

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE
PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple Un but Une Foi

N°.....

THEME

Hépatites médicamenteuses dans les services de médecine du CHU Gabriel Touré et du CHU du Point G

THESE

Présentée et soutenue publiquement le ____/____2008 devant la
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par

Monsieur Mamadou dit Kere Sanghata
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)

Jury

Président :	Professeur Hamar A TRAORE
Membre :	Docteur Kaya Assétou SOUKHO
Codirecteur de Thèse :	Docteur Anselme KONATE
Directeur de Thèse :	Professeur Moussa Youssoufa Maiga

1. INTRODUCTION :

Les hépatites médicamenteuses sont de plus en plus rencontrées avec le développement de la pharmacologie et de la pharmacovigilance. Le diagnostic peut paraître cependant difficile en l'absence de moyens permettant d'éliminer une autre cause ou lorsque la prise du médicament responsable est méconnue.

A l'heure actuelle plus de 1100 dénominations communes internationales (DCI) et de nombreuses plantes médicinales sont impliquées dans la survenue de lésions hépatiques. (1)

Cette pathologie médicamenteuse est de plus en plus croissante et serait à l'origine de nombreux décès et de retrait de beaucoup de médicaments du marché de l'industrie pharmaceutique. La fréquence des maladies hépatiques médicamenteuses peut en parti trouver son explication en milieu occidental dans l'augmentation de l'espérance de vie car les personnes d'âge supérieur à 60 ans consomment fréquemment des médicaments. (2)

Toutes les classes thérapeutiques peuvent être concernées. (3)

Le tableau clinique n'est pas spécifique rendant ainsi les hépatites médicamenteuses un diagnostic d'élimination. (4)

Par ailleurs les médicaments peuvent être responsables de toute la pathologie hépatique car toutes les cellules hépatiques (hépatocytes, cholangiocytes, cellules endothéliales, cellule d'Ito) peuvent être affectées. (2)

L'avènement de l'infection à VIH a contribué à la production de substances antirétrovirales (ARV) hépatotoxiques. Le risque sur ce terrain est la méconnaissance d'une co-infection par le virus l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB). (5)

Les médicaments anti-tuberculeux largement prescrits dans notre contexte sont pourvoyeurs d'hépatotoxicité et doivent donc être surveillés. (6)

Les médicaments anti-opportunistes peuvent aussi induire une hépatite.

Au Mali ces différentes substances sont largement utilisées. Aucune étude n'a cependant été portée sur les hépatites médicamenteuses.

Nous nous étions proposés ainsi d'entreprendre une étude sur cette pathologie et nos objectifs étaient :

Objectif général :

- Etudier les hépatites médicamenteuses dans les services d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré et de médecine interne du CHU Point G.

Objectifs spécifiques :

- Décrire le tableau clinique des hépatites médicamenteuses.
- Déterminer les médicaments incriminés.
- Apprécier l'évolution des hépatites médicamenteuses.

2. GENERALITES

2.1. Introduction

Les hépatopathies médicamenteuses sont des lésions hépatiques induites par médicaments hépatotoxiques. Les plus fréquentes de ces lésions sont les hépatites.

La liste des médicaments responsables s'allonge considérablement avec le développement de l'industrie pharmaceutique. L'aphorisme de CLAUDE BERNARD « Tous les médicaments sont en définitive des poisons, ils n'en diffèrent que par l'intensité moins grande de leur action » reste encore vrai. Aucun médicament ne peut être formellement exclu de cette liste.

2.2. Epidémiologie

L'épidémiologie de l'hépatotoxicité médicamenteuse reste peu documentée malgré la création de départements de pharmacovigilance dans la plupart des pays depuis plus d'une vingtaine d'année. Un certain nombre de raisons expliquent ce déficit :

- Le diagnostic d'hépatotoxicité médicamenteuse reste difficile.
- Peu d'études épidémiologiques portent sur ce sujet. La plupart des données disponibles proviennent des notifications spontanées à partir de cas individuels observés et rapportés aux agences de pharmacovigilance. Ainsi beaucoup de cas restent ignorés.

Il n'existe que peu d'études évaluant la prévalence relative de l'hépatotoxicité des médicaments comparée aux autres causes d'hépatopathie. Une étude faite à l'hôpital de Beaujon à Paris rapporte que sur une population adulte admise pour une hépatite aiguë, 10% avaient une cause médicamenteuse. La prévalence de l'hépatotoxicité médicamenteuse dépassait 40% chez les patients de plus de 50 ans. Une autre étude française sur les hépatites

médicamenteuses a révélé que 63% étaient observés chez les femmes.

La pharmacovigilance danoise a rapporté que les hépatites médicamenteuses représentaient 6% de tous les effets secondaires médicamenteux enregistrés. On estime que les médicaments sont responsables de 15 à 20% des hépatites fulminantes ou sub fulminantes des pays occidentaux.

- La troisième difficulté est la très grande variabilité de la prévalence de l'hépatotoxicité des médicaments d'une molécule à l'autre.

Les médicaments ayant une forte prévalence de toxicité (> 1%) sont rapidement éliminés avant la mise sur le marché. La fréquence maximale des effets secondaires hépatotoxiques des médicaments commercialisés est aux alentours de 1%, les principaux exemples étant l'isoniazide, la chlorpromazine et le tacrine. Cependant pour la majorité des médicaments le risque d'hépatotoxicité est très rare et compris entre 1/10000 et 1/100000 expliquant probablement la méconnaissance de la toxicité par les essais cliniques ne portant que sur un nombre réduit de patients (1000 à 4000), avant la mise sur le marché. On estime que le nombre de molécule susceptible d'être toxique pour le foie dépasse actuellement 1100.

