

Toxicité hépatique associée à la sulfadiazine chez une patiente atteinte de toxoplasmose

Audrey Boisvert^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Caroline Brais^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Vivianne Lavigne^{1,4}, 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, Hôpital de Gatineau, Gatineau (Québec), Canada;

³ Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu, Saint-Jean-sur-Richelieu (Québec), Canada;

⁴ Pharmacienne, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal (Québec), Canada

Reçu le 1er novembre 2013; Accepté après révision par les pairs le 15 janvier 2014

Résumé

Objectif : Il s'agit de discuter de la prise en charge d'une patiente présentant une hépatotoxicité à la suite de l'utilisation de sulfadiazine. Cette hépatotoxicité est compliquée par la nécessité de traiter la toxoplasmose et le virus de l'immunodéficience humaine ainsi que par la présence du virus de l'hépatite C.

Résumé du cas : Une femme présente des signes et symptômes neurologiques accompagnés d'une perte de poids. Les diagnostics concluent à une toxoplasmose cérébrale et à une co-infection au virus de l'immunodéficience humaine et au virus de l'hépatite C. Elle commence un traitement contre la toxoplasmose constitué de pyriméthamine, d'acide folinique et de sulfadiazine, ainsi qu'une thérapie antirétrovirale contre le virus de l'immunodéficience humaine à base de ténofovir, d'emtricitabine, d'atazanavir et de ritonavir. On choisit d'attendre avant de mettre en route le traitement de l'hépatite C. À la suite de l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, la sulfadiazine est remplacée par la clindamycine. La thérapie antirétrovirale est aussi interrompue avant d'être réintroduite sans incidence sur les taux d'enzymes hépatiques. Un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole est ensuite instauré pour prévenir une infection à *Pneumocystis jiroveci*. Les taux d'enzymes hépatiques augmentent à nouveau, et on remplace alors l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole par la dapsone.

Discussion : Dans ce cas de cytolysse hépatique, les éléments déclencheurs possibles sont les médicaments antirétroviraux, les sulfamidés, l'hépatite C et le syndrome de reconstitution immunitaire. Les médicaments incriminés ont donc été retirés, et la patiente a été étroitement suivie.

Conclusion : Les sulfamidés, tels que la sulfadiazine et le sulfaméthoxazole, peuvent être responsables d'une toxicité hépatique. Un suivi du bilan hépatique est à préconiser lors de l'utilisation de ces molécules.

Mots clés : Encéphalopathie toxoplasmique, hépatotoxicité, infection cérébrale, sida, sulfadiazine, syndrome d'immunodéficience acquise, *Toxoplasma gondii*, toxoplasmose, triméthoprime-sulfaméthoxazole, virus de l'hépatite C, virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Le *Toxoplasma gondii*, responsable de la toxoplasmose, est un protozoaire intracellulaire ubiquiste qui cause des lésions principalement localisées dans le système nerveux central (p. ex., encéphalite). D'autres organes, comme les yeux, les poumons, le cœur, le foie et la peau peuvent également être atteints. La séroprévalence de l'infection à *Toxoplasma gondii* (déterminée par la présence d'immunoglobulines G [IgG] anti-toxoplasmiques) s'élève à 11 % aux États-Unis et peut atteindre jusqu'à 80 % des habitants de certains pays européens^{1,2}. Cette infection est asymptomatique chez la majorité des personnes immunocompétentes. Les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ayant auparavant été exposées au parasite et présentant une numération lymphocytaire CD4+ inférieure à 100 cellules/ μ l sont particulièrement vulnérables^{1,2}. Le parasite est transmis

par l'ingestion de viande mal cuite provenant d'animaux infestés, par l'exposition à des selles de chat ou encore par voie transplacentaire, par transfusion sanguine ou par greffe d'organe^{1,2}. Les manifestations cliniques sont variables, allant de céphalées jusqu'au décès, en passant par une confusion, des faiblesses motrices et des convulsions^{1,2}. Afin de traiter l'infection aiguë, ces patients doivent recevoir un traitement habituellement composé de trois agents, soit la pyriméthamine, l'acide folinique et la sulfadiazine^{2,3}. Au Canada, la sulfadiazine n'est pas disponible commercialement, et une demande doit être effectuée auprès du Programme d'accès spécial de Santé Canada pour l'importer. Bien qu'elle soit efficace, cette thérapie pose un risque de toxicité médicamenteuse¹⁻⁵. Les effets secondaires connus de la sulfadiazine sont des réactions cutanées, des nausées, des diarrhées, une pancréatite, une toxicité rénale, une toxicité hématologique et une toxicité hépatique⁶. Ce résumé de cas décrit une hépatotoxicité secondaire à la sulfadiazine,

