

Dermatologie et hépatologie

Alison Coster⁽¹⁾, Marie Baeck⁽¹⁾, Laurence de Montjoye⁽¹⁾, Dominique Tennstedt⁽¹⁾, Yves Horsmans⁽²⁾

Dermatology and hepatology

We report the « PEAUse dermatologique » meeting of the Dermatology department of the Cliniques universitaires Saint-Luc which took place on April 24, 2017 and dedicated to liver and skin.

Professor Y. Horsmans, Hepatologist and Head of the Department of Internal Medicine, presented the liver toxicity of drugs. Professor D. Tennstedt, Dermatologist of the Department, then described the cutaneous signs associated with hepatitis C virus infection.

KEY WORDS

liver, drug induced liver injury (DILI), mixed cryoglobulinemia, polyarteritis nodosa, erosive lichen planus, porphyria cutanea tarda, acral necrolytic erythema.

Nous rapportons le contenu de la PEAU'se dermatologique du 24 avril 2017 organisée par le service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée au foie et à la peau.

Le Professeur Y. Horsmans, Hépatologue et Chef du Département de Médecine Interne aux Cliniques a exposé la toxicité hépatique des médicaments prescrits en dermatologie. Le Professeur D. Tennstedt, Dermatologue du Service a ensuite rappelé les signes cutanés associés à l'infection par le virus de l'hépatite C.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les médicaments peuvent être responsables de toutes les formes d'atteinte hépatique.
- Des manifestations cutanées en lien avec l'infection par le virus de l'hépatite C sont bien identifiées.

Que nous apporte cet article ?

- Les médicaments les plus fréquemment pourvoyeurs d'hépatites ainsi que les différents types de perturbations biologiques observés lors d'une hépatite médicamenteuse sont rappelés ici.
- Les différentes manifestations cutanées de l'infection par le virus de l'hépatite C sont illustrées.

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Département de Dermatologie.
Cliniques universitaires Saint-Luc

⁽²⁾ Département de Gastroentérologie.
Cliniques universitaires Saint-Luc

What is already known about the topic?

- Drugs can mimic all forms of liver injury.
- Cutaneous manifestations of hepatitis C infection are well identified.

What does this article bring up for us?

- The most common drugs for hepatitis and the different types of biological disturbances observed during drug hepatitis are described.
- The different cutaneous manifestations of hepatitis C infection are illustrated.

Le Pr Y. Horsmans a d'abord exposé la toxicité hépatique des médicaments ou drug-induced liver injury (DILI). Les médicaments prescrits au quotidien sont responsables d'environ 30% des cas d'hépatites aiguës et de 13 à 17% des hépatites chroniques. Toutes les autres formes de lésion hépatique peuvent être causées par des médicaments : atteinte des canaux biliaires, des sinusoides...

Les principales classes thérapeutiques sont répertoriées dans le Tableau 1 avec les antibiotiques, responsables de 45% des cas de DILI, suivis par la phytothérapie et les compléments alimentaires.

Parmi les antibiotiques, les trois agents les plus souvent incriminés sont l'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) (20%, le plus souvent sous la forme d'une hépatite cholestatique), l'isoniazide et la nitrofurantoïne.

Tableau 1.

MÉDICATIONS	
Antibiotiques	45%
Phytothérapies et compléments alimentaires	15%
Médicaments cardio-vasculaires	10%
Médicaments du système nerveux central	10%
• Antipsychotiques	
• Antiépileptiques	
Anti-néoplasiques	5%
Analgésiques incluant les AINS	3%
Immunomodulateurs	3%
Médicaments d'usage dans le domaine de l'endocrinologie, la rhumatologie, la gastro-entérologie	<2%

Les **mécanismes par lesquels les médicaments peuvent être hépatotoxiques** demeurent largement inconnus. On distingue, néanmoins, des mécanismes dits prédictibles tandis que d'autres ne le sont pas :

- **Les atteintes** hépatocellulaires doses-dépendantes apparaissent rapidement (quelques heures à quelques jours), sont relativement constantes d'une personne à l'autre et sont accompagnées d'une majoration souvent très importantes du taux sérique des transaminases de 8 à 500 fois la norme. La majorité des molécules en cause ne sont plus d'usage en clinique mais certaines sont encore utilisées. C'est le cas, en particulier, de l'acétamophène ou paracétamol ainsi que du sulfate de fer, hépatotoxiques à haute dose ; mais également de l'éthanol, des tétracyclines en IV et de la L-asparaginase. Ces deux derniers médicaments sont responsables de l'apparition d'une stéatose aiguë pouvant conduire à une hépatite fulminante.

