

Maj - femme de 25 ans

- Origine népalaise
- En France depuis 2 ans
- Mariée, un enfant de 9 mois en bonne santé
- Prend un contraceptif oral
- Demande d'agrément d'assistante maternelle
 - IDR très positive
 - Radiographie pulmonaire
 - Absence de tout signe clinique

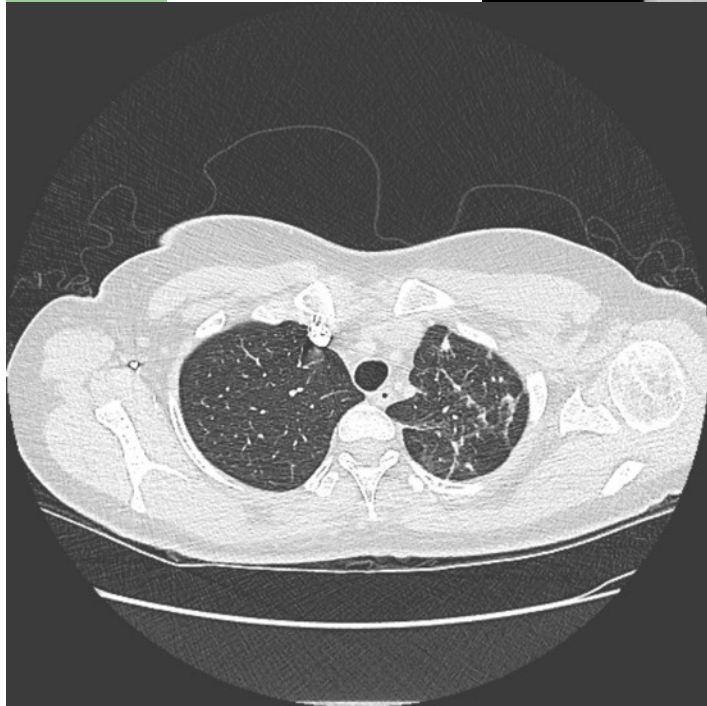
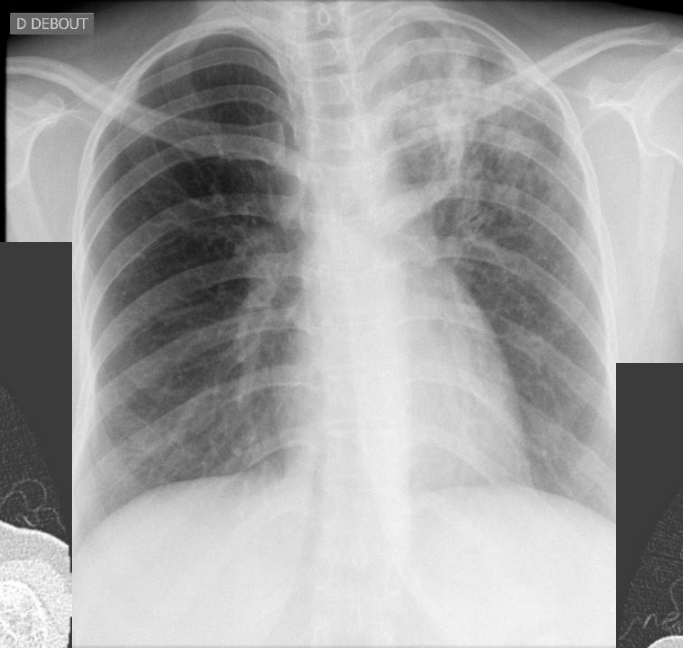
Conduite à tenir ?