Pour toute correspondance : Audrey Boisvert, Hôpital de Gatineau, 909, boul. de la Vérendrye, Gatineau (Québec) J8P 7H2, CANADA; Téléphone: 819 966-6100; Télécopieur: 819 966-6386; Courriel : audrey.boisvert@ssss.gouv.qc.ca

affectant une patiente atteinte du VIH, du virus de l'hépatite C (VHC) et d'une toxoplasmose cérébrale. L'intérêt du cas consiste à comprendre le raisonnement qui a permis d'établir une relation de causalité probable entre la sulfadiazine et l'effet secondaire subi par la patiente. Le raisonnement est pertinent, puisque plusieurs facteurs pouvaient causer l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques chez cette patiente. De plus, le cas était d'une complexité importante, étant donné la présence de plusieurs comorbidités nouvellement diagnostiquées venant compliquer sa prise en charge.

Description du cas

Une femme de 50 ans d'origine africaine s'est présentée au service des urgences avec des symptômes d'atteinte neurologique de confusion, d'ataxie, de paresthésie et de céphalées. Elle n'avait aucun antécédent médical connu, puisqu'elle n'avait pas consulté de médecin depuis des années. Elle ne prenait aucun médicament ni produit de santé naturel, n'avait pas d'allergie, ne fumait pas et ne consommait pas d'alcool. Les symptômes décrits s'étaient progressivement aggravés au cours des deux dernières semaines. Elle avait aussi noté une perte de poids au cours des derniers mois. Une prise de sang révéla une pancytopenie ainsi qu'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine estimée à 45 ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault pour un poids de 48,2 kg et un taux de créatinine sérique de 98 µmol/L⁷. Les valeurs de laboratoire à l'admission de la patiente sont détaillées dans le tableau I. Les examens radiologiques, tels qu'une tomodensitométrie axiale cérébrale ainsi que des imageries cérébrales par résonance magnétique et des tests microbiologiques ont permis aux médecins de poser un diagnostic de toxoplasmose cérébrale associée à un œdème cérébral. Par la suite, d'autres analyses ont révélé la présence du VIH et du VHC. À son admission, le taux de lymphocytes T CD4 était de 46 cellules/µl (numération normale : 700 à 1100 cellules/µl) et la charge virale était de 140 896 copies/ml.

Tableau I. Résultats des épreuves de laboratoire avant le traitement

| Épreuve de laboratoire (valeur normale)* | Valeurs de base de la patiente |
|--|--------------------------------|
| Créatinine sérique (80 – 110 µmol/L) | 98 µmol/L |
| Leucocytes (4,5 – 10,8 x 10 ⁹ /L) | 1,9 x 10 ⁹ /L |
| Neutrophiles (1,8 – 7 x 10 ⁹ /L) | 1,0 x 10 ⁹ /L |
| Érythrocytes (4 – 5,5 x 10 ⁹ /L) | 3,19 x 10 ⁹ /L |
| Hémoglobine (118 – 158 g/L) | 92 g/L |
| Hématocrite (0,37 – 0,47) | 0,267 |
| Plaquettes (140 – 440 x 10 ⁹ /L) | 106 x 10 ⁹ /L |
| AST (0 – 40 U/L) | 38 U/L |
| ALT (0 – 40 U/L) | 15 U/L |
| Bilirubine totale (0 – 21 µmol/L) | 8 µmol/L |
| Lactate déshydrogénase (93 – 210 U/L) | 214 U/L |
| GGT (0 – 40 U/L) | 34 U/L |
| Phosphatase alcaline (30 – 110 U/L) | 34 U/L |

*Adapté des valeurs de références de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et de la référence 9
ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; GGT : gamma glutamyltransférase

