

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et de la Recherche Scientifique  
FACULTE DE MEDECINE  
Université Mouloud Mammeri  
TIZI OUZOU

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵏⵉⵔ ⵏ ⵙⵉⵔⵉⵎⵉⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵔⵉⵎⵉⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵔⵉⵎⵉⵏⵜ

Département de Pharmacie  
Mémoire de fin d'études

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu publiquement  
Le 01 JUILLET 2018

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Etude de l'Hépatotoxicité des antituberculeux chez des patients traités au niveau des  
SCTMR de MEDOUHA et D'AZAZGA

Réalisé par :

BAKEL SELMA

LAKHAL LITICYA

Encadrées par :

Promotrice: Dr BELAZOUGUI OURDIA

Co-promotrice: Dr KITOUS NADIA

Membres du jury :

P <sup>r</sup> . MEKACHER LR	MCB	Faculté de Médecine UMMTO	Président
D <sup>r</sup> . AMIRAT K	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Examinatrice
D <sup>r</sup> . KACIL	Assistante	Faculté de Médecine UMMTO	Examinatrice
D <sup>r</sup> . SAIDI F	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

# Dédicaces

*Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant.*

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :*

*A **Mes parents**, qui m'ont donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux leur offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je leur porte. Tout au long de mon cursus, ils m'ont soutenu, encouragé et aidé. Qu'ils trouvent dans la réalisation de ce travail l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude. Puisse Dieu, le très haut, leur accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne les déçoive.*

*A **Mes chers frères Rayane et Yanis**, pour m'avoir fait partager leur joie de vivre et m'avoir ainsi soutenu. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse, je leur souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, les protège et les garde.*

*A **mes chers grands parents**, aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour eux, leur joie et leur gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu leur prêter longue vie et beaucoup de santé.*

*A **mon binôme Selma** avec qui j'ai partagé ce travail ;*

*A **tous mes enseignants** ;*

*A **tous mes chère(s) ami(e)s : Rafik, Meriem, Ouardia, Ghiles, Anais, Sabah, Melissa, Cyria, Lydia Yc, Lydia B...***

**LITICYA**

# Dédicaces

*Avec tout respect et amour je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à **ma très chère maman...***

*A **mon très cher papa**, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes ces années de travail et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

*Jamais je ne pourrai vous remercier suffisamment pour tout ce que vous avez fait pour moi.....Que dieu le tout puissant vous préserve, vous donne la santé, le bonheur et une longue vie.*

*A ma très chère et unique sœur **Narimene** qui n'a jamais cessé d'être pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je te porte.*

*A mes adorables frères **Sidahmed, Zinou et Sami**, aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous, je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez.*

*A mon beau frère **Aziz**.*

*A mon adorable cousine **Houda**.*

*A ma chère binôme **Liticya**.*

*A tous mes **enseignants**.*

*A tous mes amis de près et de loin sans exception.*

**SELMA**

# Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

*A Notre Promotrice,*

**Dr Belazougui .O, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire en Toxicologie**

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre encadrement, et avons trouvé auprès de vous la conseillère et le guide qui nous a reçues en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande Reconnaissance et de notre profond respect.

*A Notre Co-Promotrice,*

**Dr Kitous .N, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire en Epidémiologie**

Nous vous remercions pour la qualité de votre encadrement exceptionnel, pour votre patience, rigueur et disponibilité durant la préparation de ce mémoire. Soyez assurée de notre plus sincère reconnaissance et de notre profond respect.

**Au Pr. MEKACHER, Professeur en Toxicologie**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et notre profond respect.

**Au Dr Kaci .L, Assistante Hospitalo-Universitaire en Toxicologie**

Nous tenant à vous remercier pour le temps que vous avez consacré à la lecture de notre travail et pour le plus que vous apportez en l'examinant.

**Au Dr AMIRAT.K, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire en biologie clinique**

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger ce mémoire. Votre regard sur ce travail nous honore. Nous vous adressons, notre gratitude et tout notre respect.

**Au Dr SAIDI .F, Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire en Epidémiologie**

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous vous sommes très reconnaissantes de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.

Nous remercions toute l'équipe du laboratoire de biochimie du CHU à leur tête **Dr DAHMANLD Maitre-assistante Hospitalo-Universitaire et Chef de service de Biochimie**

Ainsi que **SAHED Yasmine** et **BERKANE Lilia** pour l'aide, la gentillesse et l'encouragement qu'ils nous ont apportés.

Nous remercions également le personnel des 2 SCTMR en particulier celui d'**Azazga** pour nous avoir accueillies au sein de leur établissement et nous avoir facilité la réalisation de notre mémoire.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à l'ensemble du corps enseignant, pour toutes les connaissances qu'ils nous ont transmises.

**A Monsieur BENBOUDJEMA. A**, ta générosité et ton aide nous touche tellement. Merci pour ta présence à nos côtés tout au long de ce travail.

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui d'une façon ou d'une autre ont contribué à la réalisation de notre mémoire de fin d'étude.

# TABLE DES MATIERES

## Table des matières

Liste des abréviations .....	viii
Liste des des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiii
Liste des graphes .....	xiv
Liste des organigrammes .....	xv
Liste des annexes.....	xvi
Introduction.....	1
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>Chapitre I : Tuberculose</b>	
1. Historique .....	4
2. Epidémiologie .....	5
3. Agent pathogène .....	6
4. Histoire naturelle.....	7
4.1. Transmission .....	7
4.2. Evolution du bacille dans l'organisme .....	7
4.3. Primo-infection .....	7
4.4. Tuberculose évolutive.....	8
4.5. Facteurs de risque de développer une tuberculose évolutive .....	8
5. Clinique .....	9
5.1. Tuberculose pulmonaire commune.....	9
5.2. Tuberculose miliaire .....	9
5.3. Formes extra- pulmonaires de tuberculose.....	9
5.3.1. Tuberculose ganglionnaire .....	9
5.3.2. Tuberculose osseuse .....	9
5.3.3. Pleurésie tuberculeuse .....	9
5.3.4. Péricardite tuberculeuse.....	9
5.3.5. Tuberculoses neuroméningées .....	9
5.3.6. Tuberculoses urogénitales .....	9

5.3.7. Tuberculose digestive .....	10
5.3.8. Tuberculose cutanée .....	10
6. Diagnostic.....	10
6.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire .....	10
6.1.1. Circonstances de découverte .....	10
6.1.2. Critères d'orientation.....	10
6.1.3. Critères de certitude .....	11
6.2. Diagnostic des localisations extra pulmonaires de la tuberculose .....	11
7. Traitement .....	12
7.1. Objectifs du traitement de la tuberculose .....	12
7.2. Régimes standardisés de chimiothérapie.....	12
7.2.1. Régimes standardisés de première ligne.....	12
7.2.2. Régime standardisé de deuxième ligne .....	13
7.2.3. Régime de troisième ligne .....	14
7.3. Surveillance post-thérapeutique.....	15
8. Prévention.....	15
8.1. Vaccination par le BCG.....	15
8.2. Principaux groupes a risques.....	16
9. Résistance aux antituberculeux.....	16

## **Chapitre II : Antituberculeux**

1. Médicament essentiels .....	17
1.1. Isoniazide (INH).....	18
1.1.1. Structure.....	18
1.1.2. Propriétés physicochimiques .....	18
1.1.3. Formes galéniques et voies d'administration .....	18
1.1.4. Spectre d'activité.....	18
1.1.5. Mécanisme d'action pharmacologique .....	18
1.1.6. Toxicocinétique .....	19
1.1.7. Indications .....	19
1.1.8. Posologies .....	19

1.1.9. Effets indésirables .....	19
1.1.10. Interactions médicamenteuses .....	21
1.1.11. Contre indications .....	21
1.1.12. Précautions d'emploi .....	21
1.2. Rifampicine (RMP).....	22
1.2.1. Structure.....	22
1.2.2. Propriétés physicochimiques.....	22
1.2.3. Formes galéniques, voies et modes d'administration .....	22
1.2.4. Spectre d'activité.....	22
1.2.5. Mécanisme d'action pharmacologique .....	23
1.2.6. Toxicocinétique.....	23
1.2.7. Indications .....	23
1.2.8. Posologies.....	24
1.2.9. Effets indésirables .....	24
1.2.10. Interactions médicamenteuses.....	24
1.2.11. Contre indications .....	25
1.2.12. Précautions d'emploi .....	25
1.3. Pyrazinamide(PZA).....	25
1.3.1. Structure.....	25
1.3.2. Propriétés physico-chimiques .....	26
1.3.3. Formes galéniques et voies d'administration .....	26
1.3.4. Spectre d'activité.....	26
1.3.5. Mécanisme d'action pharmacologique .....	26
1.3.6. Toxicocinétique.....	26
1.3.7. Indications .....	27
1.3.8. Posologie .....	27
1.3.9. Effets indésirables .....	27
1.3.10. Interactions médicamenteuses.....	28
1.3.11. Contre indications .....	28
1.3.12. Précautions d'emploi .....	28
1.4. Ethambutol (EMB) .....	28

1.4.1. Structure.....	28
1.4.2. Propriété physico-chimique.....	29
1.4.3. Formes galénique et voies d'administration.....	29
1.4.4. Spectre d'activité.....	29
1.4.5. Mécanisme d'action pharmacologique .....	29
1.4.6. Toxicocinétique.....	29
1.4.7. Indications .....	29
1.4.8. Posologies.....	29
1.4.9. Effets indésirables .....	30
1.4.10. Interactions médicamenteuses.....	30
1.4.11. Contre indications .....	30
1.4.12. Précautions d'emploi .....	30
1.5. Streptomycine (STP).....	31
1.5.1. Structure.....	31
1.5.2. Propriétés physicochimiques .....	31
1.5.3. Formes galéniques et voies d'administration .....	31
1.5.4. Spectre d'activité.....	31
1.5.5. Mécanisme d'action pharmacologique .....	31
1.5.6. Toxicocinétique .....	32
1.5.7. Indications .....	32
1.5.8. Posologies .....	32
1.5.9. Effets indésirables .....	32
1.5.10. Interactions médicamenteuses .....	32
1.5.11. Contre indications .....	33
1.5.12. Précautions d'emploi .....	33
2. Médicaments de réserve .....	33
<b>Chapitre III : Hépatotoxicité des Antituberculeux</b>	
1. Foie.....	35
2. Hépatotoxicité des antituberculeux.....	37
2.1. Définition.....	37

2.2. Fréquence .....	37
2.3. Facteurs de risque.....	38
2.4. Mécanisme de l'hépatotoxicité.....	39
2.4.1. Mécanisme général de l'hépatotoxicité médicamenteuse .....	39
2.4.2. Hépatotoxicité des antituberculeux .....	42
2.4.3. Types d'hépatites induites par les antituberculeux.....	43
2.5. Aspects clinicobiologiques .....	44
2.6. Conduite à tenir devant une hépatotoxicité des antituberculeux.....	46
2.7. Prévention.....	47
2.8. Suivi thérapeutiques des antituberculeux .....	47
2.8.1. Définition.....	47
2.8.2. Place du STP dans le traitement de l tuberculose.....	48
2.8.3. Dosage analytique.....	51

