



Cirrhose et traitement anti tuberculeux

Journée DPC 02/05/2026

Drs Hamzoui Lamine - Jlassi Houssaina

Cas Clinique

Monsieur AM, 62 ans

Cirrhose virale B décompensée sous entécavir 1mg/j

Child B8

Majoration de l'ascite / Fièvre / AEG

Examen physique: Ascite de grande abondance

PELA: 1000 lymphocytes, protides=24g/L (Gradient Alb s – Alb a = 6)

PCR BK dans le liquide d'ascite négative

Biologie:

ASAT=1,3N, ALAT=1,2N

PAL=N; GGT=N

Bilirubine=31 μ mol/L

Créatinine=N

TP = 60%

Hb 9,2g/dl , VGM 80, PLQ 88.0000

Alb = 30g/L

Cas Clinique

Scanner abdominal: Infiltration nodulaire de la graisse mésentérique associée à une ascite de grande abondance, faisant suspecter une tuberculose péritonéale

Rx thorax normale

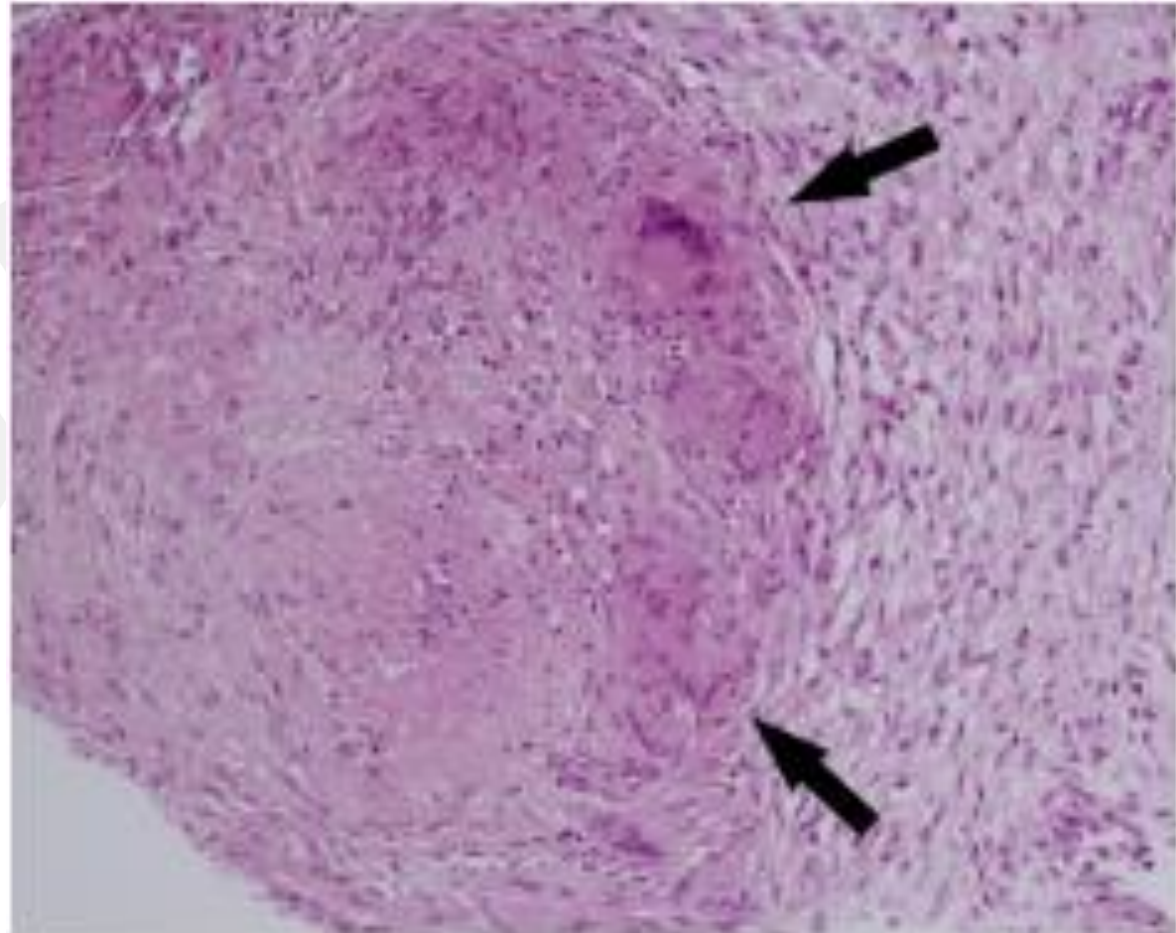


Cas Clinique

Cœlioscopie diagnostique + biopsies péritonéales

Anapath : Granulome épithéloïde avec nécrose caséeuse

→ **Tuberculose péritonéale**



Q1: Quels sont les facteurs de risque d'hépatotoxicité chez ce patient?

