

3 cas consécutifs d'Hépatites Cytolytiques dues au propylthiouracile

ORY J.P.° - BARBAT S.° - MOHN A.°° - A.C. MAES°° - MESSICA O.° - FAURE C.°

° Médecine Interne

°° Pharmacie

INTRODUCTION

1) Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) constituent le traitement de premier choix de la maladie de Basedow en France et en Europe.

A titre de préparation à la chirurgie, ils sont utilisés aussi dans les hyperfonctionnements thyroïdiens liés aux nodules toxiques, quelquefois aux goitres multinodulaires secondairement devenus toxiques.

2) Les produits disponibles en France sont :

a - les Imidazolines : Thiamazole (THYROZOL®) et le Carbimazole (NEO-MERCAZOLE®). Le Carbimazole se métabolise en thiamazole (mais le thiamazole est la dénomination commune internationale actuellement recommandée du Méthimazole).

b - d'autre part, les dérivés du thio-uracile : Propylthiouracile (PROPYLEX®) et le Benzylthiouracile (Basdène®).

3) Les antithyroïdiens de synthèse n'altèrent pas la pénétration de l'iode dans les thyrocytes (les scintigraphies thyroïdiennes à l'iode 123 ou au Technétium sont possibles chez les patients soumis aux antithyroïdiens de synthèse). Tous les ATS inhibent les réactions d'oxydation, d'organification, et de couplage. Seuls les thio-uraciles (PTU et BTU) réduisent, surtout à forte posologie la conversion de T4 en T3 au niveau des tissus.

Cette inhibition est incomplète, liée à l'inactivation de la Desiodase de type 1, présente au niveau du foie, du rein et de la thyroïde. Les antithyroïdiens de synthèse modifient aussi la structure de l'épithélium thyroïdien, la composition de la thyroglobuline intravésiculaire.

Au cours de la maladie de Basedow, ils réduisent les titres des anticorps anti-récepteur de la TSH, même si leur effet immunosuppresseur spécifique est discuté.

L'effet antithyroïdien est différent selon les molécules, expliquant les variations des posologies requises :

- 1 comprimé de 20 mg de NEO-MERCAZOLE équivaut à 15 mg de THYROZOL, équivaut à 200 mg de PROPYLEX, équivaut à 200 mg de BASDENE.

4) Concernant la tolérance et les effets indésirables :

a) les effets communs dans 1 à 5 % des cas, sont des rash cutanés et des urticaires, des réactions fébriles, des épigastralgies, des arthralgies, des leuconéutropénies transitoires, des modifications du goût, des perturbations mineures des fonctions hépatiques.

b) les réactions rares et sévères sont inférieures à 1 % et consistent en : agranylocytose aiguë (0.2 à 0.5 %), hypoplasie médullaire, hépatite cytotoxique (PTU et BTU), rétentionnelles (Carbimazole et Thiamazole).

c) les réactions de vascularite immuno-allergique liées aux ANCA et la survenue d'hypoglycémies par anticorps anti-insuline sont exceptionnelles, mais sont rapportées.

OBSERVATION

Nous rapportons 3 cas d'hépatites cytolytiques dues au propylthiouracile survenus sur un temps très court. Phénomène local... ou insuffisamment rapportés ?

1ère observation :

Mme M., née le 31 juillet 1942, présente un goitre basedowifé dont le diagnostic remonte au 15 novembre 2013. Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont à 7,4 unités (N < 1,75). La TSH n'est pas détectable et le cortège clinique caricatural.

Le traitement par PROPYLEX est débuté le 6 décembre, à 150 mg x 3.

Le 20 février 2014, survient une cytolyse avec des ALAT multipliés par 3 et des ASAT multipliés par 5. On constate parallèlement une normalisation du taux de T3 et de T4.

Les hormones périphériques étant normalisées, le geste ablatif chirurgical sera réalisé le 12 mars, après une préparation par TERALITHE.