## **PARTIE PRATIQUE**

### **Chapitre I: Matériels et méthodes**

1. Type et période de l'étude .....	52
2. Population et lieu de l'étude .....	52
2.1. Critères d'inclusion.....	52
2.3. Critères d'exclusion .....	52
2.4. Taille échantillonnale.....	52
3. Etape pré analytique .....	52
3.1. Fiche d'enquête individuelle .....	52
3.2. Moyens humains et matériels.....	54
3.2.1. Personnes ressources .....	54
3.2.2. Matériels d prélèvements.....	54
3.2.3. Matériels d'analyse.....	54
3.2.4. Matériels biologiques.....	56
3.2.5. Autres consommables.....	56
3.3. Déroulement de l'étude .....	56
4. Étape analytique.....	57

5. Étape post analytique.....	59
6. Critères de jugement :.....	60
6.1. Définition de l'hépatotoxicité .....	60
6.2. Symptomatologie de l'hépatotoxicité.....	61
6.3. Définition de l'Indice de Masse Corporelle.....	61
7. Analyse et exploitation des données.....	62
<b>Chapitre II: Résultats</b>	
1. Description de la population d'étude.....	63
1.1. Sexe.....	63
1.2. Age.....	63
1.3. Indice de Masse Corporelle (IMC) .....	64
1.4. Prise d'alcool.....	64
1.5 Notion de grossesse .....	65
2. Caractéristiques cliniques.....	65
2.1 Formes cliniques de tuberculose .....	65
2.2. Traitement instauré .....	66
2.3. Posologie en fonction du poids .....	67
2.4. Effets secondaires .....	68
2.5. Pathologies associées .....	69
2.6. Traitement associé .....	69
3. Surveillance clinico-biologique de la fonction hépatique .....	70
3.1. Sur le plan biologique.....	70
3.2. Sur le plan clinique .....	72
3.3. Classification de l'atteinte hépatique.....	73
4. Caractéristiques de l'hépatotoxicité.....	75
4.1. Age et sexe .....	75
4.2. Type d'atteinte hépatique .....	75
4.3. Délai d'apparition .....	75
4.4. Hépatotoxicité selon les formes cliniques de la tuberculose .....	76
4.5. Hépatotoxicité selon le schéma instauré.....	76
4.6. Evolution des paramètres biologiques dans les cas d'hépatotoxicité.....	76

4.6.1. ASAT .....	76
4.6.2. ALAT .....	77
4.6.3. PAL .....	78
4.6.4. GGT .....	79
4.6.5. BILIT .....	81
4.6.6. BILID .....	82
5. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité .....	83

### **Chapitre III: Discussion**

1. Biais et contraintes de l'étude .....	94
2. Surveillance clinico-biologique de la fonction hépatique .....	94
2.1. Sur le plan biologique .....	94
2.2. Sur le plan clinique .....	95
2.3. Classification de l'atteinte hépatique .....	95
2.4. Délai d'apparition de l'hépatotoxicité .....	96
3. Evolution des paramètres biologiques dans les cas d'hépatotoxicité .....	97
4. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité .....	97
4.1. Sexe .....	97
4.2. Age .....	97
4.3. IMC .....	98
4.4. Formes cliniques .....	98
4.5. Alcool .....	98
4.6. Paracetamol .....	99
5. Profils des patients atteints d'hépatotoxicité .....	99
Conclusion et recommandations .....	102

### **Références Bibliographiques**

### **Annexes**

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide **D**ésoxyribo**N**ucleique  
**ALAT** : **AL**anine **A**mino**T**ransferase  
**ALAT a** : ALAT phase d'attaque  
**ALAT e** : ALAT phase d'entretien  
**ARNm**: Acide **R**ibo**N**ucléique **M**essenger  
**ASAT a**: ASAT phase d'attaque  
**ASAT e** : ASAT phase d'entretien  
**ASAT**: **AS**partate **A**mino**T**ransferase  
**ATP**: Adenosine **T**ri**P**hosphate  
**ATS**: **A**merican **T**horacic **S**ociety  
**BAAR**: **B**acilles **A**cido-**A**lcool-**R**ésistants  
**BCG** : Vaccin **B**ilié de **C**almette et **G**uérin  
**BILID a** : BILID phase d'attaque  
**BILID e** : BILID phase d'entretien  
**BILID** : **B**ilirubine **D**irecte  
**BILIT a** : BILIT phase d'attaque  
**BILIT e** : BILIT phase d'entretien  
**BILIT** : **B**ilirubine **T**otale  
**BK**: **B**acille de **K**och  
**BPCO** : **B**roncho **P**neumopathie **C**hronique **O**bstructive  
**BSEP**: Protéine bile **S**alt **E**xport **P**ump  
**BTS**: **B**ritish **T**horacic **S**ociety  
**C3** : Concentration sérique à **3** heures après administration  
**CHU**: Centre **H**ospitalo-**U**niversitaire  
**CK** : Créatines **K**inases  
**DAT** : **D**ispensaire **A**nti**T**uberculeux  
**dl** : décilitre  
**E** : **E**thambutol  
**EMB**: Etha**M**butol  
**EPH**: **E**tablishement **P**ublic **H**ospitalier  
**EPSP**: **E**tablishement **P**ublic de **S**anté de **P**roximité

**ERS:** European Respiratory Society  
**g:** gramme  
**GGT a :** GGT phase d'attaque  
**GGT e :** GGT phase d'entretien  
**GGT:** Gamma Glutamyl Transferase  
**GST:** Glutathion S-Transférases  
**H:** Isoniazide  
**HEDTA:** HydroxyEthylene DiamineTriacetic Acid  
**HPLC:** High-Performance Liquid Chromatography  
**I3 :** Indice d'inactivation  
**IM :** Intramusculaire  
**INH :** Isoniazide  
**INNTI :** Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase réverse  
**IP :** Inhibiteurs de Protéase  
**IV :** Intraveineuse  
**KatG:** Mycobacterial Catalase Peroxidase Enzyme  
**l :** litre  
**LCR :** Liquide Céphalo-Rachidien  
**LIN :** Limite Inferieure Normale  
**LOD:** Limite Of Detection  
**LOQ:** Limite Of Quantification  
**LSN :** Limite Supérieure Normale  
**MDR :** Bacilles Multi Résistants (MultiDrug-Resistant)  
**mg :** milligramme  
**ml :** millilitre  
**mmol :** millimole  
**mol :** mole  
**NAD :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide  
**NADH :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit  
**NADPH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate  
**NAT2 :** N-AcetylTransferase 2  
**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé  
**PAL :** Phosphatase ALcaline

**PAL a** : PAL phase d'attaque

**PAL e** : PAL phase d'entretien

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PTPM** : Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale

**PZA** : Pyrazinamide

**R** : Rifampicine

**R1** : Réactif 1

**R2** : Réactif 2

**RMP** : RifaMPicine

**S** : Streptomycine

**SCTMR** : Service de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires

**STP**: StrePTomycine

**STP**: Suivi Thérapeutique Pharmacologique

**TNF-a**: Tumor Necrosis Factor a

**TP**: Taux de Prothrombine

**UI** : Unité Internationale

**UV** : UltraViolet

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**Z** : Pyrazinamide

**μmol** : micromole

## Liste des tableaux

Tableau 1. Les associations des médicaments antituberculeux essentiels pour l'adulte .....	33
Tableau 2. Les médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie .....	34
Tableau 3. Les concentrations plasmatiques des antituberculeux essentiels.....	49
Tableau 4. Valeurs de références des paramètres du bilan hépatique. ....	57
Tableau 5. Sévérité de l'atteinte hépatique. ....	58
Tableau 6. Critère diagnostic d'une hépatite aigue toxique. ....	58
Tableau 7. Symptomatologie de l'atteinte hépatique.....	59
Tableau 8. Classification de l'Indice de Masse Corporelle .....	59
Tableau 9. Répartition des patients selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC) .....	62
Tableau 10. Répartition des patients selon le schéma instauré .....	64
Tableau 11. Le schéma instauré selon les formes cliniques .....	64
Tableau 12. Dose journalière en phase d'attaque (DJPA) selon le poids.....	65
Tableau 13. Dose journalière en phase d'entretien(DJPE) selon le poids .....	65
Tableau 14. Répartition des patients selon les comorbidités.....	67
Tableau 15. Résumé des bilans hépatiques réalisés en phase d'attaque .....	69
Tableau 16. Résumé des bilans hépatiques réalisés en phase d'entretien .....	69
Tableau 17. Répartition de la population d'étude selon les taux des paramètres hépatiques .	70
Tableau 18. Répartition de la population d'étude selon les symptômes présentés au cours du traitement .....	71
Tableau 19. Classification de la sévérité de l'atteinte hépatique .....	72
Tableau 20. Typologie de l'atteinte hépatique .....	73
Tableau 21. Hépatotoxicité selon les formes cliniques.....	74
Tableau 22. Hépatotoxicité selon le schéma instauré .....	74
Tableau 23. Facteurs de risques d'hépatotoxicité chez les patients sous traitement antituberculeux .....	81
Tableau 24. Principaux résultats de l'étude.....	82
Tableau 25. Fréquence de l'hépatotoxicité aux antibacillaires dans différentes séries de la littérature.....	94

## Liste des figures

Figure 1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	6
Figure 2. Structure de l'isoniazide .....	18
Figure 3. Structure de la rifampicine .....	22
Figure 4. Structure du pyrazinamide.....	26
Figure 5. Structure de l'éthambutol .....	28
Figure 6. Structure de la streptomycine .....	31
Figure 7. Faces viscérales du foie. ....	35
Figure 8. Vascularisation afférente du foie. ....	36
Figure 9. Organisation du lobule hépatique. ....	36
Figure 10. Conséquences physiopathologiques de la génération d'un métabolite réactif au niveau des hépatocytes.....	40
Figure 11. Mécanismes d'altération du métabolisme des lipides par les médicaments et conséquences physiopathologiques.....	41
Figure 12. Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses.....	42
Figure 13. Principaux mécanismes et différents types d'hépatites .....	44
Figure 14. Conduite à tenir en cas d'élévation de l'activité sérique de l'ALAT au cours d'un traitement .....	47
Figure 15. Automate Architect ci4100 utilisé dans le laboratoire de biochimie du CHU Tizi-Ouzou.....	55

