.

Abstract

Objectives: To present a case of antitubercular therapy induced hepatotoxicity treated with acetylcysteine.

Case summary: A 66-year-old man of Vietnamese origin who admitted to the emergency room after his monthly medical check-up because of an abnormal liver profile, nausea, decreased appetite, fatigue and jaundice, which had appeared about a week earlier. A month earlier, the patient had started treatment for active tuberculosis, which included isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide and pyridoxine. His liver profile showed an increase in the transaminase and alkaline phosphatase levels, the total and direct bilirubin, and the international normalized ratio. After the antitubercular treatment was stopped and as soon as a continuous infusion of acetylcysteine was started, the liver profile and international normalized ratio improved.

Discussion: Currently available randomized controlled studies on the use of N-acetylcysteine to treat hepatotoxicity not related to acetaminophen intoxication mention that survival is improved. However, data concerning its use to treat antitubercular-induced hepatotoxicity are limited.

Conclusion: Discontinuing the therapy is the cornerstone of treatment for antitubercular-induced hepatotoxicity. The data supporting the use of N-acetylcysteine in cases of hepatotoxicity are limited. Nevertheless, this treatment might be considered for patients with elevated liver enzyme values despite withdrawal of the causal agent and who are not candidates for a liver transplant.

Key words: Acute liver failure, antitubercular drugs,