En guise de traitement de l'œdème secondaire à la toxoplasmose cérébrale, la patiente a reçu de la dexaméthasone, d'abord 4 mg en intraveineuse toutes les six heures pendant 24 heures, puis 2 mg par voie orale toutes les six heures pendant 24 heures, enfin 1 mg par voie orale toutes les six heures pendant 24 heures. Afin d'éradiquer la toxoplasmose, un traitement oral à base de pyriméthamine, d'acide folinique et de sulfadiazine a été entrepris au jour 1. Quant à la pyriméthamine, la patiente en a reçu une dose de charge de 200 mg, puis une dose quotidienne de 75 mg. Pour ce qui est de l'acide folinique, la patiente a reçu une dose de 50 mg une fois par jour jusqu'au jour 6, puis 15 mg une fois par jour. La dose de sulfadiazine était de 1 500 mg quatre fois par jour. Le tableau II résume les choix de traitement à l'infection *Toxoplasma gondii*.

Le jour 7, l'équipe médicale a entrepris un traitement oral contre le VIH constitué de ténofovir (300 mg une fois par jour), d'emtricitabine (200 mg une fois par jour), d'atazanavir (300 mg une fois par jour) et de ritonavir (100 mg une fois par jour). Aucun traitement du VHC n'a été entrepris durant l'hospitalisation.

Dès l'admission de la patiente, les taux d'enzymes hépatiques ont progressivement augmenté pour atteindre leur maximum au jour 13, à 473 U/L pour l'aspartate aminotransférase (AST) et à 193 U/L pour l'alanine aminotransférase (ALT). Le traitement par antirétroviraux (ARV) a donc été interrompu, et la sulfadiazine a été remplacée par la clindamycine (600 mg quatre fois par jour, d'abord par voie intraveineuse pendant dix jours, puis par voie orale). Les taux d'AST et d'ALT ont progressivement diminué. Au jour 22, les ARV ont été réintroduits aux mêmes doses sans qu'on observe une augmentation des taux d'enzymes hépatiques. Environ deux semaines plus tard, un traitement oral au triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX; 160mg-800mg trois fois par semaine) a été entrepris pour prévenir une infection opportuniste à *Pneumocystis jiroveci*. Les taux d'enzymes hépatiques ont progressivement augmenté à nouveau en cinq jours. La figure 1 présente l'évolution des résultats des épreuves de laboratoire permettant d'évaluer la fonction hépatique. Le TMP-SMX a alors été remplacé par la dapsone, 100 mg une fois par jour par voie orale. Les taux d'enzymes hépatiques sont revenus à leur niveau de base en trois jours.

Analyse

Toxoplasmose

La toxoplasmose résulte d'une infection au protozoaire intracellulaire *Toxoplasma gondii*⁸⁻¹⁰. La présentation la plus fréquente lors du diagnostic est une encéphalite focale se manifestant par des signes et symptômes neurologiques, tels que des céphalées, des convulsions, une confusion, de la fièvre et une faiblesse motrice^{2,3,10}. La présentation diverge selon le site des lésions^{7,10}. Sans traitement, la situation évoluera vers un stupeur, des convulsions, le coma, voire le décès¹⁻³. L'infection se manifeste plus rarement par une dissémination extracérébrale, telle qu'une rétinocoroïdite ou une pneumonie^{1,2}.

La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrales peuvent aider à poser un diagnostic en mettant en évidence les lésions cérébrales^{1,2,10}. Les personnes atteintes du VIH devraient se soumettre à

Tableau II. Choix de traitement de l'infection à *Toxoplasma gondii*^{1,2,4}

| | Traitement | Posologie |
|-----------------------|---|---|
| 1 ^{re} ligne | Pyriméthamine + acide folinique + sulfadiazine | 200 mg en une dose, puis 50 mg (< 60 kg) à 75 mg (≥ 60 kg) une fois par jour 10 à 25 mg une fois par jour 1000 mg (< 60 kg) à 1500 mg (≥ 60 kg) toutes les six heures |
| 2 ^e ligne | Pyriméthamine + acide folinique + clindamycine | 200 mg en une dose, puis 50 mg (< 60 kg) à 75 mg (≥ 60 kg) une fois par jour 10 à 25 mg une fois par jour 600 mg IV ou par voie orale toutes les six heures |
| Autres possibilités | TMP-SMX | 5 mg/kg TMP et 25 mg/kg SMX IV ou par voie orale deux fois par jour |
| | Sulfadiazine | 1000 mg (< 60 kg) à 1500 mg (≥ 60 kg) toutes les six heures |
| | Atovaquone + pyriméthamine + acide folinique | 1500 mg deux fois par jour avec des aliments 200 mg en une dose, puis 50 mg (< 60 kg) à 75 mg (≥ 60 kg) une fois par jour 10 à 25 mg une fois par jour |
| | Atovaquone + sulfadiazine | 1500 mg deux fois par jour avec des aliments 1000 mg (< 60 kg) à 1500 mg (≥ 60 kg) toutes les six heures |
| | Atovaquone | 1500 mg deux fois par jour avec des aliments |
| | Pyriméthamine + acide folinique + azithromycine | 200 mg en une dose, puis 50 mg (< 60 kg) à 75 mg (≥ 60 kg) une fois par jour 10 à 25 mg une fois par jour 900 à 1200 mg une fois par jour |