Maj – Clinique initiale

- Fièvre = 38° 2
- Fc = 186, PA = 100/60,
- SaO2 doigt AL = 97 %
- Pas de toux, ni crachat, auscultation pulmonaire normale
- 58 kg/1m65

Maj – Imagerie

D DEBOUT



Maj - Biologie

<u>LBA</u> : Score PN Cell. Épith.	Score 3 Score 0
Direct (bactério)	0
Nocardia, légionelle	0
BAAR	1 à 9/champ
CRP	84 mg/l
ALAT	18 UI

Culture BAAR + J15

Mycobacterium tuberculosis

Détection de mutations de résistance

Kit de détection de mutation des gènes

(Genotype MTBDR plus)

- gène rpoB: sauvage
- gène katG: sauvage
- gène inhA: sauvage

Début traitement antituberculeux le 18/10

-Rifater

-Ethambutol

Maj – suivi clinique, biologique

	J4	J12	J28	M2	M2½
ALAT(UI)	12	23	23	28	538 ASAT 283
Clinique	Apyrétique (J4)	Asympt.	Asympt.		asthénie
CRP			2,9	1,1	1,8
BK tubage		Direct : neg Culture : + J17	Direct : - Culture : + J32	Négatif (direct, culture)	Négatif (direct, culture)

Bithérapie

**Interprétation de cette cytololyse ?
CAT ?**



Maj – Biologie le 6/2 (M 2,5 Traitement)

- Sérologie CMV positive (IgG +NFS : Hb = 13,5g/100 ml, plaquettes = 184 000 /mm³, leucocytes = 5300/mm³ ,PN = 63 %
- TP = 100%
- Hépatite virale aigüe ?
- Biologie
 - Sérologie VHC négative, ARN VHC négatif
 - IgM anti HAV négative, IgG positive,
 - sérologie VHB négative, sérologie hépatite E négative, PCR négative
 - Sérologie CMV positive (IgG +, IgM neg, PCR nég)
 - Sérologie VIH-1 négative, PCR ARN viral négative
 - toxo négative,

Maj – Biologie le 6/2 (M 2,5 Traitement)

- Toxicité traitement antituberculeux ?
 - INH ? Rifampicine ?
 - Pyrazinamide arrêté 15 jours auparavant alors que le BH était normal
 - Ibuprofène
- En rapport avec l'interruption de grossesse ?
 - Mis le 3/1 sous Mifépristone puis Misoprostol 36 heures plus tard
- Syndrome de restauration immunitaire ?
- Pas de signe de décompensation cardiaque droite, pas de péricardite
- Pas d'intoxication éthyle aiguë



Appel de la pharmacovigilance sur les interactions médicamenteuses

Que dit la pharmacovigilance (E POL.)

- Thésaurus ANSM :
 - L'interaction entre isoniazide et rifampicine est la seule mentionnée
- Micromedex :
 - **interaction décrite entre rifampicine et mifépristone**
 - la rifampicine modifierait le métabolisme de la mifépristone par le CYP3A4 (induction enzymatique), ce qui diminuerait la concentration plasmatique en mifépristone : **moins d'efficacité de la mifépristone**
- Martindale
 - la **mifépristone**, un **inhibiteur du CYP3A4**, du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2B6.
 - Elle pourrait donc augmenter l'exposition à des médicaments métabolisés par ces enzymes.

Que dit la pharmacovigilance 2 - (E. Pol)

	molécule métabolisée par	Induction/Inhibition des cytochromes
Rifampicine	CYP3A4	Inducteur de l'ensemble des isoenzymes du cytochrome P450
Isoniazide	CYP2E1	Inhibiteur CYP2C19, CYP2E1
Mifépristone	CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 (1)
Misoprostol (1)	Oxydation hors CYP	

(1) : aucune donnée validée sur l'impact biologique ou clinique de cet effet inhibiteur

Hypothèse : L' **augmentation des concentrations plasmatiques de rifampicine par la mifépristone par inhibition du 3A4** renforcerait l' induction du métabolisme de l' INH et donc sa toxicité hépatique.

La demi-vie longue de la mifépristone irait dans le sens de cette hypothèse.

En revanche, l' effet inducteur de la rifampicine sur les concentrations de mifépristone minimise certainement l' impact potentiel de cette dernière.