- A) Sexe masculin
- B) Age
- C) Bilirubine $> 30\mu\text{mol/L}$
- D) Transaminases $> \text{LSN}$
- E) Hépatopathie chronique virale B



Tuberculose - Cirrhose

- Prévalence de la Tbc au cours de la cirrhose 7-15% > Pop générale
 - Dysfonction immunitaire
 - Forte virulence
- Cirrhose = Facteur de risque de Tbc extra-pulmonaire (péritonéale++)
- Tests Dg (IDR / Test au quantiféron): souvent négatifs (anergie)
- Principal défi est la gestion du traitement anti tuberculeux

Facteurs de risque d'hépatotoxicité

Démographiques

- Age >50-60 ans
- Sexe féminin
- Grossesse
- Dénutrition / jeûne

Prise concomitante

- Alcool
- Co-médications
- Paracétamol

Facteurs de risque d'hépatotoxicité

Hépatopathie chronique

- Pré-existante
- Elévation des transaminases/**PAL** pré-ttt

Co-infections

- VIH
- VHB, VHC corrélée à la charge virale

Génétique

- Acétyleurs lents : ↑toxicité INH
- Polymorphisme cytochrome P450

Q1: Quels sont les facteurs de risque d'hépatotoxicité chez ce patient?

A) Sexe masculin

B) Age

C) Bilirubine $> 30\mu\text{mol/L}$

D) Transaminases $>$ LSN

E) Hépatopathie chronique virale B

Q2: Quelles sont les autres explorations à demander dans le cadre du bilan pré thérapeutique?

- A. Test d'acétylation
- B. Vision des couleurs
- C. Dosage de l'uricémie
- D. Sérologie HIV
- E. Bilan thyroïdien



Indications du test d'acétylation

- Hépatopathie chronique
- Survenue d'une hépatotoxicité sous INH
- Survenue d'une neuropathie à l'INH
- Patient à haut risque d'hépatotoxicité sous ttt antituberculeux (sujet âgé , alcoolisme, polymédicaments hépatotoxiques)



Modalités du test d'acétylation

- Prélever 3 h après la prise à jeun
- Tube EDTA
- Dès J1 d'INH



Q2: Quelles sont les autres explorations à demander dans le cadre du bilan pré thérapeutique?

A. Test d'acétylation

B. Vision des couleurs

C. Dosage de l'uricémie

D. Sérologie HIV

E. Bilan thyroïdien

Acuité visuelle + vision des couleurs avant éthambutol → Névrite optique
toxique dose-dépendante avec altération précoce de la vision des couleurs (rouge-vert)

Dosage uricémie avant pyrazinamide
→ Diminue l'excrétion rénale de l'acide urique → hyperuricémie

Dépistage des comorbidités
Sérologie VIH, Hépatites virales : Ag HBs, Ac anti-HCV

Q3: Quel schéma thérapeutique prescrivez-vous?

- A) 2HRZE/4HR aux doses habituelles
- B) 2HRZE/4HR à doses réduites de pyrazinamide
- C) 2HREF/4HR
- D) 9HEF
- E) 9REF



Classification du risque d'hépatotoxicité des antituberculeux



HAUT RISQUE HÉPATOTOXIQUE

Risque Élevé ►



— (H) Isoniazide (INH) • (Z) Pyrazinamide (PZA) • (R) Rifampicine (RIF) —

Hépatite Cytolytique / Cholestatique

RISQUE INTERMÉDIAIRE

Risque Modéré ►



— (ETH) Ethionamide • (PAS) Acide Para-aminosalicylique (PAS) —

Hépatotoxicité Idiosyncrasique

FAIBLE RISQUE HÉPATOTOXIQUE

Risque Faible ►



— (E) Ethambutol (EMB) ♦ (F) Fluoroquinolones • Streptomycine / Amikacine • Cyclosérine —

Très Rarement Hépatotoxiques

Règles de prescription des anti-TB en cas de cirrhose associée

- Le pyrazinamide (PZA) est à proscrire
- Etablir un schéma thérapeutique antituberculeux épargnant le foie, en concertation avec un expert de la tuberculose
- Absence de consensus thérapeutique