- **L'hépatotoxicité non prédictible ou idiosyncrasique** est spécifique d'espèce et, dès lors, non reproductible dans les modèles animaux. Les manifestations apparaissent généralement entre 1 et 3 mois après introduction de la molécule en question, et sont partiellement liées à la réponse immunitaire du sujet. Les mécanismes de stress oxydatif et/ou de toxicité mitochondriale ont été impliqués pour certains médicaments.

Cliniquement, une hépatotoxicité aiguë peut se manifester par un malaise, un état fébrile modéré, de l'anorexie, des nausées et des vomissements, des douleurs de l'hypochondre droit, un ictère, des selles acholiques et des urines foncées ; tandis qu'une hépatotoxicité chronique se manifeste tardivement et, plus généralement, par des signes cliniques liés à la cirrhose : ictère, érythème palmaire, ascite, encéphalopathie.

Néanmoins, la présentation initiale d'une hépatotoxicité est, **le plus souvent, biologique**. L'atteinte hépatique est évaluée par un dosage sanguin des transaminases et des phosphatases alcalines (PAL) tandis que la sévérité de l'atteinte hépatique est mesurée par les taux de la bilirubine totale, de l'INR (et/ou du facteur V de la coagulation) et de l'albumine.

Une hépatite médicamenteuse peut se présenter sous trois formes liées à **3 types de perturbations biologiques différentes**:

- **Une atteinte hépatocellulaire:**

Rapport GPT / PAL (phosphatases alcalines) > 5

Notons que si GOT >>> GPT, cela évoque davantage une atteinte musculaire ou une hépatite alcoolique.

- **Une atteinte cholestatique:**

PAL > 2X la valeur supérieure de la normale, rapport GPT/PAL < 2

- **Une atteinte mixte:**

5 > rapport GPT/PAL > 2

La loi de Hy's stipule qu'une bilirubine sérique > 2x la valeur supérieure de la normale et des transaminases > 3x la valeur supérieure de la normale sont associées à un mauvais pronostic et une mortalité élevée jusqu'à 50%.¹