2.3. Mécanisme :

La toxicité est le plus souvent due à la transformation du médicament en métabolite réactif toxique principalement par le cytochrome P450 et ses isoenzymes. Ces métabolites réactifs sont transformés en métabolites aréactifs par différents systèmes de protection en particulier la conjugaison au glutathion et les époxydes. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon

covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. Mais cette toxicité est liée à une susceptibilité individuelle constitutionnelle appelée idiosyncrasie :

a. *Les hépatites toxiques* : le métabolite réactif se fixe sur les macromolécules de l'hépatocyte et les détruit. On distingue 2 types :

- Les hépatites liées à un surdosage : Dans ce cas l'hépatite est prévisible et a une évolution souvent fatale, par exemple l'intoxication au paracétamol.
- Les hépatites toxiques idiosyncrasiques : survenant à dose thérapeutique, l'hépatite n'est pas prévisible et ne touche qu'une proportion de sujets traités : 1/100 à 1/100000.

b. Les hépatites immunoallergiques : la réaction est dirigée contre un néo-antigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur les constituants de l'hépatocyte présent sur la membrane plasmique. Parfois la survenue de phénomènes auto immunitaires conduit à la formation d'auto anticorps sériques. L'hépatotoxicité peut être favorisée par différents facteurs :

- Le jeûne ou la dénutrition qui diminue les capacités de détoxification par baisse du glutathion.
- L'induction enzymatique qui peut augmenter la transformation de notre médicament en métabolite réactif par exemple rifampicine et isoniazide ou alcoolisme chronique et paracétamol.
- Les facteurs génétiques : une faible capacité d'acétylation, la déficience en P450 2D6, une déficience dans le mécanisme de détoxification en métabolites réactifs, certains phénotypes HLA (HLA11, HLA8, HLA DR6, HLA DRB1 1501).

La survenue de lésions chroniques s'observe :

- o Quand les lésions hépatiques se développent.

- Quand l'agent responsable est méconnu dans une atteinte hépatique et son administration poursuivie.
- Quand l'agent responsable interrompu est réadministré avant la guérison complète.
- Quand le processus responsable de l'atteinte hépatique persiste malgré l'arrêt de l'agent responsable.

2.4. Les critères diagnostiques d'une hépatopathie médicamenteuse :

3.4.1. Critères chronologiques :

- Le premier critère est l'intervalle entre le début du traitement suspecté et le début de l'atteinte hépatique. Cela varie beaucoup. Le délai est considéré comme suggestif lorsqu'il est compris entre 1 semaine et 3 mois. Une durée plus courte, de 1 à 2 jours par exemple, peut être observée chez des patients qui ont été préalablement exposés à l'agent impliqué et qui ont été ainsi sensibilisés. Un délai compris entre 3 mois et 1 an reste compatible, mais moins évocateur. Un délai supérieur à 1 an est rare et rend le rôle du médicament peu probable pour les cas d'hépatite aiguë, à moins d'avoir d'autres arguments très solides.
- Le second critère est la disparition des anomalies hépatiques après arrêt du traitement. Ce critère est très suggestif lorsque les signes cliniques disparaissent en quelques jours et quand les transaminases diminuent de plus de 50% en 1 semaine. Habituellement, une guérison complète est obtenue en quelques semaines.
- Le troisième critère est la rechute des anomalies hépatiques après une ré administration accidentelle du médicament causal. Cela constitue un excellent critère diagnostique. Cependant, cette

réexposition ne doit pas être réalisée volontairement ou par le médecin car elle peut être extrêmement dangereuse et pose un problème médico-légal, surtout pour les hépatites immunoallergiques. En effet, la réadministration d'un simple comprimé peut parfois occasionner une hépatite fulminante mortelle.

2.4.2. Critères cliniques :

2.4.2.1. Critères d'élimination et critères négatifs :

- Antécédents de maladies hépatiques ou biliaires
- Alcoolisme chronique
- Hépatite virale : VHA, VHB, VHC, VHD, CMV virus d'Eptein-Barr, virus herpétique, VHG (?), virus TT (?)
- Obstruction biliaire (échographie, etc)
- Hépatite ou cholangite auto-immune
- Ischémie hépatique
- Maladie de Wilson
- Infection bactérienne (listéria, campylobacter, salmonella)

2.4.2.2. Critères positifs :

- Age supérieur à 50 ans
- Ingestion de nombreux médicaments
- Ingestion d'un agent hépatotoxique connu
- Auto anticorps spécifiques : anticorps anti-M6, anti-LKM2, anti-CYP 1A2n anti-CYP 2 E 1
- Dosage de médicament dans le sang : paracétamol, vitamine A
- Biopsie hépatique : dépôt de médicament (vitamine A), stéatose micro vésiculaire, infiltration éosinophile, nécrose centrolobulaire.

2.4.2.3. Principales difficultés diagnostiques

- Manifestations cliniques sans spécificité (syndrome analogue à une hépatite virale, par exemple)

- Hépatites fulminantes
- Maladies donnant lieu à la prescription pouvant elle même entraîner des anomalies hépatiques (infections)
- Prise simultanée de plusieurs médicaments hépatotoxiques
- Nouveaux médicaments
- Produits réputés inoffensifs (phytothérapie)
- Prescriptions médicamenteuses difficiles à analyser
- Information cachée (psychotropes)
- Information oubliée (personnes âgées)
- Automédication

2.4.2.4. Biopsie hépatique

La biopsie hépatique n'est pas nécessaire dans la plupart des cas. Elle est cependant indiquée dans les situations suivantes :

- Pour éliminer d'autres causes qu'une cause médicamenteuse ;
- Pour montrer des lésions évocatrices d'une cause médicamenteuse quand cela est connu ;
- Pour définir les lésions lorsqu'il s'agit de médicaments dont on ne connaissait pas jusqu'à preuve du contraire l'hépatotoxicité.

2.5. Tableaux cliniques :

2.5.1. Hépatites aiguës : les plus fréquentes

2.5.1.1. Cholestases pure :

a. Clinique : ictère, prurit, selles décolorées et urines foncées peuvent se voir. L'ictère et le prurit ne sont pas constants.

b. Biologie :

Phosphatases alcalines (PHA) augmentées

Gammaglutamyltransférase (GGT) augmentée

Bilirubine conjuguée augmentée

Acide biliaire augmentée

c. Evolution : généralement elle est favorable en quelques semaines sans séquelles.

d. Principaux médicaments incriminés : (Tableau I)

2.5.1.2. Hépatites cholestatiques :

a. Clinique : ictère discret, prurit intense, parfois formes pseudo lithiasiques peuvent se voir.

b. Biologie :

transaminases normales ou peu élevées,
phosphatases alcalines augmentées.

c. Evolution : favorable.

d. Principaux médicaments incriminés : (Tableau I)

2.5.1.3. Hépatites mixtes :

Dans ce cas, l'ALAT et les PHA sont toutes deux augmentées avec un rapport R compris entre 2 et 5. Les manifestations cliniques et biologiques associent celles observées au cours des hépatites cytolytiques et cholestatiques. Les médicaments incriminés sont dans le tableau I.