2ème observation :

Mr G., né le 22 août 1981, présente une maladie de Basedow caricaturale avec une TSH intitrable, une T3 > 50, une T4 > 40. Présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH, à 25 unités.

Le PROPYLEX est débuté à 100 mg x 3 le 25 janvier 2014.

Le 17 février, le taux d'ALAT est multiplié par 5, le taux d'ASAT est doublé.

Après bien des hésitations de la part du patient concernant le choix du traitement : chirurgie ablatif ou iode 131... le choix s'est orienté vers l'administration d'iode.

Le traitement est effectué le 26 février 2014, avec 7 MCi d'iode 131.

Malgré la faiblesse de la dose, un traitement complémentaire par corticoïdes, avec une reprise du traitement par TERALITHE est nécessaire.

Le 20 mars, est contrôlée une T3 encore élevée, à 35. La T4 est encore élevée à 40.

Le patient, en fait, est un grand inquiet.

Mais la réaugmentation légèrement décalée des hormones périphériques va requérir la remise en route d'un traitement par NEO-MERCAZOLE, à compter du 7 mai.

Dans l'instant, la stabilisation est bonne, avec des hormones périphériques normales et une TSH à 0.1. Cependant, le problème n'est pas complètement résolu et le patient commence à se ranger à l'idée du choix d'une chirurgie ablatif....

3ème observation :

Mme T. née le 31 juillet 1965, présente une hyperthyroïdie avec une T4 à 63.58, une T3 à 22.19, une TSH intitrable, ensemble survenant chez une patiente sans antécédent et présentant des anticorps anti-récepteur de la TSH à 15.77.

La scintigraphie est démonstrative. L'échographie met en évidence une thyroïde hypervascularisée, sans formation nodulaire.

Traitement par PRORACYL 50, 2 matin, 2 midi et 2 soir est débuté à compter du 20 septembre. Le choix de la patiente s'étant orienté vers le traitement médicamenteux, récusant l'idée d'irathérapie ou de chirurgie dans l'instant.

Le 18 octobre : les ALAT sont multipliés par 3, les ASAT sont multipliés par 2 et la patiente présente un état de malaise général, très atypique, alors que les T3 et T4 sont normales.

Après discussion est retenue l'indication d'une iothérapie et la patiente recevra ce 12 décembre, 15 MCI d'iode 131.

Trois semaines plus tard, est remarquée une élévation de la TSH justifiant une iothérapie de substitution.

Au contrôle d'avril 2014, la TSH est à 0.2 MUI/l et le T4 est normale, à 14.

III DISCUSSION

1) L'arrêt de disponibilité du NEO-MERCAZOLE® a conduit à modifier notre attitude pratique au sein du service. Certes l'hépatotoxicité avec un risque d'hépatite cytolytique liée à l'utilisation des dérivés du Thio-uracile est un phénomène connu. C'est pour cette raison que le recours au PTU est déconseillé chez l'enfant. Quelques cas d'insuffisance hépatique définitive requérant une greffe ont même été rapportés.

2) Dans les trois observations rapportées, il n'y a pas eu de conséquence hépatique persistante et les choses sont rentrées totalement dans l'ordre après suspension du traitement.

3) Nous avons, à plusieurs reprises, recherché dans les fiches de pharmacovigilance nationales, et il n'apparaît pas d'augmentation de déclaration de hépatites cytolytiques liées au Thio-uracile.

Toutefois, il semble probable qu'une certaine lourdeur des protocoles de déclaration amène à une sous-déclaration, donc à la méconnaissance d'un nombre de cas dont l'estimation quantitative devient alors totalement impossible.

CONCLUSION :

1) Les cliniciens sont actuellement plutôt mis à mal par des modifications de la disponibilité de certains médicaments auxquels ils sont bien habitués.

2) Quoi qu'il en soit, la prescription d'un antithyroïdien de synthèse requière un bilan hématologique et hépatique initial, à reconduire de manière régulière, tout au long du traitement.

Résumé P621