IV : par voie intraveineuse; TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

| Jour | 1 | 7 | 10 | 12 | 13 | 14 | 16 | 19 | 20 | 22 | 27 | 29 | 32 | 33 | 37 | 40 | 42 |
|------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|-------|------|---------------------|------|-----------------------|-----|---------------------------|------|-----|----|-----------------------|-------|-----|--------------------|
| MÉDICAMENTS | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pyriméthamine | 200 mg x1 dose | 75 mg 1 x/j | idem | | | | | | | | | | | | | | |
| Acide folinique | 50 mg 1 x/j | 15 mg 1 x/j | idem | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulfadiazine | 150 mg 4 x/j | idem | | cessé | | | | | | | | | | | | | |
| Clindamycine | - | | 600 mg IV 4 x/jour | | idem | | | 600 mg PO 4 x/jour | | idem | | | | | | | |
| Dexaméthasone | 4 mg IV 4 x/j | cessé | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tenofovir/emtricitabine | - | 300/200 mg 1 x/j | idem | cessé | - | 300/200 mg 1 x/j | idem | | | 300/200 mg aux 2 jours | idem | | | | | | |
| Atazanavir | - | 300 mg 1 x/j | idem | cessé | - | 300 mg 1 x/j | idem | | | | | | | | | | |
| Ritonavir | - | 100 mg 1 x/j | idem | cessé | - | 100 mg 1 x/j | idem | | | | | | | | | | |
| TMP-SMX | - | | | | | | | | | | | | | 160/800 mg 3 x/sem | cessé | | |
| Dapsone | - | | | | | | | | | | | | | | | | 100 mg 1 x/jour |
| LABORATOIRES | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ALT (0-40 U/L) | 15 | - | 64 | 156 | 198 | 165 | 124 | 71 | 61 | 44 | 40 | 36 | - | 28 | 57 | 41 | - |
| AST (0-40 U/L) | 38 | - | 116 | 366 | 447 | 337 | 153 | 69 | 56 | 43 | 58 | 47 | - | 45 | 114 | 53 | - |
| Bilirubine totale (0-21 umol/L) | 8 | - | - | 17 | 25 | 26 | 10 | 7 | 9 | 19 | 11 | 12 | - | 20 | 23 | 21 | - |
| GGT (0-40 U/L) | 34 | - | 46 | - | 69 | 74 | 118 | 115 | 115 | 99 | 105 | 113 | - | 108 | 110 | 121 | - |
| LD (93-210 U/L) | 214 | - | 446 | - | - | - | - | - | 294 | - | - | 241 | - | 247 | 379 | - | - |
| Ph. Alc. (30-110 U/L) | 34 | - | 45 | 36 | 35 | 39 | 62 | - | 63 | 58 | 68 | 74 | - | 79 | 75 | - | - |

Figure 1. Chronologie des événements

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; GGT : gamma glutamyl transférase; IV : intraveineux; LD : lactate déshydrogénase; Ph. Alc. : phosphatase alcaline; PO : par la bouche; TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

un test sérologique antitoxoplasmique le plus rapidement possible après leur diagnostic pour vérifier la présence d'une infection latente à *Toxoplasma gondii*^{2,3}. Selon le taux de lymphocytes CD4 circulants et le résultat de la sérologie, il est possible de recommander d'entreprendre une antibiothérapie prophylactique^{2,3}.