Tableau I : Principaux médicaments responsables d'hépatite cholestatique et/ou mixte

Cholestase pure
Contraceptifs oraux : oestrogènes +troléandomycine stéroïdes anabolisants
Hépatite cholestatique et/ou mixte
Anticancéreux et immunosuppresseurs Amsacrine, aminoglutéthimide, azathioprine, BCG thérapie, busulfan, chloramblcil, chlorozotocine, ciclosporine, cisplatine,citarabine, étoposide, fluorouracile, hydroxycarbamide, interleukine 2, mercaptopurine, mitomycine, tamoxifène, thioquanine
Médicaments cardiovasculaires Acénocoumarol, aprindine, amiodarone, benziodarone, captopril, dihydralazine, diltiazem, dizopyramide, énalapril, flécaine, methyldopa, mexilétine, nifédipine, papavérine, phénindione, procainamide, propafénone, quinidine, ticlopidine, vérapamil
Médicaments utilisés en gastroenterologie Cimétidine, mésalazine, pénicillamine, ranitidine, sulfasalazine
Médicaments utilisés dans les maladies endocriniennes métaboliques et nutritionnelles atorvastatine, carbimazole, carbutamide, clofibrate, fénofibrate, fluvastatine, glibenclamide, pravastatine, tamoxifène, troglitazone
Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires Albendazole, association amoxicilline-acide clavulanique, céfalexine, céphalosporine, ciprofloxacine, chloramphénicol, clarithromycine, cloxacilline, cotrimoxazole, dapson, didanosine, érythromycine et ses dérivés, éthambutol, griséofulvine, josamycine,kétoconazole, métronidazole, minocycline, nitrofurantoine, norfloxacine, ofloxacine, oxacilline, pénicilline, rifampicine, roxithromycine, stavudine, sulfamides, ritonavir, tétracycline, thiabendazole, troléandomycine, zidovudine
Médicaments utilisés en neuropsychiatrie Acide valproïque, amitriptyline, carbamazépine, chlordiazépoxyde, clomipramine, chlorpromazine et autres phénothiazines, désipramine, diazépam, dosulépine, halopéridol, iproniazide, imipramine, iprindole, lamotrigine, miansérinephénobarbital, phénytoine, tianeptine, trazodone, triazolam, zimélidine
Médicaments utilisés dans les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques Acide tiaprofénique, allopurinol, baclofène, buprénorphine, dextropropoxyfène, diclofénac, diflunisalibuprofène, indométacine, kétoprofène, naproxène, nimésulide, pénicillamine, phénylbutazone, piroxicam, probénécide, sels d'or, sulindac, sulfasalazine
Médicaments utilisés en dermatologie Etrétinate, isotrétinoïne, minoxidil, oxatomide

2.5.1.4. Formes cytolytiques :

Souvent plus sévères

- Elles sont indépendantes de la dose et de la durée du traitement.
- elles peuvent survenir 10 à 20 jours après arrêt du médicament.

a. Clinique : asthénie, anorexie, vomissements, douleurs abdominales puis ictère et parfois gros foie sensible sont retrouvés

b. Biologie :

Augmentation de la bilirubine surtout conjuguée,

Augmentation des transaminases 6 à 15N.

c. Evolution : globalement plus mauvaise, mortalité 10 à 20% surtout s'il y a réintroduction accidentelle du produit.

d. Principaux médicaments incriminés (tableau II)

Tableau II : Principaux médicaments responsables d'hépatite cytolytique

<p>Anesthésiques Chloroforme, desflurane, enflurane, fluroxène, halothane, isoflurane, méthoxyflurane, sévoflurane, thiopental, trichloréthylène</p>
<p>Anticancéreux Aminoglutéthimide, carmustine, chlorambucil, cisplatine, cytarabine, doxorubicine, daunorubicine, cyprotérone, cyclophosphamide, dacarbazine, étoposide, flutamide, floxuridine, gématatine, hydroxycarbamide, interféron, interleukine 2, L-asparaginase, mercaptopurine, mitomycine, mitoxantrone, moxisylyte, nilutamide, pentostatine, plicamycine, procarbazine, raltitrexed, streptozocine, thioguanine, vincristine</p>
<p>Médicaments cardiovasculaires Acébutolol, acénocoumarol, acide tiénilique, amiodarone, aprindine, benzarone, bépridil, captopril, cibenzoline, dihydralazine, diltiazem, disopyramide, flécaine, flécainide, hydralazine, labétalol, lisinopril, méthyldopa, mexilétine, nifédipine, papavérine, perhexiline, procainamide, pyricarbonate, propafénone, quinidine, suloctidil, streptokinase, ticlopidine, vérapamil</p>
<p>Médicaments utilisés en gastroentérologie Chélidione, cimétidine, dantrone, DCI, disulfirame, mésalazine, ranitidine, sulfasalazine, tiliquinole-tilbroquinol,</p>
<p>Médicaments utilisés dans les maladies nutritionnelles, métaboliques et endocriniennes Acarbose, atorastatine, bésafibrate, carbimazole, carbutamide, ciprofibrate, clofibrate, ténofibrate, fluvastatine, gemfibrazil, germandrée, petit-chêne, glibenclamide, glipizide, pravastatine, simvastatine, troglitazone</p>
<p>Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires Albendazole amodiaquine, céfalexine, ciprofloxacine, clarithromycine, cloxacilline, cotrimoxazole, dapsonne, didanosine, érythromycine et ses dérivées, fluconazole, isoniazide, kétoconazole, lévamisole, mébendazole, minocycline, névirapine, indinavir, norfloxacine, nitrofurantoïne, ofloxacine, pentamidine, phénazopyridine, pyrazinamide, ritonavir, roxithromycine, saquinavir, stavudine, sulfamides, terbinafine, thiabendazole, zalcitabine, zidovudine</p>
<p>Médicaments utilisés en neuropsychiatrie Acide valproïque, amitriptyline, Atrium, carbamazépine, clomipramine, clotiazépam, désipramine, diazépam, dosulépine, fipéride, fluvoxamine, halopéridol, iproniazide, imipramine, médifoxamine, iprindole, lamotrigine, miansérine, nomifensine, paroxétine, phénelzine, phéniprazine, phénobarbital, phénytoïne, riluzole, sertraline, tacrine, tolcapone, trazodone, viloxazine, vigabatrine, zimélidine</p>
<p>Médicaments utilisés dans les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques Acide méfénamique, acide tiaprofénique, allopurinol, aspirine, baclofène, buprénorphine, dandrolène dextropropoxyfène, diclofénac, fenbufène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, léflunomide, méloxicam, naproxène, nimésulide, paracétamol, pirofène, pyritinol, sudoxicam, pénicillamine, phénylbutazone, piroxicam, probénécide, sels d'or, sulindac, ténoxycam, zoaxaolamine</p>
<p>Médicaments utilisés en dermatologie Etrétinate, méthoxalène, vitamine A</p>
<p>Divers Cocaïne, ecstasy (amphétamines), thiophène</p>