Schéma thérapeutique en fonction de la sévérité de la cirrhose

Score de Child-Pugh	Anti-tbc hépatotoxique autorisé	Protocole
 A (5–6) B7	 2 molécules hépatotoxiques AUTORISÉES 	• 2HRE / 7HR • 9HRE

Schéma thérapeutique en fonction de la sévérité de la cirrhose

Score de Child-Pugh	Anti-tbc hépatotoxique autorisé	Protocole
 A (5–6) B7	 2 molécules hépatotoxiques AUTORISÉES 	• 2HRE / 7HR • 9HRE
 B (8–9) C10	 1 seule molécule hépatotoxique AUTORISÉE 	• 9–12 REF • 9–12 HEF

Schéma thérapeutique en fonction de la sévérité de la cirrhose

Score de Child-Pugh	Anti-tbc hépatotoxique autorisé	Protocole
 A (5–6) B7	 2 molécules hépatotoxiques AUTORISÉES 	• 2HRE / 7HR • 9HRE
 B (8–9) C10	 1 seule molécule hépatotoxique AUTORISÉE 	La dose de l'isoniazide sera ajustée en fonction du résultat du test d'acétylation
 C ≥11	 Aucune molécule hépatotoxique AUTORISÉE 	

Q3: Quel schéma thérapeutique prescrivez-vous?

- A) 2HRZE/4HR aux doses habituelles
- B) 2HRZE/4HR à doses réduites de pyrazinamide
- C) 2HREF/4HR
- D) 9HEF**
- E) 9REF**

Child B8

Notre patient a été mis sous 9 HEF

Isoniazide 5mg/kg/j puis dose adaptée au test d'acétylation

Ethambutol 20mg/kg/j

Levofloxacin 1g/j



Q4 : Quel est le rythme de surveillance du bilan hépatique durant le premier mois chez ce patient?

- A/ 1 fois / 3 jours
- B/ 1 fois / 7 jours
- C/ 1 fois / 15 jours



Hépatopathie chronique – Modalités de surveillance

**Rythme de surveillance du bilan hépatique:
Pas de recommandations**

Bilan hépatique (Transa/Bil/ PAL)

- 1 fois / semaine x 2 mois
puis
- 1 fois / mois → Fin du Ttt

Bilan hépatique (Transa/Bil/PAL)

- 2 fois / semaine le 1^{er} mois
puis
- 1 fois / semaine le 2^{ème} mois
puis
- 1 fois / mois → Fin du Ttt

Q4 : Quel est le rythme de surveillance du bilan hépatique durant le premier mois chez ce patient?

A/ 1 fois / 3 jours

B/ 1 fois / 7 jours

C/ 1 fois / 15 jours

**Rythme de surveillance rapproché
car sujet âgé , cirrhose virale B
Risque plus élevé d'hépatotoxicité**

- **Bilan hépatique de contrôle à 1 mois de traitement HEF:**

ALAT 7N

ASAT 5N

Bilirubine=31 $\mu\text{mol/L}$

PAL=1,5N

GGT=1,5N

TP 30%

Patient asymptomatique

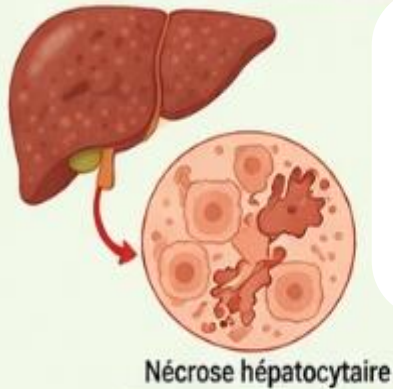
Q5 : Quel est le type de cette atteinte hépatique?

- A/ Cytolytique
- B/ Cholestatique
- C/ Mixte

Aspects biologiques de l'hépatotoxicité des AT

CYTOLYTIQUE

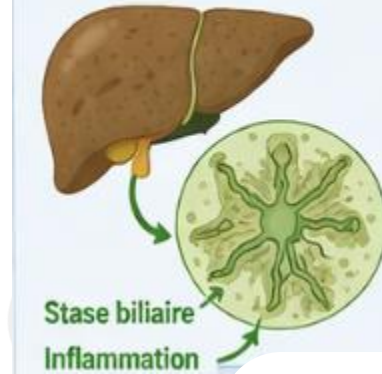
Atteinte des hépatocytes



ALAT/PAL > 5 N
Transaminases > 2 N
(INH – PZA +++)