L'association pyriméthamine-sulfadiazine-acide folinique est efficace contre la toxoplasmose et présente l'avantage de prévenir également la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*¹⁻³. Pour les patients qui ne tolèrent pas la sulfadiazine, il est possible de la remplacer par de la clindamycine tout en poursuivant la prise de pyriméthamine et d'acide folinique¹⁻³. Une revue systématique Cochrane par Dedicoat et coll. a comparé l'association de pyriméthamine, d'acide folinique et de clindamycine à l'association de pyriméthamine, d'acide folinique et de sulfadiazine¹⁰. Les deux traitements ont donné des résultats similaires quant à la mortalité, aux effets secondaires, à l'évolution radiologique ou à la réponse clinique¹⁰.

La durée du traitement est d'au moins six semaines et varie selon l'amélioration clinique et radiologique¹⁻³. À la suite de l'infection à *Toxoplasma gondii*, il est important de poursuivre le traitement et d'effectuer un traitement d'entretien, ce qui dépasse le cadre de cet article¹⁻³. Des références françaises sont disponibles pour la prise en charge européenne de la toxoplasmose¹¹.

Les principaux signes de toxicité de la pyriméthamine sont des éruptions cutanées, des nausées, la suppression de la moelle osseuse associée à une neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie^{2,3,5,6}. Une augmentation de la dose d'acide folinique jusqu'à 50 ou 100 mg/jour (en doses divisées) permet de diminuer cette toxicité, voire de la renverser^{2,3}. L'acide folinique peut parfois entraîner un malaise gastrique ou un prurit^{5,6}. La clindamycine peut provoquer de la fièvre, une éruption cutanée, des nausées, une hépatotoxicité et une diarrhée parfois associée à *Clostridium difficile*^{5,6}. La sulfadiazine peut engendrer une éruption cutanée, de la fièvre, une leucopénie, une hépatotoxicité, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une anémie ou de la cristallurie^{5,6}. La toxicité au TMP-SMX peut se manifester par une éruption cutanée, de la fièvre, une leucopénie, une thrombocytopénie et une hépatotoxicité^{5,6}. Le suivi des effets secondaires doit se faire quotidiennement lors du démarrage du traitement. Outre la prise en compte des symptômes rapportés spontanément par le patient, il faut effectuer un hémogramme et un bilan hépatique, et doser le taux de créatinine sérique et des électrolytes⁵⁻⁷.

Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité peut se manifester de plusieurs manières. Les principaux signes et symptômes cliniques sont un ictère, des nausées et des vomissements, une douleur abdominale au quadrant supérieur droit et de l'anorexie⁷. Ces signes et symptômes peuvent progresser vers une nécrose et une hépatite fulminante⁷. Le tableau hépatique est affecté par une augmentation initiale des taux d'AST et d'ALT, suivie d'une augmentation des taux de phosphatase alcaline et de bilirubine totale⁷. Les médicaments, comme la sulfadiazine, peuvent être responsables de l'hépatotoxicité^{2,5,6}. Bien que la monographie de ce médicament mentionne cet effet secondaire, peu de cas ont été publiés dans la littérature scientifique^{5,6}. Une recherche dans *Reactions*, une base de

données de rapports de cas, n'a trouvé qu'un seul article liant spécifiquement la sulfadiazine à une hépatotoxicité¹². Le cas était celui d'une femme caucasienne de 20 ans, qui venait de recevoir un diagnostic de toxoplasmose rétinienne. Elle avait entrepris un traitement à base de sulfadiazine, de pyriméthamine, d'acide folinique et de prednisolone. Elle l'arrêta après trois semaines à la suite de l'apparition de symptômes gastro-intestinaux. Quatre jours plus tard, elle présentait un ictère. Elle ne prenait aucun autre médicament et n'avait pas changé ses habitudes dans les jours et les semaines précédentes. À la suite de leur analyse du cas, les auteurs incriminaient la sulfadiazine et excluaient toute autre cause d'hépatotoxicité¹².

Une recherche sur la molécule de sulfadiazine dans la base de données en ligne des effets indésirables de Santé Canada, avec une restriction aux termes « affection gastro-intestinale » et « affection hépatobiliaire », donne 31 résultats¹³. De ceux-ci, seul un cas concerne une hépatite, chez une femme de 66 ans. Cette patiente a reçu deux grammes de sulfadiazine durant trois jours. L'état de la patiente s'est résolu, sans plus de détail. Ce rapport de cas date de plusieurs années et sa description est incomplète¹³.