Que dit la pharmacovigilance

- Délai de survenue d'une toxicité hépatique de la rifampicine et INH associée au sein d'un traitement anti-tuberculeux
 - rifampicine,
 - la base de données Hépatox (Dr Biour, Hôpital Saint Antoine, Paris) recense 69 articles relatifs à une atteinte hépatique. Vingt-cinq références bibliographiques concernent une atteinte hépatique sans signe clinique, 44 concernent une hépatite aiguë (18 étant cytolytiques).
 - La fourchette de délai d'apparition après le début du traitement pour les atteintes hépatiques se situe entre **2 jours et 14 mois**. Le mécanisme est décrit comme étant immuno-allergique ou dose-dépendant.
 - A propos de l'isoniazide,
 - Hépatox référence 193 articles dans la littérature concernant une atteinte hépatique. Soixante-six décrivent une atteinte hépatique sans signe clinique, 119 une hépatite aiguë (86 étant cytolytiques).
 - La fourchette de délai d'apparition après le début du traitement pour les atteintes hépatiques sous isoniazide se situe entre **1 jour et une année**. Quant au mécanisme, il pourrait être immuno-allergique, dose-dépendant ou par synthèse de métabolite réactif.

Neuman M. Importance des cytochromes P-450 dans le métabolisme des anti-infectieux. *Antibiotiques* 2006 ; 8(4):242–7.

Que dit la pharmacovigilance (2)

- Toxicité hépatique de Migéfyne
 - la monographie du produit et les ouvrages de référence ne rapportent pas d'effet indésirable hépatique.
 - Hépatox référence au total 4 articles relatifs à une atteinte hépatique attribuée à la mifépristone. Il s'agit de trois atteintes hépatiques sans signe clinique et d'une hépatite aiguë cytolytique.
 - Les délais d'apparition varient entre 3 et 5 mois après introduction du médicament.
 - D'exceptionnels cas de lésions hépatocellulaires ou hépatites attribués à la mifépristone sont enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.
- Pour le misoprostol,
 - la monographie : Pas d'effet indésirable hépatique.
 - Mais décrivent des cas d'élévations des ASAT (6 références bibliographiques concernant des atteintes hépatiques sans signe clinique, sans notion de délai ou de mécanisme impliqué).

Maj – Evolution

Après arrêt du refinah (date d'introduction 18/10) – traitement pendant 3 mois $\frac{1}{2}$

	J7 arrêt	J14	J21
ALAT	359	77	51

Que faites vous ?

Evolution ultérieure

- Reprise de la rifampicine puis du rimifon
- Se plaint d'hémoptysies récidivantes
- Evolution des transaminases

	J7 arrêt	J14	J21	M2	J3 RF	J7 RF + INH	J14	J30
ALAT	359	77	51	28	64	55	13	15

Quelle durée de traitement anti tuberculeux

CAT lors de la reprise du traitement (MSF)

Durée du TT	Durée de l'arrêt du TT	recherche BAAR crachats	Résultats BAAR crachats	Action
> 2 mois	< 2S	Pas d'ex.		Reprendre le TT, compter là où stop
	2-7 S	Recherche de BAAR	+	Recherche de résistance (rapide), si RF -, réintroduire le traitement, si RF R considère MDR traitement
			-	Reprise du traitement, compter là où stop
	≥ 7 S	Recherche de BAAR	+	Recherche de résistance (rapide), si RF -, réintroduire le traitement, si RF R considère MDR traitement
			-	

Maj - évolution

- Evolution ultérieure satisfaisante
- Angioscanner et LBA du fait d' hémoptysies récidivantes
 - Recherche BAAR négative direct et en culture
 - Pas de lésion vasculaire notamment LSG
- Arrêt du traitement anti-TB à M7
- Pas de rechute 12 mois après l' arrêt et normalisation des images pulmonaires

CAT devant une altération des fonctions hépatiques
American Thorax society