CHOLÉSTATIQUE

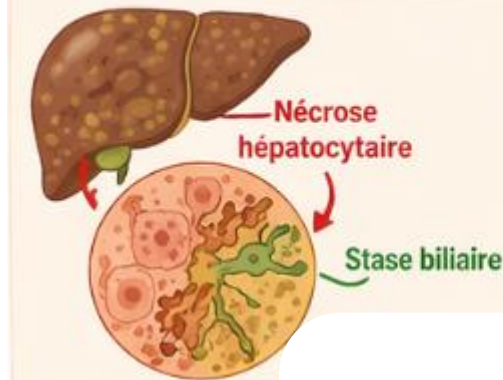
Atteinte des canalicules biliaires



ALAT/PAL < 2 N
PAL > 2 N
Bil T > 42,5 $\mu\text{mol/L}$
(RMP + INH +++)

MIXTE

Atteinte hépatocellulaire + cholestatique



ALAT/PAL 2 – 5 N
Transaminases > 3 N
Bil T > 42,5 $\mu\text{mol/L}$
INH > RMP-PZA

Q5 : Quel est le type de cette atteinte hépatique?

A/ Cytolytique

B/ Cholestatique

C/ Mixte

STGE

Q6 : Quel est le médicament incriminé dans cette hépatotoxicité?