Une théorie sur le mécanisme de l'hépatotoxicité de la sulfadiazine est la suivante : la sulfadiazine est un substrat faible des cytochromes P450 2E1 (CYP 2E1)^{5,6}. Les CYP 2E1 métabolisent plusieurs de leurs substrats en métabolites réactifs qui peuvent être hépatotoxiques^{5,6}.

Le TMP-SMX peut lui aussi être responsable d'hépatotoxicité. Il existe un plus grand nombre de cas publiés dans la littérature médicale au sujet du TMP-SMX comparativement à la sulfadiazine¹⁴⁻¹⁸.

L'hépatotoxicité peut également être due aux ARV, surtout lorsqu'ils sont combinés. Les ARV les plus fréquemment impliqués sont le ritonavir à dose thérapeutique, la névirapine, la didanosine et la stavudine^{3,4}. Pour la névirapine, ce risque est plus élevé au début du traitement, plus précisément au cours des six premières semaines⁴.

Le syndrome de reconstitution immunitaire se caractérise par une reprise du système immunitaire à la suite de l'instauration d'une thérapie antirétrovirale^{1-4,19}. Cette reprise de l'immunité engendre une inflammation aux sites d'infections opportunistes, jusque-là asymptomatiques^{2-4,19}. Le principal facteur de risque de ce syndrome est une faible numération des lymphocytes CD4 au début du traitement aux ARV^{2-4,19}. Les symptômes du syndrome de reconstitution immunitaire sont variables selon les infections qui affectent le patient. Ce syndrome se caractérise souvent par de la fièvre^{1-4,19}. Le syndrome qui affecte le patient co-infecté par le VHC se manifeste surtout par une élévation des taux des enzymes hépatiques ALT et AST^{2-4,19}. Dans certains cas, il est possible de recourir à des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à la prednisone^{3,4}. L'arrêt de la trithérapie antirétrovirale n'est conseillé qu'en dernier recours, puisque le syndrome est un marqueur de réponse au traitement^{2,3,19}. L'arrêt est justifié lorsque les taux d'ALT et d'AST atteignent dix fois leur limite supérieure normale^{1-4,19}. Les patients co-infectés par le VHC et le VIH sont donc plus susceptibles de développer une hépatotoxicité^{3,4,19}. Une augmentation des taux d'AST et d'ALT peut indiquer une atteinte de la fonction hépatique secondaire au VHC^{9,19}.

Discussion

L'apparition de signes et symptômes cliniques de l'infection à *Toxoplasma gondii* est étroitement liée à la numération des lymphocytes CD4. Lorsque cette dernière est inférieure à 50 cellules/ μ l, les patients sont fortement susceptibles d'être symptomatiques^{1-3,20}. La patiente étudiée présente quelques symptômes classiques d'une encéphalite à *Toxoplasma gondii*, tels que la confusion et l'examen neurologique anormal¹⁻³. Les examens d'imagerie médicale ont permis de confirmer le diagnostic. La pyriméthamine est à la base du traitement, en association avec d'autres molécules et avec les ARV. La pyriméthamine présente l'avantage de traverser la barrière hémato-encéphalique, même en l'absence d'inflammation du système nerveux central². Les cotraitements sont l'acide folinique, dont le rôle principal est de prévenir la toxicité hématologique associée à la pyriméthamine, et la sulfadiazine¹⁻³. Un traitement du VIH par ténofovir, emtricitabine, atazanavir et ritonavir, tous pris une fois par jour par voie orale, a été entrepris plus tard en cours d'hospitalisation. Ainsi, cette patiente a subi les traitements de première ligne pour lutter contre les infections à *Toxoplasma gondii* et au VIH. La décision initiale prise par l'équipe médicale de ne pas ajuster la dose des médicaments éliminés par voie rénale était justifiée par l'hypothèse voulant que la fonction rénale était affaiblie par l'état aigu de la patiente et par l'imprécision de la formule de Cockcroft et Gault. En effet, l'équipe désirait éviter un traitement insuffisant et s'attendait à une amélioration de la clairance rénale, ce qui ne s'est pas produit. Ainsi, les doses des médicaments éliminés par voie rénale ont été révisées à la baisse à la fin de la quatrième semaine.