## Liste des graphes

Graphe 1 Répartition des patients selon le sexe.....	61
Graphe 2. Répartition des patients selon l'âge.....	61
Graphe 3. Répartition des patients selon la consommation d'alcool.....	62
Graphe 4. Répartition des patients selon les formes cliniques de tuberculose.....	63
Graphe 5. Répartition des patients selon l'existence d'effets secondaires au traitement antituberculeux .....	66
Graphe 6. Répartition des patients selon les effets secondaires survenus.....	66
Graphe 7. Répartition des patients selon l'existence de traitements associés .....	67
Graphe 8. Répartition des patients selon les traitements associés .....	68
Graphe 9. Délai d'apparition de l'hépatotoxicité chez les patients sous traitement antituberculeux .....	73
Graphe 10. Evolution des taux d'ASAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement.....	75
Graphe 11. Evolution des taux d'ASAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité -phase d'entretien.....	75
Graphe 12. Evolution des taux d'ALAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement.....	76
Graphe 13. Evolution des taux d'ALAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité .....	76
Graphe 14. Evolution des taux de la PAL chez les patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement.....	77
Graphe 15. Evolution des taux de PAL chez les patients atteints d'hépatotoxicité .....	77
Graphe 16. Evolution des taux de la GGT chez les patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement.....	78
Graphe 17. Evolution des taux de GGT chez les patients atteints d'hépatotoxicité .....	78
Graphe 18. Evolution des taux de la BILIT chez les patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement.....	79
Graphe 19. Evolution des taux de la BILIT chez les patients atteints d'hépatotoxicité .....	79
Graphe 20. Evolution des taux de la BILID chez les patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement.....	80

Graphe 21. Evolution des taux de la BILID chez les patients atteints d'hépatotoxicité - phase d'entretien.....	80
Graphe 22. Evolution des paramètres hépatiques chez la patiente A.F atteinte d'hépatotoxicité.....	85
Graphe 23. Evolution des paramètres hépatiques chez le patient K.Y atteint d'hépatotoxicité .....	87
Graphe 24. Evolution des paramètres hépatiques chez le patient M.B atteint d'hépatotoxicité .....	89
Graphe 25. Evolution des paramètres hépatiques chez le patient M.R atteint d'hépatotoxicité .....	91

### Liste des organigrammes

Organigramme 1.Répartition de la population d'étude selon le bilan hépatique.....	72
---	----

## Liste des Annexes

Annexe I. Exploration de la fonction hépatique

Annexe II. Fiche de renseignements

Annexe III. Réactifs utilisés pour le dosage des paramètres hépatiques.

Annexe IV. Demande d'autorisation d'accès.

Annexe V. Fiches techniques des paramètres hépatiques.

Annexe VI. Définition de la CIM-10.

Annexe VII. Evolution des paramètres biologiques dans le cas d'hépatotoxicité.

# **INTRODUCTION GENERALE**

### Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse due au complexe *Mycobacterium tuberculosis* principalement *Mycobacterium tuberculosis*. Ces microorganismes sont également appelés bacilles “tuberculeux” ou bacilles acido-alcoolrésistants (BAAR). C’est une maladie contagieuse, elle se propage principalement par voie aérienne et se transmet d’homme à homme.

La tuberculose peut atteindre n’importe quel tissu de l’organisme essentiellement le poumon. Les formes extra-pulmonaires sont plus rares.

Cette maladie représente un problème de santé publique à travers le monde. Elle continue sous toutes ses formes à sévir dans les pays en voie de développement et connaît une fréquence croissante dans les pays occidentaux depuis l’épidémie du SIDA et l’émergence de bacilles multi résistants aux antibiotiques [1].

C’est une maladie à prédominance masculine et survenant dans 75% des cas dans la tranche d’âge allant de 15 à 50ans [2].

En 2015, L’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à 10.4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde, dont 5.9 millions chez les hommes, 3.5 millions chez les femmes et 1 million chez les enfants.

La tuberculose est une maladie infectieuse devenue actuellement curable sous réserve d’un traitement bien conduit, associant plusieurs antituberculeux. La prise en charge de la tuberculose repose sur un traitement standardisé par l’OMS [3].

En pratique, ce traitement repose sur :

- En phase d’attaque, une tri- ou quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) pendant deux mois.
- En phase d’entretien, une bithérapie (isoniazide, rifampicine) durant quatre mois.

En Algérie, 3 régimes standardisés sont appliqués : les régimes standardisés de première ligne, le régime standardisé de deuxième ligne et le régime de troisième ligne [4].

Si l’efficacité des médicaments actuellement disponibles est indéniable, leur mauvaise tolérance constitue souvent la rançon de leur succès thérapeutique. Les médicaments antituberculeux peuvent être responsables de nombreux effets indésirables : cutanés [5], hépatiques, neurologiques [6]et immuno allergiques [7].

L’hépatotoxicité représente l’effet indésirable prééminent (20 % des cas) [8]. Tous les antituberculeux peuvent entraîner une atteinte hépatique allant de la simple perturbation du bilan hépatique jusqu’aux hépatites fulminantes imposant l’arrêt immédiat du traitement.

La toxicité hépatique aux antituberculeux peut survenir avec une fréquence variable, elle prédomine pour les trois antibacillaires de base (isoniazide [INH], rifampicine [RMP], pyrazinamide [PZA]).

L'INH est l'un des antituberculeux les plus toxiques pour le foie. La rifampicine potentialise la toxicité hépatique de l'INH.

L'hépatotoxicité était un problème majeur du PZA dans les premières années de son utilisation. Les hépatites toxiques peuvent apparaître à n'importe quel moment du traitement les plus graves dans les 15 premiers jours et les hépatites mortelles sont décrites la première semaine. Il n'y a pas de recommandations concernant le rythme du dosage des transaminases [9].

En Algérie, le bilan biologique des fonctions hépatiques est réservé aux malades à risque, identifiés par l'interrogatoire et l'examen physique, alors qu'ailleurs ce bilan se fait systématiquement chez tous les patients sous antituberculeux. C'est dans cette optique, qu'une étude a été entreprise dont l'objectif est d'établir le risque potentiel d'hépatotoxicité chez des patients sous traitement antituberculeux suivis au niveau des SCTMR (EX DAT) de Medouha et d'Azazga dans le but est de mettre en avant l'intérêt du bilan hépatique systématique chez ces malades tout en évitant les complications et les couts que peut engendrer la prise en charge de l'hépatotoxicité.

### **Objectif principal :**

- Estimer la fréquence de l'hépatotoxicité secondaire au traitement antituberculeux.

### **Objectifs secondaires :**

- Etudier les caractéristiques des patients atteints d'hépatotoxicité secondaire au traitement antituberculeux.
- Identifier les facteurs de risque incriminés dans l'hépatotoxicité secondaire au traitement antituberculeux.
- Déceler d'éventuels effets indésirables liés au traitement.

**PREMIERE PARTIE**

# **PARTIE THEORIQUE**

# CHAPITRE I

## TUBERCULOSE

## 1. Historique

La tuberculose existe au moins depuis 120 siècles ; elle était reconnue par les médecines grecque, chinoise, égyptienne et indienne. Des preuves définitives de tuberculose ont été trouvées dans les épines des momies égyptiennes datant de 5000 avant J. -C. En 460 av. J. -C, Hippocrate a décrit la tuberculose comme étant la maladie la plus répandue, il a également décrit des tubercules, des ulcérations et des pleurésies ainsi que les premiers traitements.

Vers le 16<sup>ème</sup> siècle, la tuberculose avait fait son chemin en Europe et a été appelée la peste blanche. En 1720, le médecin anglais Benjamin Marten a émis l'hypothèse que cette dernière pourrait être causée par "des créatures vivantes merveilleusement minuscules". En 1865, un chirurgien français, Jean-Antoine Villemin, montra que cette maladie était contagieuse, et en 1882 un scientifique allemand nommé Robert Koch a découvert la bactérie responsable de la tuberculose « *Mycobacterium tuberculosis* ».

En 1943, le Dr Selman Wakesman a découvert la streptomycine, le premier antibiotique à traiter la tuberculose ; s'ensuivit une succession rapide de médicaments antituberculeux si efficaces que presque tous les sanatoriums fermèrent définitivement leurs portes dans les années 1960.

Au milieu des années 1980, les cas de tuberculose ont commencé à augmenter légèrement. Cette dernière a été attribuée à la hausse de l'infection par le VIH, à l'immigration et à l'émergence de la tuberculose multi résistante [10].

## 2. Epidémiologie

La tuberculose reste au plan mondial une cause importante de mortalité et de morbidité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. C'est une maladie du sexe masculin dans 2/3 des cas et survient dans environ 75% des cas dans le groupe d'âge économiquement productif soit la tranche d'âge 15-50ans. La tuberculose est responsable de 25% de tous les décès évitables dans les pays en voie de développement [2].

En 2015, 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose ont été comptabilisés dans le monde, dont 5,9 millions (56 %) chez les hommes, 3,5 millions (34 %) chez les femmes et 1 million (10 %) chez les enfants. Les personnes vivant avec le VIH représentaient 1,2 million (11 %) sur l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose.

Six pays représentaient 60 % des nouveaux cas : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du sud.

En 2015, 480 000 personnes ont développé une tuberculose multi résistante et 100 000 autres ont développé une tuberculose résistante à la rifampicine. L'Inde, la Chine et la Fédération de Russie représentaient 45% du total de 580 000 cas.

Selon l'organisation mondiale de la santé, 1,4 million de décès en 2015 étaient dus à la tuberculose et 0,4 million de décès supplémentaires concernaient les cas de tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. Bien que le nombre de décès par tuberculose ait baissé de 22 % entre 2000 et 2015, la tuberculose demeure l'une des 10 principales causes de décès dans le monde [3].

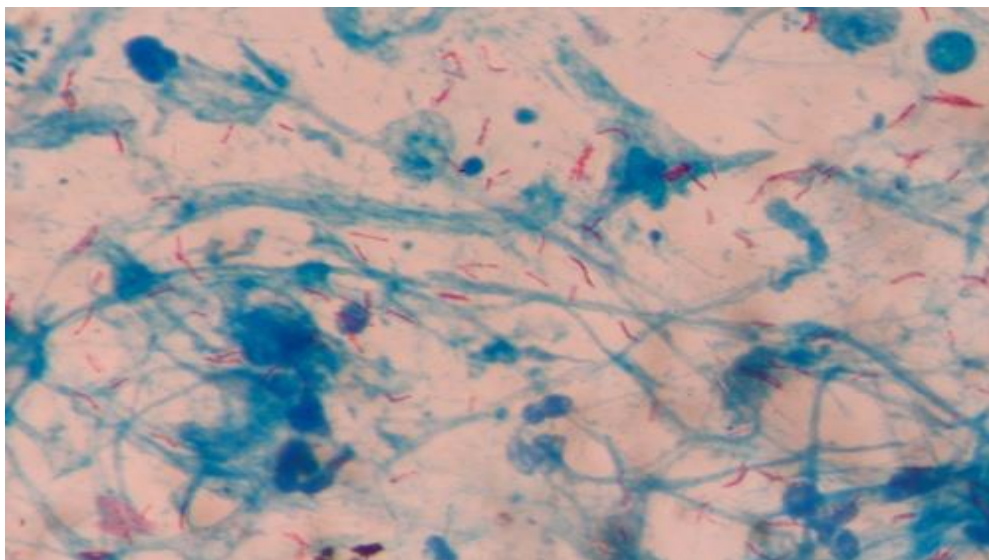
Selon une estimation faite par l'OMS, près de 22 998 nouveaux cas de tuberculose seraient survenus en Algérie en 2016 avec une incidence estimée à 29 pour 100000 habitants (11 pour 100000 habitants chez les femmes et 18 pour 100000 habitants chez les hommes). Parmi ces cas, 37% étaient pulmonaires [11].