❖ Hépatites fulminantes :

Elles sont fréquentes, surtout si on poursuit le traitement malgré une augmentation des transaminases ou s'il y a réintroduction accidentelle (souvent par le malade lui même).

Médicaments en cause : Halothane surtout, Méthyldopa, Clométacine, Maléate de Perhexiline, Acide tiénilique etc...

2.5.2. Hépatopathies chroniques :

2.5.2.1. Hépatite chronique active (HCA) : 3% des HCA

a. clinique : asthénie, anorexie, amaigrissement, arthralgies. Les signes hépatiques sont : ictère, gros foie, angiomes stellaires ascite.

b. biologie :

- augmentation modérée des transaminases,
- hypergammaglobulinémie,
- ± hyperbilirubinémie,
- ± troubles de la crase sanguine,
- Auto anticorps : anti DNA, anti muscles lisses, anti réticulum endoplasmique.

c. Principaux médicaments incriminés : Méthyldopa, Acide acétylsalicylique, Paracétamol, Isoniazide, Chlorpromazine, Amiodarone etc...

2.5.2.2. Hépatites pseudo alcooliques :

- Fibrose, Stéatose, Nécrose hépatocytaire et corps de Mallory
- Principaux médicaments incriminés : Maléate de Perhexiline, Amiodarone etc...

2.5.2.3. Cholestases prolongées : rares

- Succède à l'hépatite cholestatique aiguë
- Souvent anictérique
- Principaux médicaments incriminés : Macrolides, Dérivés tricyclique, phénothiazides etc.

2.5.2.4. Cirrhoses :

Ici les Principaux médicaments incriminés sont identiques à celles de l'HCA.

2.5.2.5. Syndrome de BUDD-CHIARI :

- a. Forme aigu : douleurs abdominales, distension abdominale, gros foie douloureux, ascite, Mortalité 8 cas/10
- b. Forme chronique : c'est un tableau de cirrhose avec ascite
- c. examens complémentaires : Echographie, Angioscanner
- d. Traitement : médical (héparine), chirurgical.

2.5.2.6. Maladie veino-occlusive : il peut s'agir d'une thrombophlébite des veines centrolobulaires ;

2.5.2.7. Péliose :

- Gros foie avec ou sans hypertension portale (htp)
- Risque d'hémopéritoine
- Foie purpurique en laparoscopie

2.5.2.8. Adénomes:

2.5.2.9. Tumeurs malignes :

- Carcinome hépatocellulaire
- Cholangiocarcinome
- Angiosarcome

2.5.2.10. Cholangite sclérosante :

2.5.2.11. Lithiase biliaire cholestérolique :

2.6. Traitement et prévention :

Le traitement consiste en l'arrêt immédiat et définitif du médicament responsable. L'efficacité des glucocorticoïdes dans les formes

immunoallergiques n'a pas été démontrée jusqu'ici. Dans les formes fulminantes, une transplantation hépatique peut sauver le malade.

Une meilleure prévention des hépatites médicamenteuses doit impliquer les médecins traitants, l'industrie pharmaceutique et les organismes d'état.

Au niveau du médecin traitant, la prévention devrait passer en premier lieu par une indication plus réfléchie des médicaments. Dans nombre de cas d'hépatites médicamenteuses, force est de constater qu'il n'y avait aucune indication déterminante. Chaque fois que possible, le praticien devrait préférer les analogues non hépatotoxiques ; s'il doit utiliser un médicament réputé hépatotoxique, une surveillance régulière du malade est justifiée.

Au niveau de l'industrie pharmaceutique et des organismes d'état, des efforts renouvelés sont nécessaires pour essayer de détecter plus tôt les molécules capables d'entraîner une hépatite. Les études toxicologiques actuelles, sur animal entier ou hépatocytes isolés en culture, repèrent correctement les médicaments entraînant des hépatites toxiques mais laissent passer les médicaments responsables des hépatites immunoallergiques. Des études plus fines (activation métabolique, formation de conjugués avec le glutathion et peut être recherche d'auto anticorps) devraient être testées.

Le mécanisme de l'hépatotoxicité devrait être patiemment recherché pour tous les médicaments fréquemment hépatotoxiques. Ces études peuvent permettre, en effet, de proposer diverses recommandations d'emploi (cas de l'isoniazide), de développer des antidotes (prévention par la N-acétylcystéine de l'hépatite après doses massives de paracétamol) et de trouver des analogues structuraux moins hépatotoxiques.

Le fichier hépatotox

([http ://www.meditis.net/groupes/afef/accueil/accueil.asp-rubrique espace professionnel](http://www.meditis.net/groupes/afef/accueil/accueil.asp-rubrique-espace-professionnel)) peut être consulté en cas de suspicion d'une hépatite médicamenteuse.

3. METHODOLOGIE

3.1. Type, lieu et durée de l'étude :

Notre étude était longitudinale et s'était déroulée dans les services d'Hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré, de Médecine Interne du CHU du Point G de janvier à décembre 2006.

3.2. Patients :

Notre travail avait porté sur tous les patients hospitalisés ou ayant été consulté dans ces services pour hépatite médicamenteuse.

3.2.1 Critères d'inclusion : Les critères d'inclusion ont été

- Cytolyse hépatique (ALAT > 1,5N) après une prise médicamenteuse.
- Absence d'une autre cause de cytolysé hépatique.
- Régression de la cytolysé après arrêt du médicament incriminé.