A/ Isoniazide

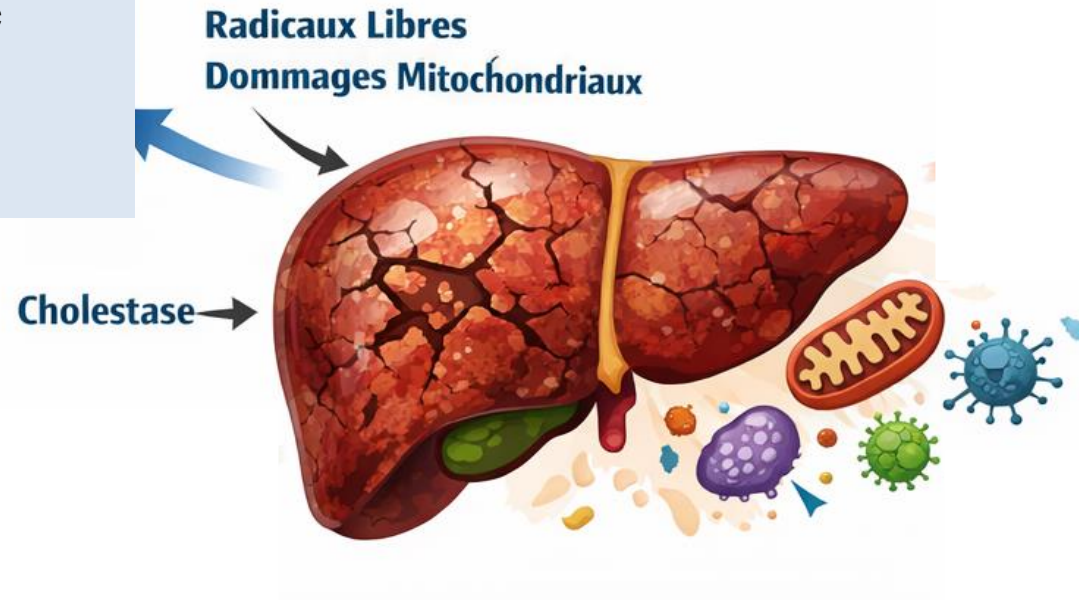
B/ Ethambutol

C/ Lévofloxacine

HÉPATOTOXICITÉ DES ANTI-TUBERCULEUX

TOXICITÉ DIRECTE

- Dose dépendante
- Hépatite toxique
- Surdosage



HÉPATOTOXICITÉ DES ANTI-TUBERCULEUX

TOXICITÉ DIRECTE

- Dose dépendante
- Hépatite toxique
- Surdosage

Radicaux Libres
Dommages Mitochondriaux

Cholestase



TOXICITÉ IDIOSYNCRASIQUE

Métabolique

- Cytolytique
- Pas d'hypersensibilité
- Reproduite à la réexposition

HÉPATOTOXICITÉ DES ANTI-TUBERCULEUX

TOXICITÉ DIRECTE

- Dose dépendante
- Hépatite toxique
- Surdosage

Radicaux Libres
Dommages Mitochondriaux

Cholestase



TOXICITÉ IDIOSYNCRASIQUE

Métabolique

- Cytolytique
- Pas d'hypersensibilité
- Reproduite à la réexposition

Immuno-allergique

Réaction contre un néoantigène

HÉPATOTOXICITÉ DES ANTI-TUBERCULEUX

TOXICITÉ DIRECTE

- Dose dépendante
- Hépatite toxique
- Surdosage

Radicaux Libres
Dommages Mitochondriaux

Cholestase



TOXICITÉ IDIOSYNCRASIQUE

Métabolique

- Cytolytique
- Pas d'hypersensibilité
- Reproduite à la réexposition

Immuno-allergique

Réaction contre un néoantigène

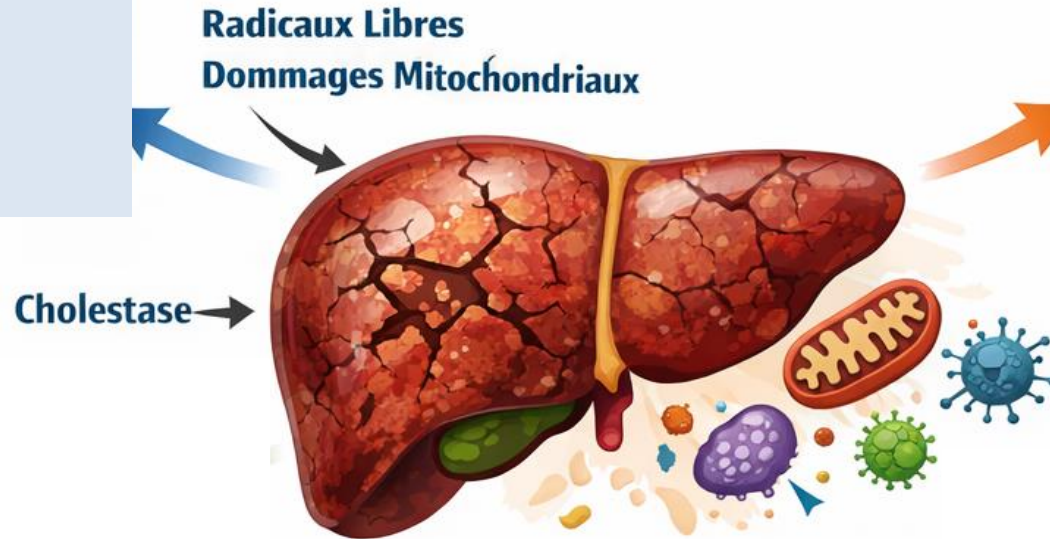
Auto-immune

Auto-Ac sériques

HÉPATOTOXICITÉ DES ANTI-TUBERCULEUX

TOXICITÉ DIRECTE

- Dose dépendante
- Hépatite toxique
- Surdosage



TOXICITÉ IDIOSYNCRASIQUE

Métabolique

- Cytolytique
- Pas d'hypersensibilité
- Reproduite à la réexposition

Immuno-allergique

Réaction contre un néoantigène

Auto-immune

Auto-Ac sériques

SYNERGIE TOXIQUE

Risque cumulatif des anti
tuberculeux

Hépatotoxicité des AT

Délai d'apparition



Quelques semaines → plusieurs mois après le début du traitement

Précoce: INH

Tardive: RMP-PZA

Mécanismes de l'hépatotoxicité

Anti tuberculeux de 1^{ère} ligne

Médicament	Mécanisme	Aspect clinico-biologique	Facteurs favorisants
INH	Toxicité par métabolites réactifs	-Cytolyse (20-30%) -Hépatite clinique(<1%)	-Association RMP -Hépatopathie -Sujets âgés, alcool, acétyleur lent
Rifampicine	-Induction P450 -Inhibe l'excrétion biliaire -Réaction immunoallergique	-Cholestase -Cytolyse rare -Ictère (0,4%)	-Hépatopathie -Médicaments hépatotoxiques
Pyrazinamide	-Toxicité directe dose-dépendante -Réaction immunoallergique	-Cytolyse -Hépatite clinique (0,5 à 10%), parfois fulminante	-Association RMP -Hépatopathie -Interaction médicamenteuse
Ethambutol	Réaction immunoallergique	-Hépatotoxicité rare -Hyperbil modérée -Cholestase très rare	-Hépatopathie

Mécanismes de l'hépatotoxicité

Antituberculeux de 2^{ème} ligne

**Ethionamide
Streptomycine**

Mécanisme
immunoallergique

Hépatotoxicité très rare

Fluoroquinolones

❖ **Ciprofloxacin / Moxifloxacin**
(Métabolisées par le foie)

❖ **Gatifloxacin / Lévofoxacin / Ofloxacin**
(Excrétées par le rein (inchangées))