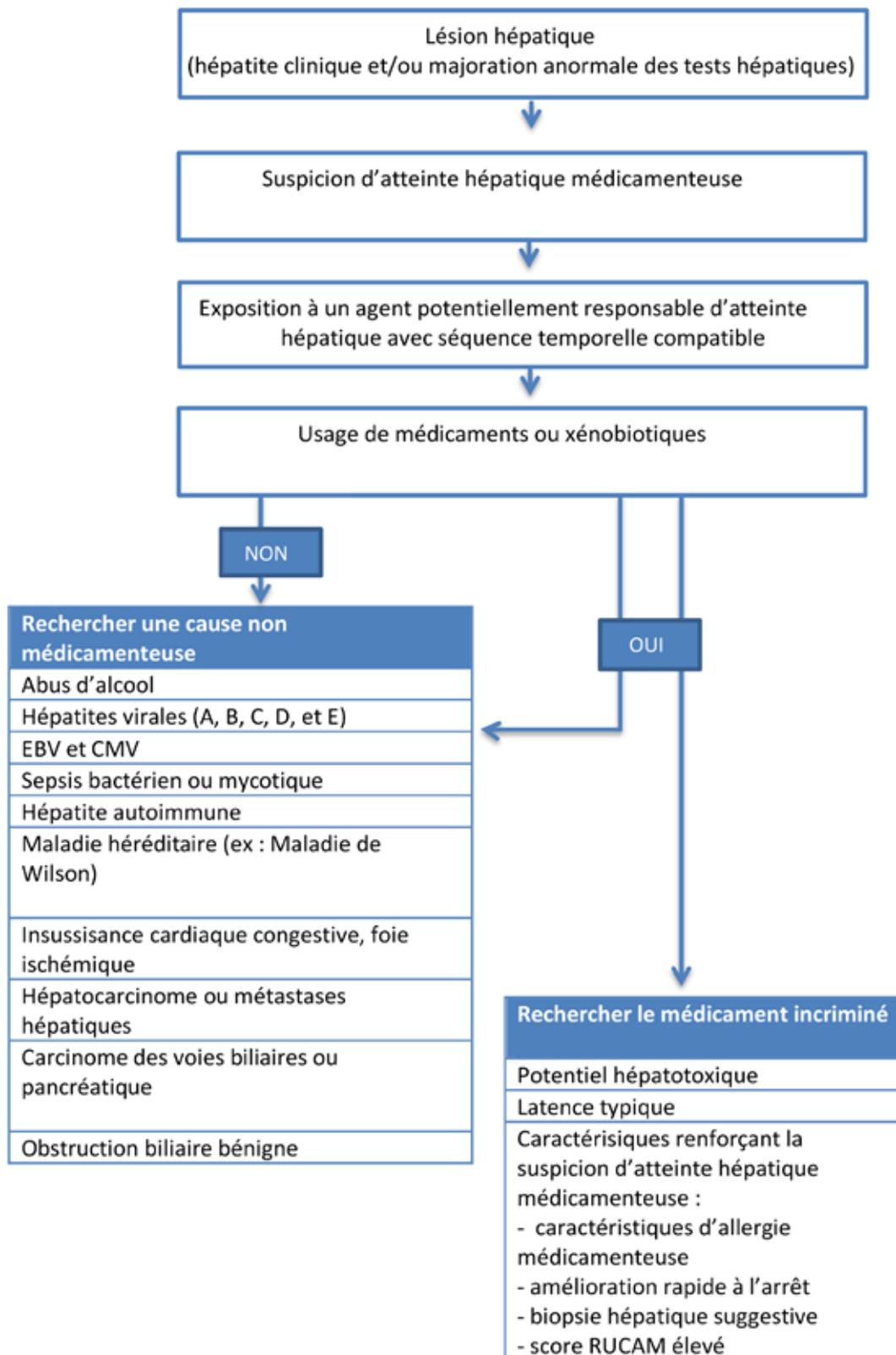
Lorsqu'une atteinte hépatique clinique et/ou biologique est observée, la suspicion d'une atteinte hépatique doit toujours être évoquée et doit comporter l'exclusion **des autres causes d'hépatopathies pouvant être responsable du tableau biologique observé**. L'algorithme suivant peut être proposé (Tableau 2) :

Au moindre doute quant à l'implication d'un médicament, l'interruption de ce dernier est indispensable. Si l'origine de l'atteinte hépatique semble autre que médicamenteuse, une réintroduction de la molécule peut être discutée avec les hépatologues.

Le score RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) est un **score d'imputabilité qui peut contribuer à clarifier le rôle potentiel du médicament incriminé.**

D'autres méthodes d'imputabilité peuvent également être utilisées.

Tableau 2.



CRITÈRES	DÉTAILS	SCORES
Délai d'apparition de l'atteinte hépatique après le début du traitement	2 : suggestif d'une DILLI 1 : compatible avec une DILLI 0 : non conclusif pour une DILLI	0 à 2
Décours clinique (après retrait du traitement)	3 : très suggestif d'une DILLI 2 : suggestif d'une DILLI 1 : compatible avec une DILLI 0 : non conclusif pour une DILLI -2 : pas en faveur d'une DILLI	-2 à 3
Facteurs de risque (OH ou âge > 55 ans)	0 : aucun facteur de risque 1 : 1 seul facteur de risque 2 : 2 facteurs de risque	0 à 2
Médication concomitante	0 : hépatotoxicité de la médication concomitante non connue ou incompatible avec le délai d'apparition -1 : compatible avec le délai d'apparition de l'atteinte hépatique, mais médication peu hépatotoxique -2 : hépatotoxicité de la médication concomitante compatible avec le délai et la substance -3 : hépatotoxicité définitivement causée par une autre médication	0 à -3
Diagnostic alternatif d'origine non médicamenteuse	2 : diagnostic alternatif exclu (pas d'hépatite A, B ou C ; pas de rapport GOT/GPT ≥ 2 ; pas de lithiase ou de maladie des voies biliaires à l'ultrason ; pas d'hypotension récente) 1 à -2 : diagnostic alternatif possible selon le nombre de pathologies exclues (cf plus haut) -3 : diagnostic alternatif probable	-3 à 2
Hépatotoxicité du médicament	0 : médicament non hépatotoxique 1 : médicament potentiellement hépatotoxique 2 : médicament hépatotoxique	-2 à 3
Réponse à la réexposition médicamenteuse	3 : réponse positive 1 : réponse compatible 0 : le patient n'a pas été réexposé au médicament -2 : réponse négative	-2 à 3