3.2.2 Critères de non inclusion :

- Présence d'une cause d'atteinte hépatique
- Une autre cause d'hépatopathie non éliminée.

3.3. Méthodes :

3.3.1 Examen clinique :

3.3.1.1. Interrogatoire : a permis de rechercher :

- La notion de prise médicamenteuse en précisant si possible le médicament et la durée de l'exposition ;
- Le délai d'apparition des symptômes et leurs caractères ;
- Les antécédents.

3.3.1.2. Examen physique : a permis de rechercher :

- Un ictère ;
- Des lésions de grattage ;
- Un gros foie et ses caractères ;

- Une pathologie d'autres organes par un examen général systématique.

3.3.2 Examens Paracliniques

3.3.2.1. Examens biologiques : ont comporté

- Un hémogramme à la recherche d'une anémie et d'une hyperéosinophilie ;
- Le dosage de l'activité des aminotransférases à la recherche d'une cytolysé hépatique ;
- Le dosage des phosphatases alcalines et/ou la gammaglutamyl-transpeptidase (GGT) à la recherche d'une cholestase ;
- Le dosage du taux de bilirubine totale et/ou conjuguée ;
- L'antigène HBs et les anticorps anti VHC pour éliminer une cause virale ;
- Le dosage du taux de prothrombine (TP) pour évaluer la fonction hépatique.

3.3.2.2. Echographie abdominale : pour apprécier la structure du foie et éventuellement éliminer une cholestase extra hépatique.

3.3.3. Surveillance : un suivi régulier a été effectué chez tous les patients et a été :

- Clinique pour apprécier l'évolution des signes fonctionnels ;
- Biologique avec :
 - o Le dosage de l'activité des aminotransférases toutes les deux semaines ;
 - o Le dosage du taux de prothrombine (TP) si ce TP était bas au début.

3.4. Support :

- Les données ont été collectées sur fiche d'enquête et analysées sur logiciel Epi-info (version 6.0)

4. RESULTATS

Au cours de notre étude, 27 cas d'hépatite aigue médicamenteuse ont été colligés

4.1 Données Sociodémographiques

4.1.1. Age

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranches d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
16-25	3	11,1
26-35	12	44,4
36-45	8	29,6
>45	4	14,9
Total	27	100

L'âge moyen est de $36,7 \pm 11,9$ ans avec des extrêmes de 16 et 75 ans.

4.1.2. Sexe

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	9	33,3
Féminin	18	66,7
Total	27	100

Le sex ratio est de 0,5 en faveur des femmes.

4.1.3. Profession

Tableau III : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagère	10	37
Commerçant	6	22,2
Fonctionnaire	5	18,5
Elève/Étudiant	4	14,9
Cultivateur	1	3,7
Restauratrice	1	3,7
Total	27	100

Les ménagères étaient beaucoup plus représentées

4.2. Antécédents

Tableau IV : Répartition des patients selon les antécédents.

Antécédents	Effectif	Pourcentage (%)
Ictère	3	11.1
Ethylisme	1	3.7
Transfusion de sang	6	22.2
Prise régulière de médicament	22	81.5

Une prise régulière de médicament était retrouvée chez 81,5% de nos patients.

4.3. Motif de consultation

Tableau V : Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif de consultation	Effectif	Pourcentage (%)
Transaminase élevée	10	37
Ictère	11	40.8
Ictère+AEG	3	11,1
Trouble de la conscience	1	3,7
Diarrhée	1	3,7
Nausées+asthénie+douleur abdominale	1	3,7
Total	27	100

L'ictère et l'élévation des transaminases étaient les plus fréquents motifs de consultation avec respectivement 40,8% et 37%

4.4. Signes fonctionnels et généraux

Tableau VI : Répartition des patients selon les signes fonctionnels et généraux

Signes fonctionnels et généraux	Effectif	Pourcentage (%)
Fièvre	19	70,4
Arthralgie	17	62,9
Prurit	10	37
Nausées	8	29,6
Douleur abdominale	6	22,2
Vomissement	6	22,2
Diarrhée	6	22,2
Constipation	5	18,5

La fièvre et arthralgie étaient les signes fonctionnels les plus retrouvés.

4.5. Signes à l'examen physique

Tableau VII : Répartition des patients selon les signes à l'examen physique

Signes à l'examen physique	Effectif	Pourcentage (%)
Ictère	21	77.8
Présence de lésion de grattage	6	22,2
Hépatomégalie	5	18,5

L'ictère était le signe physique fréquemment constaté chez 77,8% de nos malades. Dans 12 cas (57,1%) l'installation de l'ictère était progressive alors que dans 9 cas (42,9%) l'installation était brutale.

4.6. Evaluation biologique hépatique (ALAT, Bilirubinémie totale, PHA et TP)

Tableau VIII: Répartition des patients selon la biologie hépatique

Biologie hépatique		Effectif	Pourcentage (%)
ALAT	1,5 N – 3 N soit 60 à 120 UI/l	7	25,9
	> 3 N soit 120 UI/l	20	74,1
Bilirubinémie totale	5-17 µmol/l	6	22,2
	> 17 µmol/l	21	77,8
PHA	40-130 UI/l	4	14,8
	> 130 UI/l	23	85,2
GGT	7-40 UI/l	3	11,1
	> 40 UI/l	24	88,9
TP	< 70 %	6	22,2
	70-100 %	21	77,8

74,1% des patients avaient une cytololyse supérieure à 3N

4.7. Médicaments ou associations incriminés

Tableau IX : Répartition des patients selon les médicaments incriminés

Médicaments ou associations incriminés	Effectif	Pourcentage (%)
Lamivudine+Stavudine et Efavirenz	2	7,4
Artésunate	1	3,7
Diclofenac	1	3,7
Ceftriaxone	1	3,7
RHZE	2	7,4
Indométacine	1	3,7
Paracétamol	3	11,1
Méthyl dopa	1	3,7
Chlorpromazine	1	3,7
Chloramphénicol	1	3,7
Triomune *	13	48,1
Total	27	100

(Lamivudine+Stavudine+Nevirapine) la triomune était le médicament le plus incriminé