### 3. Agent pathogène

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* principalement *Mycobacterium tuberculosis*.

Les mycobactéries sont des bacilles aérobies stricts ou micro aérophiles, immobiles, non sporulés ; les mycobactéries se caractérisent par une paroi très particulière au sein du monde bactérien qui leur confère, entre autres, des propriétés tinctoriales spécifiques, l'acido-alcool-résistance et une résistance à de nombreux antibiotiques.

Parasite strict de l'homme, *M.tuberculosis* est le principal agent de la tuberculose humaine. En microscopie optique, *M.tuberculosis* est un bacille fin, légèrement incurvé, de 2 à 5 microns de long sur 0,2 à 0,3 microns de large. Il se distingue des autres espèces bactériennes par ses exigences de culture et sa lenteur de croissance. Il ne croît pas sur les milieux de culture ordinaires, seuls les milieux qui contiennent du sérum, de la glycérine, de la pomme de terre glycinée, de l'œuf ou de l'albumine bovine permettent une culture abondante. Les milieux de culture les plus employés pour le diagnostic de la tuberculose sont les milieux solides à l'œuf de Loewenstein-Jensen. Le temps de division de *M.tuberculosis* étant de 20 heures en moyenne, les cultures sur milieu solide ne sont positives qu'après 21 à 28 jours d'incubation à 37°C [1].



**Figure 1.** *Mycobacterium tuberculosis* [12].

## 4. Histoire naturelle

### 4.1. Transmission

La transmission du bacille est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérienne. La source d'infection est un patient ayant une tuberculose pulmonaire ou laryngée, qui expectore des bacilles. En toussant, en parlant ou en éternuant, le patient produit de fines gouttelettes infectieuses. Elles peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures, selon l'environnement. La contamination se produit lors de l'inhalation des gouttelettes. La lumière solaire, les rayons UV et la ventilation sont des moyens efficaces de décontamination de l'environnement. Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents. L'inoculation cutanée ou muqueuse et l'inhalation à partir des milieux de culture sont rares, toutefois des cas ont été observés chez le personnel de laboratoire. Rarement, une contamination digestive par *M. bovis* peut survenir suite à la consommation de lait de vache.

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique direct des crachats sont de loin les plus contagieux. Ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux [13].

### 4.2. Evolution du bacille dans l'organisme

Quand une personne inhale des gouttelettes contenant *M.tuberculosis*, la plupart des gouttelettes de grande taille se logent dans les voies respiratoires supérieures (nez et gorge) où il est peu probable que l'infection se développe. En revanche, des gouttelettes de petite taille peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires où l'infection peut alors se développer [13].

### 4.3. Primo-infection

Après la contamination, *M. tuberculosis* se multiplie lentement dans l'organisme, le plus souvent dans les alvéoles terminales des poumons (foyer primaire) et dans les ganglions des aires de drainage correspondantes : c'est la primo-infection [13].

En 1 à 2 mois, grâce aux lymphocytes et macrophages, le foyer primaire est circonscrit, encapsulé et centré par une zone de nécrose parenchymateuse (nécrose caséuse). C'est à ce moment qu'apparaît l'immunité tuberculeuse spécifique et que l'on observe le virage de la réaction cutanée à la tuberculine. Ce stade est habituellement asymptomatique [13].

#### 4.4. Tuberculose évolutive

Avant que l'immunité ne s'installe, les bacilles provenant du complexe primaire peuvent être transportés et disséminés dans l'organisme via le système lymphatique ou la circulation sanguine. Les foyers secondaires contenant des bacilles peuvent se constituer, en particulier dans les poumons, ganglions lymphatiques, membranes séreuses, méninges, os et reins. Dès que la réponse immunitaire est activée, la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Pourtant, des bacilles peuvent rester latents dans les foyers secondaires pendant des mois voire des années [13].

Différents facteurs peuvent réduire l'immunité (par exemple l'infection par le VIH) et conduire à la réactivation des bacilles et à leur multiplication dans un ou plusieurs de ces foyers. Cette réactivation ou la progression de foyers primaires ou secondaires entraîne une tuberculose évolutive [13].

#### 4.5. Facteurs de risque de développer une tuberculose évolutive

Le risque dépend d'un certain nombre de facteurs :

- ✓ Infection par le VIH ;
- ✓ Diabète ;
- ✓ Malnutrition ;
- ✓ Corticothérapie prolongée ;
- ✓ Certains cancers ;
- ✓ Maladie rénale sévère ;
- ✓ Alcoolisme ;
- ✓ Usage de stupéfiants ;
- ✓ Age : -jeune enfant (risque multiplié par 2 chez l'enfant de moins de 5 ans) ;  
-personnes de plus de 60 ans (risque multiplié par 5) ;
- ✓ Grossesse ;
- ✓ Lésions pulmonaires préalables ;
- ✓ Tabagisme ;
- ✓ Silicose ;
- ✓ Intensité de l'exposition (nombre de bacilles inhalés) et contagiosité du patient-source ;
- ✓ Durée de l'exposition ;
- ✓ Résidents et personnel travaillant dans des lieux confinés [13].

## **5. Clinique**

### **5.1. Tuberculose pulmonaire commune**

Atteint en priorité les sommets et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Les signes cliniques associent habituellement une altération de l'état général et des signes respiratoires [14].

### **5.2. Tuberculose miliaire**

C'est une infection généralisée disséminée par voie hémotogène (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc.), faite de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil (miliaire)[15].

### **5.3. Formes extra- pulmonaires de tuberculose**

#### **5.3.1. Tuberculose ganglionnaire**

Les adénopathies sont les formes de tuberculose extra pulmonaire les plus fréquentes [15].

#### **5.3.2. Tuberculose osseuse**

Elle correspond à une atteinte vertébrale et discale [15].

#### **5.3.3. Pleurésie tuberculeuse**

L'épanchement pleural tuberculeux en lui-même est souvent asymptomatique, en particulier s'il est inférieur à 300ml. La ponction pleurale peut aider au diagnostic [13].

#### **5.3.4. Péricardite tuberculeuse**

Les signes cliniques sont des douleurs thoraciques, un essoufflement, des œdèmes des membres inférieurs et parfois une ascite [13].

#### **5.3.5. Tuberculoses neuroméningées**

La méningite tuberculeuse associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux progressif et peu intense [14].

#### **5.3.6. Tuberculoses urogénitales**

La localisation rénale est fréquente. Elle peut rester longtemps asymptomatique avant l'apparition des signes et symptômes génitaux-urinaire [13].

### 5.3.7. Tuberculose digestive

La contamination du tube digestif se fait par la déglutition de sécrétions contaminées. L'ensemble du tube digestif peut être impliqué, depuis la bouche jusqu'à l'anus, sous forme d'ulcérations ou de masse d'allure tumorale exubérante pouvant faire dévier le diagnostic[15].

### 5.3.8. Tuberculose cutanée

Lésions chroniques indolores non pathognomoniques, allant d'une petite papule érythémateuse à de grands tuberculomes [13].

## 6. Diagnostic

### 6.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire

#### 6.1.1. Circonstances de découverte

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire doit être évoqué devant tout malade qui consulte pour des symptômes respiratoires durables ou évocateurs. Il doit être évoqué quand, à l'occasion d'un examen radiologique systématique, on découvre une image pulmonaire anormale compatible avec le diagnostic.

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose sur des critères d'orientation (cliniques et radiologiques) et sur des critères de certitude (bactériologiques) [4].

#### 6.1.2. Critères d'orientation

Les plus communément observés sont :

- ✓ Des symptômes fonctionnels respiratoires : toux persistante pendant plus de 15 jours, crachats parfois striés de sang ou hémoptysie de petite abondance ;
- ✓ Des symptômes généraux : anorexie, amaigrissement, asthénie, fièvre persistante et sueurs nocturnes ;
- ✓ Des signes radiologiques : la radiographie thoracique apporte des éléments de présomption en montrant des images suspectes et évocatrices de tuberculose active :
  - Opacités circonscrites arrondies, de petite taille, de 3 à 10 mm de diamètre, ou «nodules » ;
  - Opacités en nappe ou « infiltrats » ;
  - Clartés ou « cavernes » apparaissant au sein d'un infiltrat puis s'individualisant [4].

### 6.1.3. Critères de certitude

Le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire repose sur l'examen bactériologique d'au moins deux échantillons d'expectoration dont l'un recueilli obligatoirement le matin à jeun au réveil. L'examen microscopique permet de faire rapidement le diagnostic des formes les plus contagieuses. Il est fait sur des échantillons d'expectoration recueillis à des moments différents : Le premier échantillon est prélevé sur place lors de la première consultation, au moment où le malade est reconnu comme suspect de tuberculose. Le second échantillon est recueilli par le malade lui-même à domicile le matin à jeun, au réveil, et ramené dans la journée par le malade dans le service où il a consulté.

Les examens bactériologiques permettent de distinguer deux groupes de cas :

- Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif, qui sont les plus nombreux, représentent 75 à 85% des cas de tuberculose pulmonaire.
- Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif, qui ne représentent que 15 à 25% des cas de tuberculose pulmonaire, ont pour la plupart une culture positive au moins[4].

### 6.2. Diagnostic des localisations extra pulmonaires de la tuberculose

Le diagnostic des localisations extra pulmonaires repose sur des arguments de présomption ou sur des arguments de certitude.

- Les cas présumés : Le diagnostic de tuberculose extra pulmonaire peut être retenu avec une forte probabilité si l'on réunit les critères suivants qui définissent les « cas présumés » :
  - Un tableau clinique et éventuellement radiologique compatible réunissant des symptômes généraux d'infection subaiguë ou chronique, des signes fonctionnels et physiques variables selon la localisation et éventuellement une imagerie évocatrice ;
  - Des signes cyto-histologiques d'inflammation chronique ;
  - Un test tuberculique positif ;
  - Elimination d'autres étiologies à l'origine des symptômes et signes observés.
- Les cas prouvés :

Les critères du diagnostic de certitude sont bactériologiques et/ou histocytologiques.

Le diagnostic de tuberculose extra pulmonaire ne peut être posé avec certitude que si l'on dispose au moins de l'un des trois critères suivants qui définissent les « cas prouvés ».

- La mise en évidence du bacille de la tuberculose par la culture d'un prélèvement pathologique ;

- La découverte d'un follicule caséux (foyer arrondi fait de cellules épithéliales, de quelques cellules géantes et d'une couronne de lymphocytes, avec nécrose caséuse centrale) ;
- L'examen au microscope d'un frottis de pus caséux après coloration à l'hématéine éosine montrant une nappe éosinophile anhiste, contenant quelques débris cellulaires[4].

#### ✓ Test tuberculique

L'injection intradermique de protéines spécifiques du bacille de la tuberculose appelées tuberculine dans la peau d'un sujet infecté par ce germe ou vacciné au BCG (Bacille de Calmette et Guérin) provoque une réaction inflammatoire d'intensité maximale en 72 heures, qui est une réaction d'hypersensibilité retardée.

Une réaction positive à la tuberculine constitue l'un des critères diagnostiques essentiels de la tuberculose et des localisations extra pulmonaires, ainsi que le critère essentiel de la tuberculose latente [4].