-Cytolyse réversible (2-3%)

-Lésions hépatiques sévères et
cholestase < 1%

Mécanismes de l'hépatotoxicité

Antituberculeux – Lésions chroniques

INH

- Stéatose
- Hépatite chronique
- Hépatite auto-immune-like
- Fibrose hépatique

Pyrazinamide

- Granulomatose
- Fibrose hépatique

Tuberculose - Cirrhose

Antituberculeux –Hépatopathie chronique

Risque plus élevé d'hépatotoxicité

Hépatite médicamenteuse de moins bon pronostic

Surveillance affectée par la perturbation fluctuante des tests hépatiques secondaire à l'hépatopathie sous-jacente

Tuberculose - Cirrhose

Hépatotoxicité - Diagnostic

- Définition de l'hépatotoxicité controversée en cas d'hépatopathie chronique
 - Définir les seuils des transaminases et de la bilirubine pour retenir une hépatotoxicité
- Éviter un arrêt inutile ou une poursuite dangereuse du traitement

Tuberculose - Cirrhose

Hépatotoxicité - Diagnostic

Foie sain

Un des éléments suivants :

- ALAT $\geq 5N$
- PAL $\geq 2N$
- ALAT $\geq 3N$ + Bili T $\geq 2N$

En l'absence d'une autre cause



Tuberculose - Cirrhose

Hépatotoxicité - Diagnostic

Foie sain

Un des éléments suivants :

- ALAT $\geq 5N$
- PAL $\geq 2N$
- ALAT $\geq 3N$ + Bili T $\geq 2N$

En l'absence d'une autre cause



- ASAT ou ALAT $\geq 3N$ avec symptômes ou
- ASAT ou ALAT $\geq 5N$ en l'absence de symptômes



Tuberculose - Cirrhose

Hépatotoxicité - Diagnostic

Foie sain

Un des éléments suivants :

- ALAT $\geq$ 5N
- PAL $\geq$ 2N
- ALAT $\geq$ 3N + Bili T $\geq$ 2N

En l'absence d'une autre cause



- ASAT ou ALAT $\geq$ 3N avec symptômes ou
- ASAT ou ALAT $\geq$ 5N en l'absence de symptômes



Foie de cirrhose

- Elévation des ALAT-ASAT 50 à 100 UI/L par rapport à la valeur de base
- Elévation des:
 - ALAT-ASAT $>$ 5 x valeur de base
 - ou
 - ALAT-ASAT $>$ 400 UI/L
 - ou
 - Bilirubine $>$ 42,5 μ mol/L

Interactions médicamenteuses

- **INH et Paracétamol, alcool**

- Induction C P450: métabolite réactif de l'INH

- Déplétion Glutathion



Majoration de l'hépatotoxicité



Interactions médicamenteuses

■ Rifampicine: Puissant inducteur enzymatique



Potentialise l'effet de l'isoniazide



Diminue l'efficacité des autres médicaments

OP, AVK,
Digoxine,
Quinidine,
Kétoconazole,
Ciclo, T3T4,
Théophylline, CT,
Antirétroviraux,
Bétabloquants

Q6 : Quel est le médicament incriminé dans cette hépatotoxicité?