De nombreux facteurs peuvent expliquer l'élévation des taux des enzymes hépatiques de cette patiente. Une des hypothèses soulevées par l'équipe traitante était le syndrome de reconstitution immunitaire. Une autre hypothèse portait sur la toxicité intrinsèque des ARV. En effet, les ARV sont associés à de l'hépatotoxicité, particulièrement lors de leur utilisation en polythérapie^{2-5,19,21}. Enfin, quand on recherche la cause d'une cytolyse hépatique, il faut prendre en considération l'infection opportuniste active et les médicaments utilisés pour la traiter^{2-4,19}. L'hépatotoxicité peut se manifester rapidement dans certains cas. L'algorithme de Naranjo a été utilisé pour évaluer le lien de causalité entre la sulfadiazine et les cas d'hépatotoxicité²². Il est toutefois important de noter que l'introduction de TMP-SMX a entraîné une nouvelle augmentation des taux des enzymes hépatiques. La sulfaméthoxazole appartenant à la même classe pharmacologique que la sulfadiazine, l'ajout de cette molécule peut s'interpréter comme une deuxième exposition aux sulfamidés. Le résultat obtenu à l'aide de l'algorithme de Naranjo est de cinq, ce qui signifie une causalité probable entre l'utilisation de la molécule et la survenue de l'hépatotoxicité²². Ceci permet de renforcer l'association entre la sulfadiazine et l'hépatotoxicité. La grille de *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) a été conçue pour évaluer l'hépatotoxicité d'un médicament²¹. Dans le cas présent, le score de RUCAM est de huit points et permet de conclure à un lien de causalité probable, si l'ajout de TMP-SMX est considéré comme une réexposition à la classe des sulfamidés²¹. Cependant, une recherche dans la littérature scientifique ne permet de trouver qu'un faible nombre de cas d'hépatotoxicité associés à la sulfadiazine^{12,13}.

Tableau III. Posologie des médicaments par voie orale au retour à domicile

| |
|--|
| Pyriméthamine 75 mg une fois par jour |
| Acide folinique 15 mg une fois par jour |
| Clindamycine 600 mg quatre fois par jour |
| Dapsonne 100 mg une fois par jour |
| Ténofovir 300 mg tous les deux jours |
| Emtricitabine 200 mg tous les deux jours |
| Atazanavir 300 mg une fois par jour |
| Ritonavir 100 mg une fois par jour |

Il est intéressant de noter les causes d'hépatotoxicité exclues pour cette patiente. Une intoxication aiguë aux médicaments d'ordonnance, aux drogues de rue ou alimentaire est peu probable. La patiente est sous surveillance médicale, les médicaments lui sont administrés par le personnel infirmier, et la nourriture de l'hôpital ne comporte pas d'aliment reconnu pour son hépatotoxicité. De plus, la deuxième introduction des ARV ne perturbe pas le bilan hépatique, ce qui laisse présumer qu'ils n'étaient pas responsables de la toxicité hépatique. L'atazanavir peut faire augmenter les taux d'AST, d'ALT et de bilirubine, particulièrement lors d'une co-infection de type hépatite B ou C^{5,6,19}. L'emtricitabine n'est pas reconnue pour être hépatotoxique^{5,6}. Le ténofovir et le ritonavir entraînent une augmentation des taux des enzymes hépatiques respectivement dans moins de 5 % des cas et dans 6 à 10 % des cas^{5,6}. Parmi les traitements de la toxoplasmose, la pyriméthamine et l'acide folinique ne sont pas connus pour provoquer d'hépatotoxicité, bien qu'ils soient en partie métabolisés par le foie^{5,6}.

Dans le cas de cette patiente, bien qu'il s'agisse d'une option de dernière ligne, il était approprié d'interrompre la thérapie antirétrovirale, puisque les taux d'AST et d'ALT atteignaient dix fois la normale^{2,19}. Une fois ces taux redevenus normaux, il est possible de reprendre les ARV^{2-4,19}. Un suivi étroit de la fonction hépatique doit alors être mis en place^{2,3,19}. Le remplacement de la sulfadiazine par la clindamycine est l'option à privilégier, et les cotraitements restent inchangés¹⁻³. La durée du traitement varie en fonction de l'évolution clinique et radiologique, mais elle doit atteindre au minimum six semaines et n'est pas influencée par le changement de thérapie^{1-3,20}.