4.8. Aspects échographiques

Tableau X : Répartition des patients selon les aspects échographiques

Résultats échographiques	Effectif	Pourcentage (%)
Normal	24	88.9
Hépatomégalie homogène non spécifique	2	7,4
Stéatose hépatique modérée	1	3,7
Total	27	100

L'échographie abdominale était normale chez 88,9% de nos malades

4.9. Intensité de la biologie hépatique et médicaments incriminés

Tableau XI :

Bilan hépatique Médicament	ALAT		PHA		TP		
	1,5N - 3N	> 3N	40- 130UI/l	> 130UI/l	< 44	44- 54	> 54
Lamivudine+Stav udine+Nevirapine (Triomune)	4	9	5	8	3	2	8
Lamivudine+Stav udine et Efavirenz		2		2			2
RHZE	1	1		2			2
Paracétamol	1	2		3			3
Ceftriaxone		1		1			1
Chlorpromazine		1		1	1		
Artésunate		1					
Indométacine		1		1			1
Diclofenac denk		1		1			1
Chloramphénicol		1		1		1	
Methyl Dopa		1		1			1

4.10. Formes d'hépatite aiguë médicamenteuse

Tableau XII: Répartition des patients selon les formes d'hépatite

Différentes formes	Effectif	Pourcentage (%)
Atteinte cytolytique	4	14,8
Atteinte cholestatique	20	74,1
Atteinte mixte	3	11,1
Total	27	100

La forme cholestatique était le plus souvent observée

4.11. Evolution

Tableau XIII : Répartition des patients selon l'évolution

Evolution	Effectif	Pourcentage (%)
Favorable	20	74,1
Décédé	7	25,9
Total	27	100

L'évolution était favorable chez 74,1% des patients

4.12. Causes de décès

Tableau XIV : Répartition des patients selon les causes de décès

Causes de décès	Effectif	Pourcentage (%)
Insuffisance hépatocellulaire	6	85,7
Œdème de Quincke associé à une hépatite	1	14,3
Total	7	100

L'IHC a été observée chez 85,7% des patients décédés.

Lors des décès, le médicament le plus incriminé était la triomune.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Au cours de cette étude, 27 cas d'hépatite médicamenteuse ont été colligés. Cet échantillon sous estime la fréquence réelle des hépatites médicamenteuses à Bamako. En effet l'étude s'était déroulée dans un cadre limité à deux CHU de Bamako. D'autre part au cours de l'étude, beaucoup de cas n'ont pas été retenus à cause d'un doute sur la prise d'un médicament ou de l'impossibilité d'identifier le médicament. Par ailleurs certains patients n'ont pas été inclus même si une prise médicamenteuse était connue en l'absence d'élimination d'une autre cause d'hépatopathie.

Néanmoins tous les cas d'hépatite médicamenteuse ont été retenus sur la base d'un recrutement rigoureux tenant compte des critères d'imputabilité notamment l'absence de toute autre cause d'atteinte hépatique.

Au terme de cette étude, 27 patients ont répondu à nos critères d'inclusion. Lemoine et al ont trouvé 59 cas sur 3 ans [8], Ponge et al ont trouvé 5 cas sur 6 mois [10] et une étude faite en Corée par Seo et al a rapporté 48 cas sur 6 ans [7]. Dans notre contexte, à coté de l'accroissement des produits pharmaceutiques, l'automédication intempestive peut être un facteur influençant la fréquence de cette pathologie.

L'âge moyen était de $36,7 \pm 11,9$ ans avec des extrêmes de 16 ans et 75 ans. Ponge et al avaient rapporté un âge moyen comparable à la nôtre avec $36,06 \pm 6,08$ ans [10]. Pour Lemoine et al l'âge moyen était de 46,7ans pour les hommes et de 54,9 ans pour les femmes [8]. La jeunesse de notre échantillon peut s'expliquer par l'âge jeune de la population générale et peut être par un accès plus facile de cette tranche d'âge aux toxiques.

Le sex ratio était de 0,5 en faveur des femmes et les ménagères étaient les plus représentées. Le sex ratio a été de 0,68 en faveur des femmes pour Lemoine et al [8] et de 4 en faveur des hommes pour Ponge et al [10].

Dans notre étude, une prise régulière de médicament a été observée chez 81,5% des patients. L'augmentation de l'espérance de vie et la nécessité de soins multiples donc de prise fréquente de médicaments pour les personnes âgées sont considérées comme des facteurs risque [2,3].

Une plus grande fréquence de l'ictère (77,8%) des cas a été observée. Pour Mallat ce signe est fréquent mais non constant [13]. SEO et al avaient constaté un ictère chez 35% des patients [7].

La fièvre et les arthralgies étaient retrouvées dans respectivement 70,4% et 62,9% des cas. Ces constatations confirment l'absence de signes spécifiques à une hépatite médicamenteuse qui doit rester un diagnostic d'élimination.

Dans notre étude, 74,1% des patients avaient une cytolysse importante supérieure à 3N. Une cholestase était observée chez 85,2% des patients. Mais si on se réfère sur le rapport ALAT sur PAL, l'hépatite était cholestatique dans 74,1% des cas, cytolytique dans 14,8% des cas et mixte dans 11,1% des cas. Pour Heluwaert et al l'hépatite était cholestatique dans 70% des cas [18]. Elle était cytolytique et mixte dans respectivement 60% et 40% des cas selon Ponge et al [10]. Treille et al avaient constaté une hépatite cytolytique dans 41,4% des cas, cholestatique dans 27,6% des cas et mixte dans 31,03% des cas [9]. Cette variabilité est liée aux différents médicaments qui peuvent entraîner différents types d'atteintes hépatiques.

Le médicament le plus incriminé était la Triomune (lamivudine+stavudine+névirapine). En fait la plupart des médicaments

peuvent avoir une toxicité hépatique [3,14]. Pour certains auteurs les traitements hormonaux, les antidépresseurs, les toxiques industriels seraient plus fréquents [12]. L'aphorisme de CLAUDE BERNARD « Tous les médicaments sont en définitive des poisons, ils n'en diffèrent que par l'intensité moins grande de leur action » reste une vérité intangible. Dans notre contexte la fréquence de l'association lamivudine+stavudine+névirapine est liée au fait qu'elle est utilisée comme traitement de base du VIH sida conformément à la politique nationale.