## 7. Traitement

Selon le programme national de lutte antituberculeuse [4] :

### 7.1. Objectifs du traitement de la tuberculose

Le traitement de la tuberculose, fondé sur une chimiothérapie spécifique, a un double objectif, individuel et collectif :

- Au plan individuel, il guérit les malades atteints de tuberculose ;
- Au plan collectif, il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection ; il prévient l'émergence ou l'amplification de la résistance du bacille aux antibiotiques.

**7.2. Régimes standardisés de chimiothérapie :** selon le programme national de lutte contre la tuberculose il existe plusieurs régimes :

#### 7.2.1. Régimes standardisés de première ligne

Sont au nombre de deux qui ne diffèrent que par le nombre de médicaments associés durant la phase initiale.

Ils s'appliquent à la grande majorité des malades, en première intention.

- Le régime 2 RHZE / 4 RH : c'est le régime de première ligne utilisé en Algérie depuis 2002. Il comporte une phase initiale intensive de deux mois avec administration quotidienne d'éthambutol (E), d'isoniazide (H), rifampicine (R) et pyrazinamide (Z), suivie d'une phase de continuation de quatre mois avec administration quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (HR). Ce régime de première ligne s'applique aux nouveaux malades jamais traités auparavant qui ont des formes de tuberculose pulmonaire hautement contagieuses ou potentiellement contagieuses, ou encore des formes de tuberculose extra pulmonaire entraînant un pronostic vital ou fonctionnel sévère. Il s'applique donc aux catégories de diagnostic suivantes :
  - Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive ;
  - Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive ;
  - Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative après au moins 6 examens microscopiques négatifs mais avec extension des lésions radiologiques.
  - Les primo infections symptomatiques avec adénopathies médiastinales et opacités pulmonaires ;
  - Les nouveaux cas de formes sévères de tuberculose : méningite, miliaire aiguë, tuberculose vertébrale, rénale et péricardique.
- Le régime 2 RHZ / 4 RH : ce régime ne diffère du premier que par l'absence d'éthambutol durant la phase intensive des deux premiers mois. Il s'applique aux malades tuberculeux porteurs de lésions pauci-bacillaires, non contagieux, ne risquant pas de développer de résistance bactérienne, qui sont :
  - Les cas de primo-infection avec adénopathie hilare ou médiastinales, sans lésion pulmonaire visible.
  - Les cas de tuberculose extra-pulmonaire courants et simples : tuberculose pleurale, ganglionnaire périphérique, péritonéale à forme ascitique, osseuse et osteoarticulaire des membres, hépatiques, génitale ou cutanéomuqueuse.

### 7.2.2. Régime standardisé de deuxième ligne

Le régime 2SHRZE/1HRZE/5HRE est un régime de 8 mois qui associe : streptomycine (S), isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E), administrés quotidiennement pendant les deux premiers mois, suivis de l'administration quotidienne de

l'isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E), durant le troisième mois, et de l'administration quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (HR) et d'éthambutol (E) pendant les cinq derniers mois. Ce régime a vu son efficacité prouvée chez des malades déjà traités par une chimiothérapie de première ligne, et qui sont porteurs soit de bacilles encore sensibles aux antituberculeux, soit de bacilles résistants à l'isoniazide seul ou associé à la streptomycine. Par contre, ce régime a un taux d'échec élevé chez les malades porteurs de bacilles multi-résistants, à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

Ce traitement de deuxième ligne ne s'applique donc qu'aux malades qui ont reçu un traitement de première ligne (complet ou incomplet) et qui expectorent à nouveau des bacilles, décelés par l'examen microscopique ou la culture. Ce régime ne s'applique qu'à moins de 10% des malades atteints de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive.

### 7.2.3. Régime de troisième ligne

Ce régime s'adresse principalement aux malades qui ont reçu un régime de deuxième ligne standardisé, sous stricte supervision et qui, au cinquième mois de traitement ou plus tard, demeurent des « cracheurs chroniques persistants » de bacilles, c'est-à-dire qu'ils présentent trois examens microscopiques successifs positifs sur des échantillons d'expectoration recueillis à une semaine d'intervalle. Ces malades, représentent moins de 3% de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive. Ils sont généralement porteurs de bacilles résistants et dans plus des deux tiers des cas, de bacilles multi-résistants, à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

Le régime de 3<sup>ème</sup> ligne standardisé comporte :

- Une phase initiale : durant au moins 4 mois, comportant cinq médicaments de réserve: éthionamide, ofloxacine, kanamycine, cyclosérine, associés au pyrazinamide.

Le pyrazinamide, qui fait partie des médicaments essentiels, est utilisée dans ce régime en raison de la persistance habituelle de son activité, et de son action synergique avec la kanamycine qui doit être arrêtée à la fin du 3<sup>ème</sup> mois en raison de sa toxicité cumulative avec la streptomycine reçue précédemment.

- Une phase d'entretien : de 18 à 20 mois comportant l'administration quotidienne des trois médicaments les mieux tolérés, habituellement : éthionamide, ofloxacine et le pyrazinamide.

### 7.3. Surveillance post-thérapeutique

Elle est inutile. Pour la majorité des malades lorsqu'un traitement antituberculeux a été administré régulièrement jusqu'à son terme, le risque de rechute dans les deux ans qui suivent l'arrêt du traitement est minime. Il est donc inutile de répéter systématiquement et périodiquement les examens bactériologiques et radiologiques après avoir constaté la guérison. Il suffit de recommander au malade guéri de consulter à nouveau en cas de réapparition de symptômes respiratoires ou extra respiratoires. Au cours de cette consultation on vérifiera par un examen clinique, radiologique et surtout bactériologique, s'il s'agit bien d'une rechute de tuberculose évolutive, ou d'une autre maladie respiratoire (aspergillose, cancer, BPCO).

## 8. Prévention

Au niveau communautaire, le traitement des malades contagieux est la meilleure mesure de prévention de la tuberculose. Au niveau individuel la prévention comporte deux mesures techniques : la vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et la prescription d'une chimio prophylaxie aux sujets de groupes à risques [16].

### 8.1. Vaccination par le BCG

La vaccination par le BCG des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves et parfois mortelles de la maladie (méningite ou miliaire tuberculeuses).

La vaccination par le BCG a été rendue obligatoire et gratuite en Algérie dès 1969 (décret n° 69-88 du 17 juin 1969).

Elle représente, dans le programme élargi de vaccination, la première vaccination de la vie, avec la vaccination antipoliomyélitique et la vaccination contre l'hépatite virale B.

Qui doit être vacciné par le BCG ?

- Tous les enfants nés viables dans une maternité d'hôpital, de polyclinique urbaine ou rurale et de clinique privée, quel que soit leur poids de naissance, avant la sortie de la maternité ;
- Tous les enfants nés à domicile ;
- Tous les enfants âgés de 0 à 14 ans révolus, non porteurs de cicatrice vaccinale, lorsqu'ils se présentent dans une structure sanitaire ;
- Dans tous les cas, la vaccination est faite sans test tuberculinique préalable [4].

## 8.2. Principaux groupes à risques

Les « groupes à risque » sont des groupes de la population générale ayant un risque de contracter la maladie supérieure (5 à 10 fois) à celle de la population générale, soit parce qu'ils ont plus de risque d'être infectés, soit parce qu'ils ont plus de risques de développer la maladie une fois infecté.

-Les groupes les plus exposés à des sources de contamination :

- Dans l'entourage des malades ;
- Dans les structures sanitaires.

-Les groupes ayant une baisse de l'immunité :

- Sujets séropositifs au VIH ;
- Autres maladies : silicose, lymphome, diabète ;
- Prise de traitements immunosuppresseurs ;
- Toxicomanie et alcoolisme.

- Les démunis et les marginaux ;

- Les migrants et les réfugiés venant des pays à haute prévalence de la tuberculose ;

-Les sujets ayant des séquelles étendues de tuberculose non traitée [16].

## 9. Résistance aux antituberculeux

L'utilisation non raisonnée des antituberculeux conduit à l'émergence de souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. On compte environ 440 000 nouveaux cas par an dans le monde de tuberculose résistante aux deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide et la rifampicine. Ces tuberculoses sont dites multirésistantes et leur traitement repose depuis une vingtaine d'années sur l'utilisation des fluoroquinolones et des antibiotiques injectables de réserve que sont l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine. C'est donc tout naturellement que l'on voit émerger depuis cinq ans des souches résistantes à ces antituberculeux de réserve, dites tuberculoses ultrarésistantes. Les tuberculoses ultrarésistantes sont très difficiles à traiter et leur pronostic se rapproche de celui d'une tuberculose non traitée avec une mortalité qui peut atteindre 50 % à 100 %. Afin d'éviter l'apparition de nouvelles souches résistantes et l'échéance de souches intraitables, il faut prendre en charge correctement les tuberculoses à bacilles sensibles[17].

## **CHAPITRE II**

# **ANTITUBERCULEUX**

Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes :

- Les médicaments essentiels.
- Les médicaments de réserve.

### 1. Médicaments essentiels

Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq :

- L'isoniazide (H) ;
- La rifampicine (R) ;
- La streptomycine (S) ;
- Le pyrazinamide (Z) ;
- L'éthambutol (E).

Les quatre premiers possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales : ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'ils sont associés.

- L'isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des médicaments majeurs, hautement bactéricides et stérilisants.
- La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement.
- Le pyrazinamide est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante.
- L'éthambutol est un bactériostatique dont le rôle est de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine [4].

## 1.1. Isoniazide (INH)

### 1.1.1. Structure

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique, constitué d'un noyau pyridinique et d'un groupe hydrazide [18].

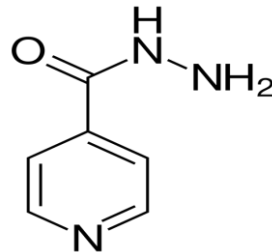


Figure 2. Structure de l'isoniazide [18].

### 1.1.2. Propriétés physicochimiques

Aiguilles incolores ou poudre cristalline solubles dans l'eau et assez solubles dans l'alcool [19].

### 1.1.3. Formes galéniques et voies d'administration

- Comprimés à 100 et 300 mg ;
- Voie d'administration : orale [4].

### 1.1.4. Spectre d'activité

L'INH est très actif contre le Bacille de Koch et modérément actif sur *Mycobacterium kansasii*. L'INH est rapidement bactéricide sur les bacilles à division rapide (cavernes). Il est bactéricide sur les bacilles intracellulaires et peu ou pas actif sur les bacilles de foyers caséux; c'est l'antituberculeux pour lequel la résistance primaire est la plus importante [19].

### 1.1.5. Mécanisme d'action pharmacologique

L'isoniazide est un antituberculeux bactéricide qui inhibe la synthèse de la paroi bactérienne. Il s'agit d'une prodrogue qui doit être activé par l'enzyme catalase-peroxydase codée par le gène KatG; l'activation de l'isoniazide produit des radicaux libres dérivés de l'oxygène (superoxyde, peroxyde d'hydrogène et peroxy-nitrite) et radicaux libres organiques qui inhibent la formation des acides mycoliques de la paroi cellulaire bactérienne, causant des dommages à l'ADN et, par la suite, la mort du bacille [20].