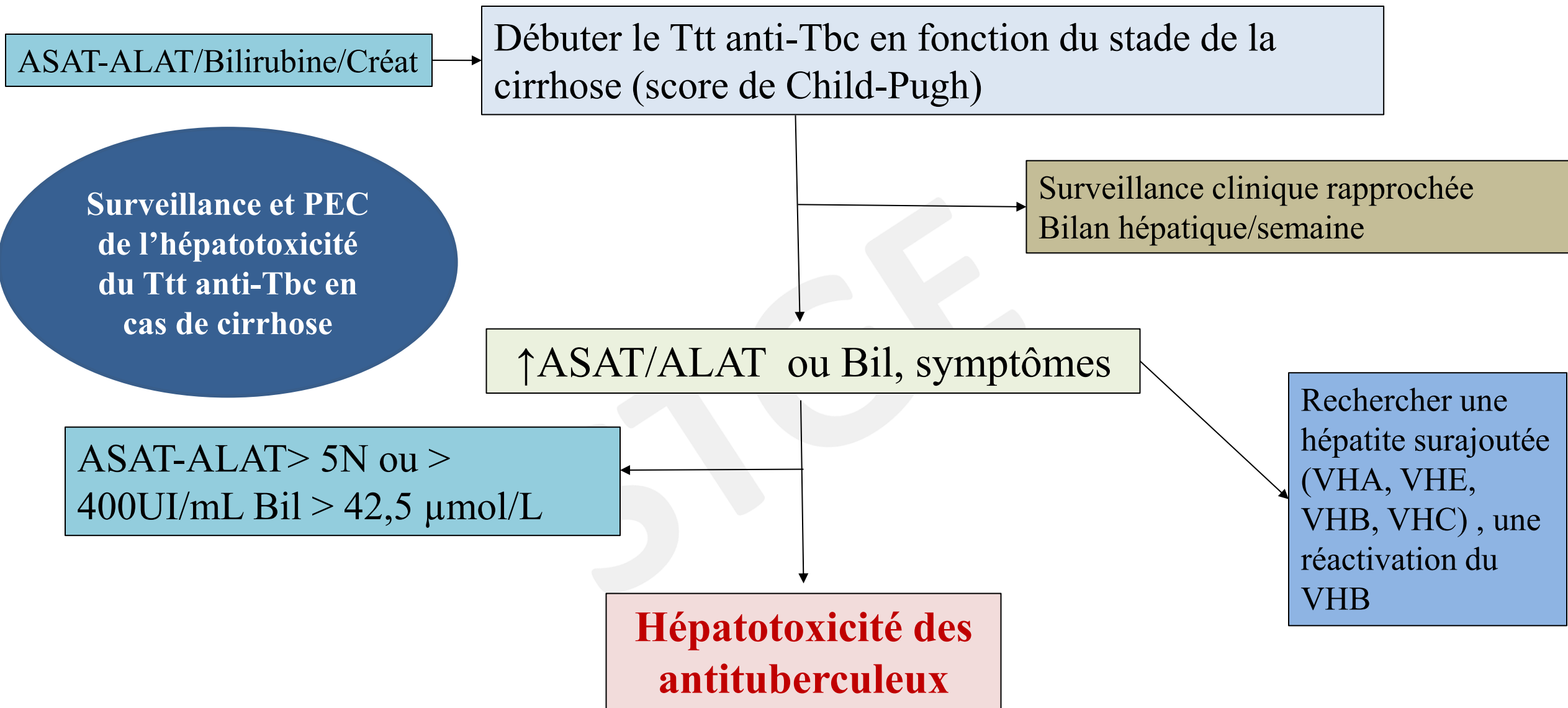
A/ Isoniazide

B/ Ethambutol

C/ Levofloxacin

Q6 : Quelle est votre CAT?

- A) Arrêt définitif de l'INH et maintien EF
- B) Arrêt temporaire de l'INH puis réintroduction progressive
- C) Switcher l'INH par rifampicine
- D) Arrêt de tous les médicaments anti tuberculeux





**Recommandations générales, non spécifiques aux patients
ayant une hépatopathie chronique/cirrhose !!!**

**→ Réintroduction séquentielle après amélioration du
bilan hépatique (proche du taux de base)**

Réintroduction des anti-tuberculeux

- Arrêt des anti-Tbc hépatotoxiques (Isoniazide / Rifampicine)
- Poursuite méd non hépatotoxiques (Ethambutol / Fluoroquinolone)
- Surveillance : BH 2-3 fois/ semaine
- Réintroduction en cas de normalisation du bilan hépatique ou retour aux valeurs initiales