La mortalité a été de 25,9 % et le plus souvent chez les malades sous Triomune et le décès survenait par IHC. Lemoine et al avaient trouvé une mortalité de 5,1% [8]. Pour Pastor et al la mortalité a été de 6,02 % [19] et dans une autre étude, elle a été de 14% [20]. D'autres auteurs ont rapporté une mortalité importante au cours de la consommation d'AINS et de Méthylidopa.

La grande mortalité par la Triomune peut être expliquée par le terrain déjà fragilisé de l'immunodépression favorisant l'éclosion d'infections opportunistes.

CONCLUSION

Les atteintes hépatiques médicamenteuses sont en perpétuelle évolution et constituent un difficile problème pour les cliniciens, les autorités sanitaires et les laboratoires pharmaceutiques. Le développement de pharmacologie, l'avènement de la tuberculose, du VIH (qui se propage démesurément) avec comme traitement de base (la Triomune) dicté par la politique nationale, les pathologies de vieillesse avec leur multiple thérapies sont entre autres quelques étiologies favorisant la survenue des hépatites médicamenteuses.

Les hépatites aiguës, qu'elles soient cytolytiques ou cholestatiques, sont très largement prédominantes, représentant au moins 89% des atteintes hépatiques médicamenteuses. L'imprécision de l'anamnèse, l'absence de signes et de test diagnostique spécifiques rendent difficile le diagnostic des hépatites médicamenteuses qui repose sur l'exclusion des autres causes d'hépatopathies.

Fréquente dans la pratique médicale, les hépatites médicamenteuses peuvent avoir des conséquences graves surtout si :

- Le médicament incriminé est inconnu
- La prise du médicament incriminé est poursuivie ou ignorée

Il est important d'éviter la réadministration, non seulement du médicament en cause, mais également des autres molécules ayant le même profil biochimique.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude nous recommandons :

- Une attention particulière lors de la prescription d'un médicament hépatotoxique.
- Le dosage régulier des transaminases au cours des traitements par des médicaments potentiellement hépatotoxiques.
- La déclaration systématique des cas d'atteintes hépatiques médicamenteuses aux centres de pharmacovigilance.
- L'amélioration du plateau technique pour permettre d'éliminer rapidement d'autres causes d'atteintes hépatiques.
- L'information de la population pour consulter rapidement dans un centre de santé en cas d'apparition d'un ictère précédé d'une prise médicamenteuse.
- La sensibilisation de la population pour éviter l'automédication.

REFERENCES

1. DETKOVA Z, LARREY D.
Actualité sur les hépatites médicamenteuses.
Concours médical 2002 ; 124 : 237-242.
2. LARREY D.
Maladies hépatiques médicamenteuses. Aspects
épidémiologiques, diagnostiques et cliniques.
Encyclo Med Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier
SAS, Paris tout droits réservés), Hépatologie, 7-015-M-40,
2003,10p.
3. LARREY D.
Hépatotoxicité : la liste des médicaments s'allonge.
Rev Prat 2002 ; 16 : 773-777.
4. LARREY D.
Hépatites médicamenteuses : aspects épidémiologiques, cliniques,
diagnostiques et physiopathologiques.
Rev Méd Int 1995 ; 16 : 752-758.
5. PIALOUX G, BONNARD P, ROENBAUM W.
Toxicité hépatique des anti rétro viraux.
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 155-158.
6. DURAND F, BERNUAU J, PESSAYRE D.
Hépatotoxicité des médicaments antituberculeux : implications
pratiques pour la surveillance.
Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 117-120.
7. SEO JC, JEON WJ, PARK SS, KIM SH, LEE KM, CHAE HB,
PARK SM, YOUN SJ.
Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients.
Korean j hepatol 2006; 12(1): 74-81.
8. LEMOINE A, OUAZIR K, SGRO C, CLINARD F, ALLARD C,
GUILLEMINET C et al.
La fréquence des hépatites médicamenteuses est largement sous
estimée en France. Etude de population dans la Nièvre 1997-2000.
Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 :399-8320.

9. TREILLE C, LATURAZE T, AUBERT H et RACHAIL M.
Les hépatopathies médicamenteuses en milieu hospitalier : étude épidémiologique et étiologique rétrospective à propos de 29 cas.
Rev Med Int 1982 ; 3(1) :101-109.
10. PONGE T, CONTTIN S, FRUNEAU P, PONGE A.
Hépatites médicamenteuses : situation dans la pathologie iatrogène. Résultat d'une enquête prospective.
Med Chir Dig 1990 ; 19 : 105-109.
11. DANAN G.
Atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses.
Gastro enterol Clin Biol 2003; 27: 821-825.
12. FREXINOS J, BUSCAIL L.
Hépatogastro-entérologie Proctologie.
5 Paris: Masson ; 2003, 713p.
13. MALLAT A.
Hépatites médicamenteuses.
Gastroenterol Clin Biol 1995 ; 23: 906-914.
14. GEUBEL A.P.
La toxicité hépatique des médicaments.
Louv Med 2002; 121: 186- S191.
15. AUBERT F, GUITTARD P.
Essentiel médical de poche.
Paris : ELLIPSES, 1995 ; 1087p.
16. BOUREL M.
Hépatologie
Paris : ELLIPSES, 1991; 383p.
17. DAGHFOUS R, EL AIDLI S, LOUESLATI M H, SAKKA T, LAKHAL M, BEN MAMI N et al.
Hépatites médicamenteuses à la méthyldopa : à propos de 3 cas.
Tunisie médicale 1994 ; 72(1) : 47-50.

18. HELUWAERT F, DUFFOURNET V, CAPONY P, MARTIN D et ROBLIN X.
A propos d'un cas d'hépatite aigue médicamenteuse mixte après traitement par amoxicilline et lévofloxacine.
Rev Med Int 2003; 24: 841-843.
19. JEAN-PASTOR M.J, JOUGLARD J.
Bilan des accidents hépatiques médicamenteux recueillis par la pharmacovigilance française. *Thérapie* 1984; 39: 493-500.
20. Committee on Safety Medicines: CSM Update, adverse drug reactions and the liver.
Br Med J 1985 ; 291 : 46.