### 1.1.6. Toxicocinétique

L'absorption orale est bonne mais diminuée par la prise d'aliments, il doit donc être pris à jeun. Le pic plasmatique est atteint entre 1 à 2 heures après la prise.

La diffusion tissulaire est excellente et rapide dans tous les tissus et les séreuses, notamment dans les macrophages, les lésions caséuses, et le LCR, avec une fixation protéique faible.

Le métabolisme se déroule principalement au niveau hépatique. La voie principale est une acétylation qui s'effectue grâce à une acétyltransférase sous la dépendance du gène NAT2. La vitesse d'acétylation hépatique est génétiquement déterminée. On parle d'acétyleurs rapides ou lents.

La demi-vie d'élimination varie selon les individus, de 60 à 90 minutes chez les acétyleurs rapides, de 120 à 240 minutes chez les acétyleurs lents.

L'excrétion est majoritaire dans les urines : 75 à 95 % de la dose administrée est excrétée en 24 heures, pour 30 % sous forme active chez le métaboliseur lent et pour 10 % sous forme active chez le métaboliseur rapide [19].

### 1.1.7. Indications

Traitement curatif de la tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire et des infections à mycobactéries atypiques en association avec d'autres antituberculeux. Également préconisé en chimioprophylaxie [21].

### 1.1.8. Posologies

Adulte : 5 mg/kg/j. Cette dose doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale (2 – 3 mg/kg/j).

Enfant : 10-15 mg/kg/j.

Dose maximale : 300 mg/j [4,21–24].

### 1.1.9. Effets indésirables

L'INH a des effets toxiques, principalement hépatiques et neurologiques. Cette fréquence est évaluée à 5 %. Son hépatotoxicité est potentiellement mortelle, elle est majorée par l'association à la rifampicine.

- Effets indésirables hépatiques :

Ils sont généralement imprévisibles, de nature cytolytique avec augmentation des transaminases sériques. Elle s'observe chez 10 à 20 % des malades sous INH seul mais dans un pourcentage plus élevé en cas d'association avec la RMP. Une hépatite clinique survient chez 0,5 à 2 % des malades sous INH et chez 2,5 à 6 % en cas d'association à la RMP. Une hépatite mixte est rare ; elle se manifeste dès le premier trimestre et régresse à l'arrêt du traitement ; elle est exceptionnellement mortelle. Les facteurs favorisant l'apparition d'une

hépatite toxique sont le déficit de prise en charge et de surveillance, l'association avec l'alcool et les médicaments hépatotoxiques, l'âge avancé et une vulnérabilité hépatique. Le phénotype acétyleur lent est associé à un sur-risque de toxicité hépatique induite par la prise d'INH.

- Effets indésirables neurologiques :

Des neuropathies périphériques doses dépendantes touchent 0,2 % des patients. Elles se localisent essentiellement sur les membres inférieurs dans un tableau de polynévrite. Elles sont partiellement liées à un déficit en vitamine B6, l'INH facilitant l'excrétion urinaire du pyridoxal. Un apport de pyridoxine permet de réduire leur risque de survenue. Elles sont plus fréquentes chez les sujets acétyleurs lents, sous traitement neurotoxique, les alcooliques, les dénutris, les diabétiques, les insuffisants rénaux, comme chez les femmes enceintes ou allaitantes, et chez les patients traités pour infection VIH.

Des névrites optiques rétrobulbaires peuvent survenir dans les deux premiers mois du traitement, elles associent, une atteinte du champ visuel, des perturbations électro physiologiques puis une baisse de l'acuité visuelle avec décoloration papillaire pouvant évoluer vers l'atrophie optique définitive. Elles touchent surtout les acétyleurs lents et impliqueraient un déficit en vitamine B6. Diverses manifestations psychiatriques de mécanisme physiopathologique encore mal élucidé, évoquant une possible action d'inhibition de la monoamine-oxydase par l'INH, ont été décrites. Elles se caractérisent par des insomnies, des états d'agitation, des troubles confusionnels, psychotiques ou maniaques, réversibles à l'arrêt du médicament. Les sujets à risque seraient les acétyleurs lents, les diabétiques, les dénutris, les alcooliques, les insuffisants hépatiques, les sujets infectés par le VIH, les tuberculeux MDR et les patients à antécédents personnels ou familiaux psychiatriques. Des convulsions sont possibles chez les tuberculeux avec des antécédents épileptiques ou des facteurs de risques.

- Effets indésirables cutanés :

De multiples manifestations cutanées ont été signalées à type d'érythème relevant d'une hypersensibilité immédiate, d'acné, de photosensibilisation.

- Effets hématologiques :

Une leucopénie est possible lors du traitement antituberculeux, parfois associée à une neutropénie ; lorsque cette dernière est sévère, elle nécessite l'interruption du traitement, voir des mesures thérapeutiques spécifiques ; les anémies hémolytiques sont des complications exceptionnelles.

- Manifestations digestives :

Des gastralgies, nausées, vomissements, bouche sèche et troubles du transit sont possibles. Ce médicament pourrait être à l'origine de pancréatites aiguës qui surviennent dans les trois premiers mois du traitement et doivent conduire à l'arrêt définitif du médicament compte tenu du risque de récurrence lors de sa réadministration [25–37].

#### 1.1.10. Interactions médicamenteuses

- Diminution de l'absorption digestive de l'isoniazide par les topiques gastriques et les antiacides à base d'aluminium.
- Augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide par les médicaments suivants : glucocorticoïdes, anesthésiques volatils halogénés et inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine.
- Diminution du métabolisme de la carbamazépine et de la phénytoïne par l'isoniazide, d'où augmentation de leurs concentrations plasmatiques avec apparition possible de signes de surdosage.
- Diminution du métabolisme des benzodiazépines et de la vitamine D [21].

#### 1.1.11. Contre indications

- Hypersensibilité à l'isoniazide.
- Insuffisance hépatique sévère [38].

#### 1.1.12. Précautions d'emploi

Prise du médicament le matin à jeun en une seule prise, en traitement continu. Il est utile de contrôler autant que possible les concentrations sériques des transaminases hépatiques chez les sujets présentant une maladie chronique du foie. Ceux qui courent un risque de neuropathie périphérique dû à la malnutrition, à l'alcoolisme ou au diabète devraient recevoir en outre 10 mg de pyridoxine par jour.

Etant donné que l'isoniazide interagit avec les anticonvulsivants utilisés chez les épileptiques, il peut être nécessaire de réduire les doses de ces médicaments pendant un traitement à l'isoniazide.

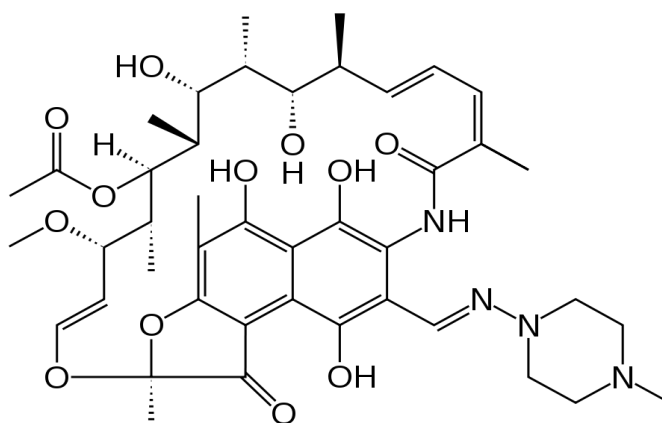
Surveillance de la fonction rénale : si clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, réduction de la posologie ; en cas d'hémodialyse, le traitement doit être administré en fin de séance.

Grossesse : il ne semble pas exister de risque de malformation [19,23].

## 1.2. Rifampicine (RMP)

### 1.2.1. Structure

La rifampicine appartient à la famille des ansamycines de type naphthalène. Initialement, les rifamycines ont été isolées de la bactérie *Nocardia mediterranei*. Il s'agit d'un dérivé semi synthétique de la rifamycine B. Elle est constituée d'une longue chaîne aliphatique reliant 2 noyaux aromatiques et un cycle quinone [24].



**Figure 3.** Structure de la rifampicine [18].

### 1.2.2. Propriétés physicochimiques

Poudre cristalline rouge brique, peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol [18].

### 1.2.3. Formes galéniques, voies et modes d'administration

- Toutes les présentations de rifampicine sont inscrites sur la liste I.
- Gélules à 150 mg et 300 mg.
- Voie d'administration : orale [19,39].

### 1.2.4. Spectre d'activité

Les ansamycines sont bien actives sur la plupart des Gram (+), mais moins actives sur les Gram (-), dans lesquels elles pénètrent difficilement.

La rifampicine est active sur les mycobactéries du groupe de la tuberculose, *Mycobacterium leprae* et sur certaines mycobactéries atypiques [40].

### 1.2.5. Mécanisme d'action pharmacologique

La rifampicine inhibe spécifiquement l'ARN polymérase bactérienne en formant un complexe avec cet enzyme. Cette dernière comporte 5 sous unités: 2 sous-unités  $\alpha$  établissant le contact avec les facteurs de transcriptions de l'ADN, une sous-unité  $\beta'$  liant l'ADN, une sous-unité  $\beta$  constituant le site actif proprement-dit et un facteur  $\sigma$  n'intervenant que dans l'initiation de la transcription. La rifampicine se lie par des interactions hydrophobes au niveau de son "anse" à la sous unité  $\beta$ , empêchant la transcription de l'ADN en ARNm et entraînant ainsi une réduction de la synthèse protéique [40].

### 1.2.6. Toxicocinétique

L'absorption digestive est rapide et presque totale, mais elle est modifiée par l'alimentation. La rifampicine est à prendre en dehors des repas. Il s'agit d'une molécule très lipophile qui possède une bonne diffusion tissulaire dans l'os, le poumon, le foie et le rein notamment. Le passage dans le liquide céphalorachidien est faible (10 à 20%) et se produit uniquement en cas de méningite. Par ailleurs, elle pénètre à l'intérieur des cellules, ce qui explique son activité sur certaines bactéries intracellulaires. La rifampicine se lie à 80% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

La demi-vie est de 2 à 5h. Au niveau hépatique, la rifampicine est fortement métabolisée aboutissant à la 25 desacétyl-rifampicine, la 3 formyl rifampicine et la 3-formyl-2-desacétyl-rifampicine avec phénomène d'induction enzymatique et d'auto induction.

Une élimination principalement fécale (environ 80%, sous forme de métabolites) et urinaire (environ 20% sous forme de rifampicine) et faiblement par voie lacrymale à l'origine d'une coloration rouge des urines et des larmes [24,41].

### 1.2.7. Indications

La rifampicine est indiquée dans le traitement en polythérapie de la tuberculose sous toutes ses formes : pulmonaire de première atteinte ou de rechute, extra-pulmonaire, chez les patients immunodéprimés, dans la chimioprophylaxie, en bi- ou monothérapie, chez les sujets à réactions tuberculiniques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires et chez les patients immunodéprimés en présence d'un contact infectant ou susceptibles d'un réveil tuberculeux [42].