Score de RUCAM : L8 : diagnostic de DILI hautement probable ; 6-8 : DILI probable ; 3-5 : DILI possible ; 1-2 : DLI peu vraisemblable ; ≤0 : DILI exclu
DILI : drug-induced liver injury.

Lors de la réunion, le Pr. Y. Horsmans a également donné quelques informations sur **l'usage de certaines molécules en dermatologie** et de leur risque d'atteinte hépatique :

- **Amoxicilline-acide clavulanique :**

Lors de l'usage de l'amoxicilline-acide clavulanique, une majoration du taux sérique des transaminases jusqu'à 3x la valeur supérieure de la normale et des phosphatases alcalines peut être observée. Il s'agit souvent d'une atteinte cholestatique et, donc, de gravité moins sévère et moins aiguë que les formes hépatocellulaires.

- **Isotrétinoïne :**

L'isotrétinoïne pose essentiellement problème chez les patients diabétiques et les patients obèses, accélérant le degré de fibrose (NASH) et, par là, augmentant le risque de survenue d'une cirrhose.

- **Méthotrexate :**

Le méthotrexate pose le même problème que l'isotrétinoïne chez les patients diabétiques et les patients obèses. Un suivi peut être proposé sous la forme d'une réalisation d'un fibroscan après 6 mois à 1 an de traitement.

Il ne faut, néanmoins, pas oublier qu'il semble exister un lien entre l'existence d'un psoriasis (pour lequel le méthotrexate est souvent prescrit) et la NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis).

Le Pr. D. Tennstedt a ensuite exposé les manifestations cutanées de l'infection par le virus de l'hépatite C.

Les atteintes cutanées sont essentiellement liées à la formation d'anticorps IgM anti-IgG et de complexes immuns circulants qui vont précipiter dans les tissus.

PRINCIPALES DERMATOSES ASSOCIÉES À L'HÉPATITE C CHRONIQUE :

CRYOGLOBULINÉMIE MIXTE (CM)

Les cryoglobulines sont à distinguer des agglutinines froides.

Les cryoglobulines sont présentes dans 5 à 50% des cas d'hépatite C mais ne sont que rarement symptomatiques. Elles correspondent à des immunoglobulines précipitant à 4°C et se redissolvant à 37°C.

Il existe 3 types de cryoglobulinémie. Le type 2 ou mixte constitué d'un composant monoclonal et d'un composant polyclonal, s'observe dans divers affections : périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrite membranoproliférative,... et hépatite C.

Les agglutinines froides sont des IgM provoquant une agglutination des globules rouges par activation du complément à une température inférieure à 37°C. A un taux significatif, ces anticorps sont responsables d'une anémie hémolytique et d'une acrocyanose. Elles se retrouvent notamment dans les pneumopathies atypiques, les infections à CMV, EBV, les connectivites, les lymphomes non Hodgkiniens.

Les cryoglobulines de même que les agglutinines froides se recherchent sur un tube sec à 37°C.

L'hépatite C est responsable de 50% des cryoglobulinémies mixtes (CM), principalement de type 2 (IgM monoclonales dirigées contre les IgG anti-VHC), plus rarement de type 3. Seulement ¼ des CM sont symptomatiques sous forme de vasculites plus ou moins sévères et étendues atteignant principalement la peau et le rein.