SOMMAIRE

	Pages
1. Introduction	1
Objectifs	3
2. Généralités	4
2.1. Introduction	4
2.2. Épidémiologie	4
2.3. Mécanisme	5
2.4. Critères diagnostique	7
2.5. Tableau Clinique	9
2.6. Traitement et prévention	15
3. Méthodologie	18
3.1. Type, lieu et durée de l'étude	18
3.2. Patients	18
3.3. Méthode	18
3.4. Supports	19
4. Résultats	20
5. Commentaires et discussion	28
6. Conclusion	30
7. Recommandation	32
8. Références	33
Annexes	

ABREVIATIONS

DCI :	Dénomination commune internationale
CHU :	Centre hospitalo-universitaire
PHA :	Phosphatase alcaline
GGT :	Gammaglutamyl transpeptidase
ALAT :	Alanine amino-transférase
HCA :	Hépatite chronique active
HTP :	Hypertension portale
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
ARV :	Antirétroviraux
VHA :	Virus de l'hépatite A
VHB :	Virus de l'hépatite B
VHC :	Virus de l'hépatite C
VHD :	Virus de l'hépatite D
CMV :	Cytomégalovirus
DNA:	Deoxyribonucleic acid
TP:	Taux de prothrombine

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SANGHATA
Prénom : Mamadou dit Kere
Titre : Hépatites médicamenteuses
Année Universitaire : 2007-2008
Ville de Soutenance : Bamako Mali
Pays d'origine : Mali
Lieu d'étude : Service de Gastro-entérologie du
CHU Gabriel Touré et de Médecine
Interne du CHU du Point G.
Lieu de dépôt : Bibliothèque FMPOS Bamako Mali

Résumé :

Le but de notre étude était d'inventorier les hépatites médicamenteuses dans les services d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré et de Médecine Interne du CHU du Point G.

Notre étude a été longitudinale de janvier à décembre 2006. Elle a porté sur des patients ayant présenté une hépatopathie après une prise médicamenteuse en l'absence de toute autre cause d'hépatopathie. Les patients ont été examinés et ont bénéficié d'examen paracliniques pour confirmer l'hépatite et éliminer une autre cause d'atteinte hépatique.

Au terme de cette étude, 27 patients ont répondu à nos critères d'inclusion dont 9 hommes et 18 femmes d'âge moyen de $36,7 \pm 11,9$ ans (extrêmes 16-75 ans). Une notion de prise régulière de médicament a été retrouvée chez 81,5% des patients. Les signes cliniques étaient dominés par la fièvre (70,4%) et les arthralgies (62,9%). L'ictère était retrouvé à l'examen physique chez 77,8% des patients. L'association lamivudine, stavudine et névirapine (Triomune*) a été la plus incriminée (48,1%). La mortalité a été de 25,9% presque exclusivement dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.

Les hépatites médicamenteuses ne sont pas exceptionnelles dans notre contexte. Elles doivent être recherchées à cause de leur potentiel évolutif vers une insuffisance hépatocellulaire.

Mots clés : Hépatites Médicamenteuses Bamako Mali.

Questionnaire : Hépatites médicamenteuses

N°

Interrogatoire

Identification

Q1) Age :.....

Q2) Sexe :.....

Q3) Ethnie :..... [1=bambara, 2=peulh, 3=Sarakolé,
4=sonrai, 5=senoufo, 6=autre]

Q3a) Autre : A préciser

Q4) Adresse :..... [1....6, 7=hors de Bamako]

Q5) Profession :..... [1=fonctionnaire, 2=ménagère,
3=commerçant(e), 4=cultivateur, 5=élève/étudiant(e), 6=autre]

Q5a) Autre :..... A préciser

Q6) Statut matrimonial :..... [1=marié, 2=célibataire,
3=divorcé, 4=veuf (ve)]

Q7) Motif de consultation :.....

ATCD

- Médicaux

Q8) Familial :.....(1=oui, 2=non)

Q9) Personnel :.....(1=oui, 2=non)

Q10) Notion d'ictère :(1=oui, 2=non)

Q11) Notion d'éthylisme :.....(1=oui, 2=non)

Q12) Notion de prise médicamenteuse :.....(1=oui, 2=non)

- Chirurgicaux

Q13) Première poussée d'ictère :..... (1=oui, 2=non)

Q14) Délai d'apparition :.....(1=jours/mois)

Q15) Mode d'installation :.....(1=brutale, 2=progressive)

Q16) Intensité :.....(1=sub ictère, 2=ictère franc)

Q17) Signes d'accompagnement :.....(1=oui, 2=non)

- Q18) Prurit :.....(1=oui, 2=non)
- Q19) Douleur abdominale :.....(1=oui, 2=non)
- Q20) Arthralgie :.....(1=oui, 2=non)
- Q21) Fièvre :.....(1=oui, 2=non)
- Q22) Nausée :.....(1=oui, 2=non)
- Q23) Vomissement :..... (1=oui, 2=non)
- Q24) Diarrhée :..... (1=oui, 2=non)
- Q25) Constipation :..... (1=oui, 2=non)

Examen physique

- Q26) Ictère :.....(1=oui, 2=non)
- Q27) Lésions de grattage :.....(1=oui, 2=non)
- Q28) Gros foie :.....(1=oui, 2=non)
- Q29) Coloration des urines :.....(1=claire, 2=foncée)
- Q30) Coloration des selles : (1=normale, 2=anormale)

Examens complémentaires

- Q31) Transaminase :.....(J0/J15/J30)
- Q32) Bilirubine:..... (Totale et/ou conjuguée)
- Q33) Phosphatase alcaline :.....
- Q34) Gamma GT :
- Q35) Ag HBs : (1=positif, 2=négatif)
- Q36) Ac anti VHC :..... (1=positif, 2=négatif)
- Q37) Alpha foetoprotéine :.....
- Q38) Taux de prothrombine :.....
- Q39) Taux de CD4 :
- Q40) Charge virale :.....
- Q41) NFS :.....
- Q42) Echographie abdominale :.....

Médicament

Q43) Nom du médicament :.....

Q44) Posologie :.....

Q45) Début de la prise :.....

Q46) Fin de la prise :

Surveillance

Q47) Clinique :

Q48) TP si bas au début :.....

Evolution

Q49) Evolution : (1=favorable, 2=complication, 3=DCD)

Q49a) Si complication : type

Q49b) Si décès : circonstance.....