### 1.2.8. Posologies

Adulte: 10 mg/Kg/j.

Enfant: 10 mg/Kg/j.

Dose maximale : 600 mg/j.

A prendre le matin à jeun associé aux autres antituberculeux [21,22].

### 1.2.9. Effets indésirables

La rifampicine(RMP) est un antituberculeux majeur généralement bien toléré. Les effets indésirables sont estimés à environ 6 % des sujets traités qu'il s'agisse de manifestations toxiques ou de réactions immuno-allergiques. Les événements indésirables graves relèvent pour l'essentiel des traitements discontinus et associent une insuffisance rénale aiguë, un état de choc et une anémie hémolytique.

- Effets indésirables hépatiques :

L'hépatotoxicité intrinsèque du médicament est faible. Une augmentation précoce et modérée des transaminases est notée dans 10 à 15 % des cas, ainsi qu'une cholestase hépatique légère. Quatre facteurs favorisent ces manifestations : un âge avancé, l'éthylisme chronique, une hépatopathie évolutive et l'association de médicaments hépatotoxiques dont l'INH.

- Effets digestifs :

La rifampicine est à l'origine de nausées, vomissements, douleurs abdominales, voire de rare intolérance digestive.

- Réactions immunoallergiques :

Elles peuvent relever de mécanismes d'hypersensibilité de type I, II ou III, être isolées ou associées. Les formes les plus graves s'observent lors d'administrations intermittentes du médicament [25–27,43–48].

### 1.2.10. Interactions médicamenteuses

La RMP est un puissant inducteur enzymatique, elle interagit avec les cytochromes P450 et provoque le raccourcissement de la demi-vie de nombreux médicaments, ce qui induit une baisse de leur efficacité (oestroprogestatifs et progestatifs, antivitamines K, ciclosporine, tacrolimus, digitoxine, quinidine, tolbutamide, théophylline, sulfamides hypoglycémiants, corticoïdes, bêtabloquants, méthadone), tandis que le probénécide et les benzodiazépines modifient la concentration plasmatique de la RMP.

L'ensemble de ces interactions impose des ajustements thérapeutiques.

L'association fréquente de la tuberculose et de l'infection par le VIH nécessite le respect de règles thérapeutiques spécifiques compte tenu des modifications de la biodisponibilité provoquée par la RMP sur les antirétroviraux.

La RMP diminue les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase (IP) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase réverse (INNTI), elle est donc contre-indiquée avec ces derniers. Cependant, l'utilisation de la RMP avec l'éfavirenz (INNTI) est possible, sous réserve d'une augmentation de la posologie de celui-ci à 800 mg au lieu de 600 mg et du contrôle régulier de sa concentration plasmatique. L'utilisation de certains IP (saquinavir, ritonavir) est possible avec la RMP.

L'association rifampicine-antifongiques azolés (kétoconazole) diminue la biodisponibilité des deux médicaments et réduit leur efficacité [6].

### 1.2.11. Contre indications

- Hypersensibilité aux rifamycines.
- Porphyries.
- Insuffisance hépatique en cas d'association à l'isoniazide.
- Association avec certaines anti protéases antirétrovirales [23].

### 1.2.12. Précautions d'emploi

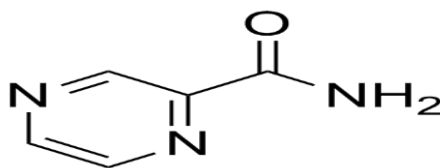
- ✓ Ne pas utiliser pendant la grossesse. S'il n'y a pas d'autres choix thérapeutique, compléter en vitamine K, pendant le dernier mois de grossesse et chez l'enfant à la naissance compte tenu d'un risque hémorragique.
- ✓ L'allaitement est déconseillé.
- ✓ A éviter chez l'enfant de moins de 1 mois, en raison d'une immaturité hépatique.
- ✓ En cas d'insuffisance rénale sévère, espacer les prises.
- ✓ En cas d'insuffisance hépatique, diminuer les prises [23].

## 1.3. Pyrazinamide(PZA)

### 1.3.1. Structure

Proche de l'isoniazide, le pyrazinamide (PZA) était connu depuis 1952 mais avait été rapidement abandonné en raison de sa toxicité hépatique : des études longues et nombreuses ont conduit à le réhabiliter dans les années 1980. Il est inscrit à la 7e édition de la Pharmacopée européenne.

Le pyrazinamide est le pyrazine carboxylamine [18].



**Figure 4.** Structure du pyrazinamide [18].

### 1.3.2. Propriétés physico-chimiques

C'est une poudre cristalline blanche, stable à température ambiante et peu soluble dans l'eau [49].

### 1.3.3. Formes galéniques et voies d'administration

- Formes orales uniquement : Pyrazinamide comprimé 400mg [4,18].

### 1.3.4. Spectre d'activité

Il possède la particularité d'éradiquer les *Mycobacterium tuberculosis* intramacrophagiques en milieu acide (pH<5.5) et d'agir sur d'autres mycobactéries (*Mycobacterium bovis*) mais il est indispensable de l'associer. Son utilisation est intéressante vis-à-vis des mycobactéries résistantes à l'INH [41].

### 1.3.5. Mécanisme d'action pharmacologique

Il s'agit d'un analogue du nicotinamide qui exerce une activité bactéricide vis-à-vis de *M.tuberculosis* uniquement à pH acide par inhibition de la biosynthèse des phospholipides à chaîne courte [40,50].

### 1.3.6. Toxicocinétique

L'absorption est bonne. Le pyrazinamide se distribue dans tout l'organisme. De fortes concentrations sont atteintes dans le SNC (équivalente aux concentrations plasmatiques). Il passe également dans le lait maternel.

Le métabolisme est majoritairement hépatique. Le métabolite (acide pyrazinoïque) est doté d'une activité antimicrobienne.

La demi-vie est de 9h pour le pyrazinamide et de 12h pour l'acide pyrazinoïque. La demi-vie de ces deux composés est prolongée en cas d'insuffisance rénale.

L'excrétion est rénale (de 3 à 4% sous forme inchangé)[51].

### 1.3.7. Indications

Traitement de la tuberculose uniquement : son addition à la trithérapie classique (INH, RMP, EMB) a permis de réduire la durée du traitement à 6 mois [18].

### 1.3.8. Posologie

Adulte : 20-30 mg/kg.

Enfant : 20 mg/kg.

En une seule prise le matin à jeun pendant la période initiale de traitement antituberculeux [18,21–23].

### 1.3.9. Effets indésirables

- Effets indésirables hépatiques :

L'hépatite cytolitique est l'effet secondaire le plus sérieux, elle est dose dépendante mais la seule responsabilité du PZA est difficile à affirmer compte tenu de l'habituelle association du médicament à l'INH et à la RMP. La fréquence de l'hépatite est évaluée entre 0,5 et 10 % pour une durée de traitement de deux mois et selon les associations médicamenteuses, des cas d'hépatites fulminantes mortelles ont été rapportés en cas de traitement d'infections tuberculeuses latentes par association RMP-PZA. Un cas d'hépatite granulomateuse faisant suite à l'administration du PZA a été décrit.

- Effets indésirables articulaires :

Des arthralgies sont signalées dans 1 à 7 % des cas pour des doses inférieures à 2 g par jour. Elles paraissent être en rapport avec l'hyperuricémie induite par la résorption dans le tube contourné distal du rein de l'acide urique et à son absence de resécrétion conduisant à une augmentation de sa concentration sérique. Les crises de goutte restent exceptionnelles.

- Effets cutanés :

Des rashes urticariens diffus et parfois un choc anaphylactique peuvent apparaître dans l'heure qui suit la prise de PZA ce qui évoque un mécanisme d'hypersensibilité immédiate et conduit aux mêmes investigations allergologiques que celles déjà décrites pour la RMP. Des réactions de phototoxicité, érythèmes polymorphes, acné, voire pellagre, sont connues qui régressent à l'arrêt du traitement.

- Effets digestifs :

Ils apparaissent dans moins de 10 % des cas à type de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

- Effets indésirables rares :

Des fièvres isolées et/ou des bouffées vasomotrices sont possibles. Des thrombopénies sévères ont été décrites, nécessitant l'arrêt du médicament [25,27,52–56].

### 1.3.10. Interactions médicamenteuses

Associations à surveiller : tout médicament hépatotoxique [41].

### 1.3.11. Contre indications

- Porphyrie.
- Grossesse.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale (sauf nécessité absolue) [18].

### 1.3.12. Précautions d'emploi

Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, bilan rénal, uricémie).

Surveillance de la fonction rénale (adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine) et de la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

Chez le sujet hyperuricémique, surveiller l'uricémie [18].

## 1.4. Ethambutol (EMB)

### 1.4.1. Structure

L'éthambutol a été synthétisé en 1961 et est utilisé dans le traitement de la tuberculose depuis 1966. Il agit sur les bacilles intracellulaires et extracellulaires, principalement sur les bacilles à croissance rapide. Aux doses habituelles, l'éthambutol a un effet bactériostatique [57].

Elle est inscrite à la 7e édition de la Pharmacopée européenne [18].

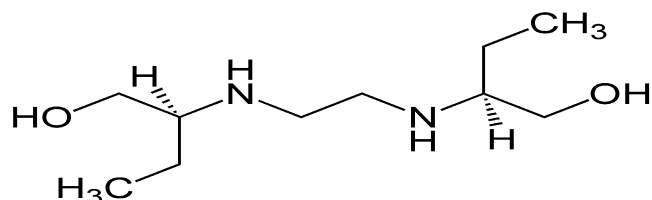


Figure 5. Structure de l'éthambutol [18].

### 1.4.2. Propriété physico-chimique

Soluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'éthanol, difficile à dissoudre dans l'acétone et le chloroforme [58].

### 1.4.3. Formes galénique et voies d'administration

- Toutes les présentations sont inscrites sur la liste I.
- Comprimés à 400 mg.
- Voie d'administration : orale [18].

### 1.4.4. Spectre d'activité

C'est un tuberculostatique efficace sur les BK intra et extracellulaires. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux mais il sera associé pour éviter l'apparition de mutants résistants [41].

### 1.4.5. Mécanisme d'action pharmacologique

L'éthambutol est un dérivé de l'éthylène-diamine qui exerce une activité bactériostatique vis-à-vis de *M. tuberculosis* et *M. kansasii* par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en prévenant l'incorporation des acides mycoliques [40,50].

### 1.4.6. Toxicocinétique

L'éthambutol est bien résorbé par voie orale et se distribue de façon variable selon les organes. Il est éliminé par voie rénale, ce qui justifie une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux. L'éthambutol est volontiers associé aux autres antituberculeux quoique son activité propre soit faible [40].

### 1.4.7. Indications

Dans le schéma thérapeutique antituberculeux, le rôle de l'EMB est de protéger la rifampicine contre la sélection de mutant RMP-résistant. En revanche, pour certains auteurs, l'utilité de l'EMB est contestée dans la quadruple association RMP-INH-PZA-EMB [18].