Parmi les signes cliniques cutanés, sont évocateurs : le **purpura vasculaire infiltré suspendu, très peu palpable** évoluant par poussées, exacerbé par le froid et sans thrombopénie (Figure 1), **les ulcères supramalléolaires chroniques**, douloureux, relativement superficiels marqués par une nécrose essentiellement périphérique (Figure 2) et les phénomènes de **Raynaud**.

Figure 1. Purpura suspendu



Figure 2. Ulcère chronique de jambe



PÉRIARTÉRITE NOUEUSE CUTANÉE (ET SYSTÉMIQUE)

La périartérite noueuse est une vasculite des vaisseaux de moyen calibre. Elle touche tous les âges mais ce sont surtout les adultes qui en sont atteints.

Si la cause reste inconnue, des associations notamment à des infections virales sont décrites : l'hépatite B (10-40% des cas), le CMV, le Parvovirus B19, l'HIV,..., et l'HCV. Cliniquement, les signes les plus constants et précoces sont l'altération de l'état général, la perte de poids, la fièvre et les arthro-myalgies.

Sur le plan cutané, différents aspects peuvent se rencontrer : purpura nécrotique (Figures 3 et 4), nodules sous-

cutanés inflammatoires et douloureux (Figure 5) et livédo ramifié (Figure 6). Une biopsie cutanée à la lame d'un nodule permet de confirmer la présence d'une vasculite nécrosante des artères de moyen calibre.

Figure 3.



Figure 4.



Figure 5.



Figure 6.



LICHEN PLAN

Le lichen plan cutané ou muqueux surtout lorsqu'il est érosif peut être associé à une hépatite C alors que < 1% du lichen plan classique est associé à l'HCV.

Ces atteintes érosives (Figure 7) sont extrêmement douloureuses et quelques fois difficiles à traiter, nécessitant l'introduction d'une corticothérapie systémique, de dapsone, d'acitrétine voire d'autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, de cyclophosphamide). Le thalidomide à la dose moyenne de 50-100 mg/jour reste une arme efficace en cas d'impasse thérapeutique (corticorésistance, corticodépendance,

contre-indication à la corticothérapie générale). Il est prescrit simultanément à une corticothérapie générale à dose dégressive et permet une cicatrisation complète ou partielle après environ 4 mois de traitement.^{2,3}

Une atteinte labiale limitée peut être efficacement traitée par cryothérapie. (Figure 8)

Figure 7. Lichen érosif buccal



Figure 8. Lichen plan labial
Traitement par cryothérapie



PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE (PCT)

La PCT se caractérise par un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase. Le déficit peut être familial ou sporadique et dans ce dernier cas le déficit enzymatique ne se manifeste que sous l'effet de facteurs externes : alcool, prise de médicaments, infection par le virus de l'hépatite C...⁴

Cliniquement, nous observons une **importante fragilité cutanée prédominant au niveau des zones photo-exposées (visage et dos des mains)** avec apparition de **bulles, érosions post-bulleuses et grains de milium** (Figure 9). Des lésions sclérodermiformes de la tête et du cou ainsi qu'une hypertrichose malaires peuvent être observées.

Figure 9.



ERYTHÈME NÉCROLYTIQUE ACRAL

Les lésions se caractérisent initialement par **des papules, des bulles érythémateuses et violacées** (Figures 10A) suivies par **des pacards bien délimités arrondies et nécrotiques** (Figure 10B)⁴. La nécrose est plus marquée en périphérie qu'au centre. Ce tableau clinique est fortement évocateur d'une hépatite C.

SIALADÉNITE LYMPHOCYTAIRE DE TYPE SJÖGREN

AFFECTIONS DONT L'ASSOCIATION AVEC LE VIRUS DE L'HÉPATITE C EST DÉBATTUE :

- Erythème noueux
- Urticaires/vasculites urticariennes
- Photosensibilisation
- Prurit
- Maladie de Behçet

Figure 10.



RÉFÉRENCES

1. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39(2):574-8.
2. Joly P. Treatment of erosive oral lichen planus with thalidomide. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:1109-12.
3. Camisa C, Popovsky J. Treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol*. 2000;136:1442-1443.
4. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 6^{ème} édition.