Si patient Child B8-9 /C10 sous HEF

- Switcher isoniazide par rifampicine

OU

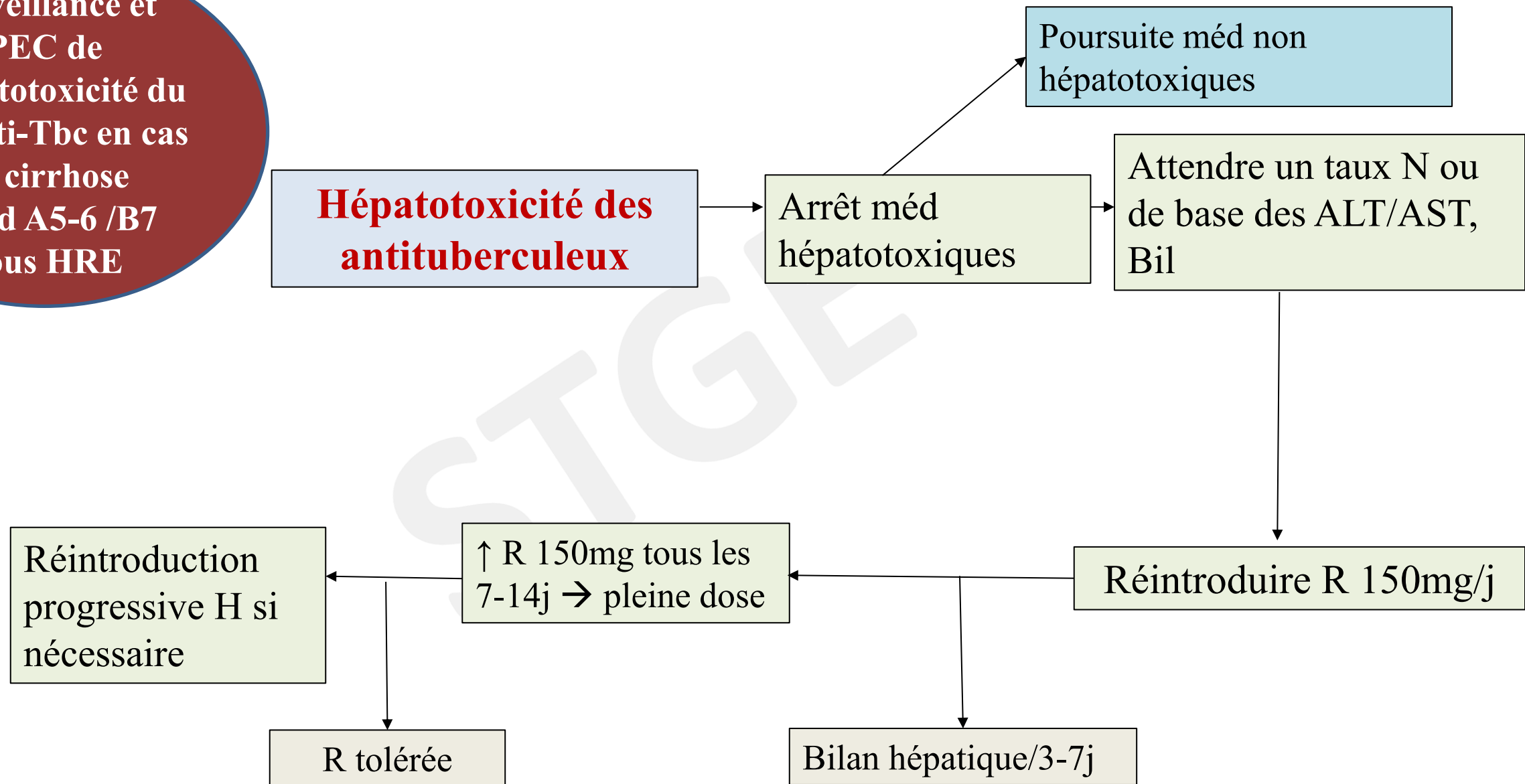
- Réintroduire INH: 50mg/j avec ↑ progressive de la dose / 3 à 4 jours (palier 50-100mg) +surveillance du BH (tous les 3 à 4j)

Réintroduction des anti-tuberculeux

Si Patient child A5-6/B7 sous HRE

- Réintroduire RMP : 150mg/j avec ↑ progressive de la dose / 3 à 4 jours (palier 150mg) +surveillance du BH (tous les 3 à 4j)
- Réintroduire INH: 50mg/j avec ↑ progressive de la dose / 3 à 4 jours (palier 50-100mg) +surveillance du BH (tous les 3 à 4j)
- Si ↑ ALAT → Arrêt définitif dernier médicament → maintenir le patient sous médicaments non hépatotoxiques (EF) + prolonger la durée

Surveillance et
PEC de
l'hépatotoxicité du
Ttt anti-Tbc en cas
de cirrhose
Child A5-6 /B7
Sous HRE



Q6 : Quelle est votre CAT?

- A) Arrêt définitif de l'INH et maintien EF
- B) Arrêt temporaire de l'INH puis réintroduction progressive**
- C) Switcher l'INH par rifampicine**
- D) Arrêt de tous les médicaments anti tuberculeux

Take home messages



- L'hépatotoxicité des anti-TB chez les cirrhotiques: fréquente et imprévisible
- Résulte de mécanismes toxiques et idiosyncrasiques
- Risque majoré par le terrain et les interactions médicamenteuses
- Pas de consensus thérapeutique ; prise en charge à adapter à la sévérité de la cirrhose
- Le pyrazinamide = anti tuberculeux le plus hépatotoxique → à proscrire
- Surveillance hépatique précoce et rapprochée
- Toute hépatotoxicité impose un arrêt immédiat des molécules en cause
- La réintroduction doit être progressive et sous surveillance stricte