Après deux mois d'hospitalisation, la patiente est retournée chez elle avec les médicaments décrits dans le tableau III. Elle ne présentait plus de symptômes neurologiques de toxoplasmose, et son bilan hépatique était normal. Le VHC n'a pas été traité pendant cette hospitalisation et a été pris en charge en externe.

Conclusion

Le cas présenté décrit une hépatotoxicité aux multiples étiologies possibles dans le contexte d'une patiente atteinte du VHC qui entreprenait des traitements contre le VIH et une toxoplasmose. L'hépatotoxicité médicamenteuse est souvent considérée comme un diagnostic d'exclusion. Dans ce cas, c'est la chronologie des événements qui a permis d'attribuer de façon plus probable l'augmentation des taux des enzymes hépatiques à la sulfadiazine. L'ajout concomitant des ARV et

du traitement de la toxoplasmose précédant l'augmentation des taux des enzymes hépatiques rendait l'évaluation complexe. D'ailleurs, certains experts préfèrent ajouter les ARV deux à trois semaines après le début du traitement de la toxoplasmose². La réintroduction des ARV après une période d'arrêt n'a pas provoqué d'hépatotoxicité, contrairement à la réintroduction d'une molécule contenant un noyau sulfamide. Dans des cas ambigus d'effets secondaires, il est fréquent d'utiliser des questionnaires d'évaluation. Les deux algorithmes consultés montrent une association entre la sulfadiazine et l'augmentation des taux des enzymes hépatiques de la patiente. Ce cas met en lumière la difficulté de déterminer la cause précise d'une hépatotoxicité à l'aide de questionnaires dont la spécificité et la sensibilité varient. Le pharmacien est l'intervenant de choix pour repérer les molécules hépatotoxiques prises par le patient et évaluer leur mise en cause.

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 conflit d'intérêts potentiel. 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

- Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207.
- AIDS info. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [en ligne] http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (site visité le 12 mars 2013).
- La direction des communications du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2002/02-354-01.pdf> (site visité le 9 mai 2013).
- La direction des communications du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-337-02.pdf> (site visité le 10 mai 2013).
- Micromedex Healthcare Series. Monographie de la sulfadiazine. Thomson Micromedex, 1974-2013. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 12 février 2013).
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 17^e éd. Hudson: Lexi-comp;2008-2009. 1938 p.
- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM et coll. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 8^e éd. New York: McGraw-Hill;2011. 2700 p.
- National Committee for Clinical Laboratory Standard. Clinical use and interpretation of serologic tests for *Toxoplasma gondii*. Approved guideline. M36-A. Wayne, PA: NCCLS;2004; 36 p.
- Bakerman S, Bakerman P, Strausbauch P. Bakerman's ABC's of interpretive laboratory data. 4^e éd. Interpretive Phoenix: Laboratory Data;2002. 580 p.
- Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:1-17.
- Centre hospitalier universitaire de Reims. Centre national de référence sur la toxoplasmose. [en ligne] <https://www.chu-reims.fr/actualites/decouvrez-le-nouveau-site-du-cnr-toxoplasmose-du-chu-de-reims/> (site visité le 15 septembre 2013).
- Khalili H, Soudbakhsh A, Talasaz AH. Severe hepatotoxicity and probable hepatorenal syndrome associated with sulfadiazine. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:888-92.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php> (visité le 10 septembre 2013).
- Dapaah-Afriyie K. Cotrimoxazole. Liver injury: case report. *J Hosp Med* 2011;6:S168-9.
- Van der Ven AJ, Riegr A, Branten A, Reiman R, Vree TB, Koopmans PP et coll. Cutaneous reactions to trimethoprim-sulphametrole in AIDS patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 1996;10:341-2.
- Gutman LT. The use of trimethoprim-sulfamethoxazole in children: a review of adverse reactions and indications. *Dis J* 1984;3:349-57.
- Horak J, Mertl L, Hrabal P. Severe liver injuries due to sulfamethoxazole-trimethoprim and sulfamethoxydiazine. *Hepatogastroenterology* 1984; 31:199-200.
- Griffin JP. Drug-induced allergic and hypersensitivity reactions. *Practitioner* 1983;227:1283-97.
- La direction des communications du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC) – Guide pour les professionnels de la santé. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-335-01.pdf> (site visité le 10 mai 2013).
- Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, Pena JM, Alberdi JC, Martinez E et coll. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006;43:79-89.
- Lucena MI, Garcia-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:141-58.
- 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.