### 1.4.8. Posologies

Adulte : 15-20 mg/kg.(25mg/kg en cas de rechute ou de multi résistance)[18,21,22].

Enfant : 25-30 mg/kg [23].

#### 1.4.9. Effets indésirables

L'éthambutol peut parfois causer des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, des maux de tête, des étourdissements et une confusion. De rares cas de troubles temporaires de la vision ont été observés avec l'éthambutol. Sa toxicité hépatique est rare.

L'éthambutol cause rarement une sensation de picotement ou d'engourdissement dans les mains ou les pieds. Il peut aussi causer une douleur articulaire et augmenter le risque de goutte (dépôt d'acide urique dans les articulations). De rares cas de réaction allergique avec symptômes d'éruption cutanée, de démangeaisons sur la peau et de fièvre ont été observés [59].

#### 1.4.10. Interactions médicamenteuses

Topiques gastro-intestinaux, anti-acides et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'éthambutol. Prendre les topiques gastro-intestinaux et anti-acides à distance de l'éthambutol (plus de 2 heures, si possible) [60].

#### 1.4.11. Contre indications

- Hypersensibilité connue à l'éthambutol.
- Névrite optique [60].

#### 1.4.12. Précautions d'emploi

- Surveillance de la fonction rénale : adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine.
- Surveillance ophtalmologique : interrompre le traitement si troubles de la vision des couleurs, baisse de l'activité visuelle. La prescription doit toujours être précédée d'un examen ophtalmologique.
- Surveillance particulière des malades porteurs de lésions oculaires, des alcoolotabagiques, des diabétiques et des malades traités par disulfirame, anti-inflammatoires et antipaludéens de synthèse.
- Chez le jeune enfant, il faut éviter sa prescription car la mise en évidence d'un trouble de la vision des couleurs est difficile.
- L'éthambutol peut être prescrit pendant la grossesse.
- Les effets indésirables ophtalmologiques sont concentration-dépendants essentiellement [18].

## 1.5. Streptomycine (STP)

### 1.5.1. Structure

Découverte en 1944 par Waksman, la streptomycine est un aminoglycoside extrait des souches de *Streptomyces griseus*.

Elle a été le premier antituberculeux majeur avant l'isoniazide [18].

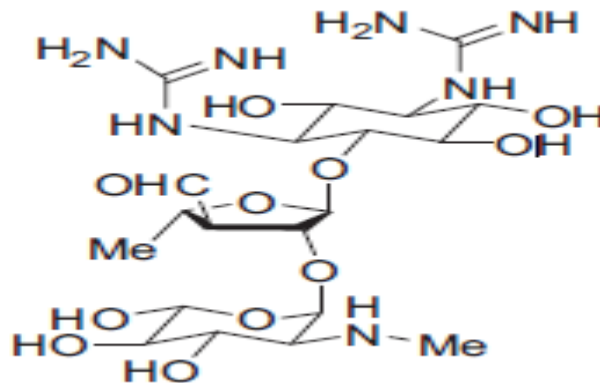


Figure 6. Structure de la streptomycine [61].

### 1.5.2. Propriété physico-chimique

Solubilité: les sels sont très solubles dans l'eau, mais presque insolubles dans l'alcool, le chloroforme et l'éther [61].

### 1.5.3. Formes galénique et voies d'administration

- Poudre pour préparation injectable, inscrite sur la liste I.
- Voie d'administration : injectable [18].

### 1.5.4. Spectre d'activité

Antibiotique bactéricide à large spectre (*Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Shigella*...). Son activité sur le BK est dix fois plus faible que celle de l'INH, il est bactéricide en milieu alcalin [18].

### 1.5.5. Mécanisme d'action pharmacologique

La streptomycine agit principalement en tant qu'inhibiteur de la synthèse des protéines, à la fois comme inhibiteur des ribosomes de la sous-unité 30S et comme interférant dans le processus de relecture. Ils perturbent également l'intégrité de la membrane cellulaire bactérienne [62].

### 1.5.6. Toxicocinétique

Après administration par voie intramusculaire la concentration sérique maximale sera atteinte au bout d'une heure, en moyenne. La demi-vie varie de 2 à 3 heures.

La streptomycine possède une bonne diffusion humorale, pulmonaire, rénale et biliaire. Il existe notamment un passage dans le lait maternel. Cette molécule traverse la barrière placentaire, et diffuse mal dans le LCR. Elle ne franchit pas la barrière méningée, sauf en cas d'inflammation. La liaison aux protéines plasmatiques varie de 20 à 30 %.

Concernant la biotransformation, aucun métabolite n'est connu mais 10 % à 30 % de la dose injectée sont inactivés dans l'organisme.

Excrétion est principalement rénale (70 à 90 % dans les 24 heures) et faiblement biliaire : 1 % environ [63].

### 1.5.7. Indications

Elle est indiquée dans les tuberculoses très bacillifères ou en cas de résistance à au moins l'un des autres antituberculeux (en particulier à l'INH) et toujours en polychimiothérapie. La streptomycine est employée également en remplacement de l'éthambutol dans la quadrithérapie antituberculeuse [42].

### 1.5.8. Posologies

15 mg/kg/j de préférence en IM (possibilité de perfusions IV, de 30 à 60 minutes) [4,18].

### 1.5.9. Effets indésirables

- Effets indésirables auditifs :

L'atteinte vestibulaire précède l'atteinte cochléaire et la fréquence est évaluée à 2,2 %. La toxicité est cumulative [26].

- Néphrotoxicité :

Ce médicament appartient à la famille des aminosides pour laquelle des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Ils étaient, la plupart du temps, en rapport avec une posologie trop élevée ou des traitements prolongés, des altérations rénales antérieures, des troubles de l'hémodynamique ou des associations à des produits réputés néphrotoxique.

- Des réactions allergiques mineures (rash urticaire) ont été décrites. Ces phénomènes ont cessé à l'arrêt du traitement [63].

### 1.5.10. Interactions médicamenteuses

-Amphotericine B par voie IV, la ciclosporine, les diurétiques de l'anse et les autres aminosides : risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité [64].

**1.5.11. Contre indications**

-Allergie aux aminosides et myasthénie.

-Grossesse [19,42].

**1.5.12. Précautions d'emploi**

Surveillance de la fonction rénale et de l'audition, adaptation de la posologie et espacement des injections en fonction de la mesure des concentrations plasmatiques mesurées (concentration recommandée au pic de 35 à 45 µg/ml) si possible ou en fonction de la clairance de la créatinine ; en effet l'excrétion est essentiellement rénale [18].

**✓ Association des antituberculeux essentiels**

Aucun de ces médicaments, pris isolément, ne peut détruire tous les bacilles de la tuberculose active, c'est pourquoi ils sont toujours prescrits en association.

Pour faciliter l'administration orale des médicaments et éviter l'utilisation accidentelle d'une monothérapie ou d'une posologie incorrecte, on utilise actuellement des associations en proportions fixes de médicaments antituberculeux essentiels (Tableau 1) [4].

**Tableau 1.** Les associations de médicaments antituberculeux essentiels (À prise orale quotidienne) pour l'adulte.

<b>Association de médicaments (Abréviation)</b>	<b>Dosage par comprimé</b>
Isoniazide + Rifampicine (HR)	75mg + 150mg
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide (HRZ)	75mg + 150mg + 400mg
Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol (HRE)	75mg + 150mg + 275mg
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide + Ethambutol (HRZE)	75mg + 150mg + 400mg + 275mg

**2. Médicaments de réserve**

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Les médicaments de réserve en Algérie sont au nombre de quatre, qui figurent dans le tableau 2. Ils sont réservés au traitement des cas chroniques définis comme échecs ou rechutes d'un traitement de deuxième ligne, qui sont souvent des cas de tuberculose à bacilles multirésistants (à l'isoniazide et la rifampicine au moins), ou présumés tels sans preuve bactériologique. Ces médicaments de réserve ne sont prescrits et délivrés que sous le contrôle de pneumo-phtisiologues hospitalo-universitaires [4].

**Tableau 2.** Les médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie [4].

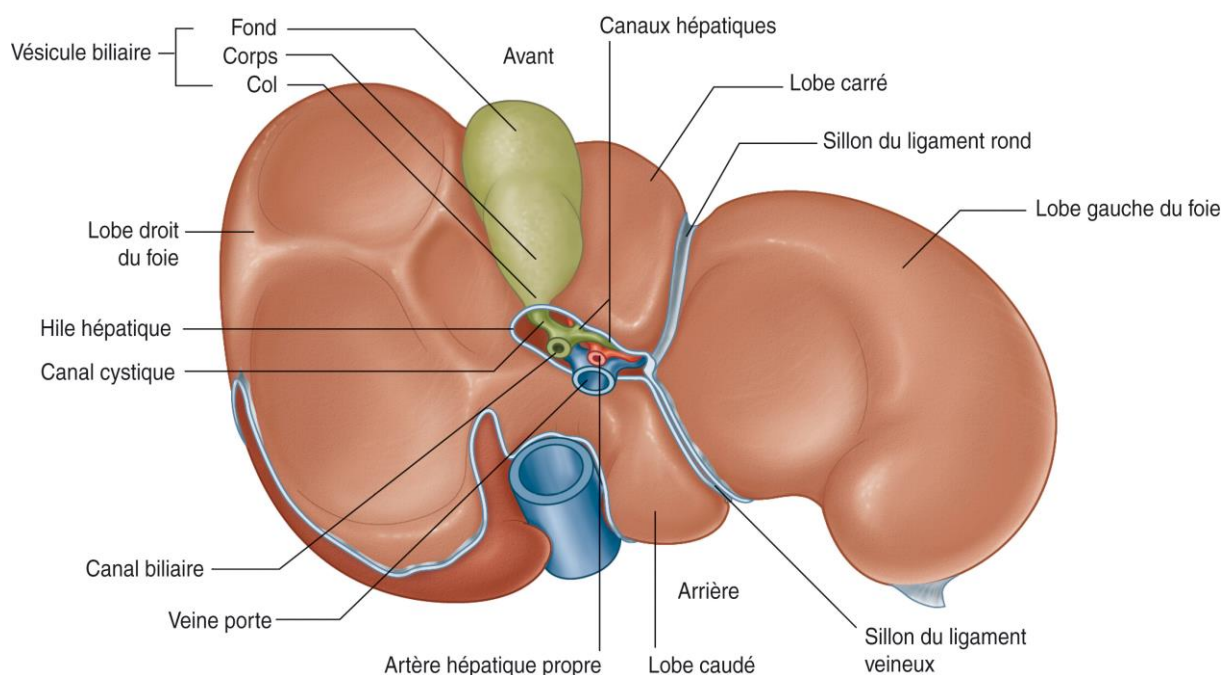
<b>Médicaments de réserve</b>	<b>Abréviation</b>	<b>Posologie quotidienne mg/kg</b>	<b>Forme, dosages</b>	<b>Voie d'administration</b>
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Cp 250 mg	Orale
Ofloxacin	O	10 (8-12)	Cp 200mg	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Amp. 1 g	Injectable
Cyclosérine	C	15 (10-15)	Cp 250 mg	orale

## **CHAPITRE III**

# **HEPATOTOXICITE**

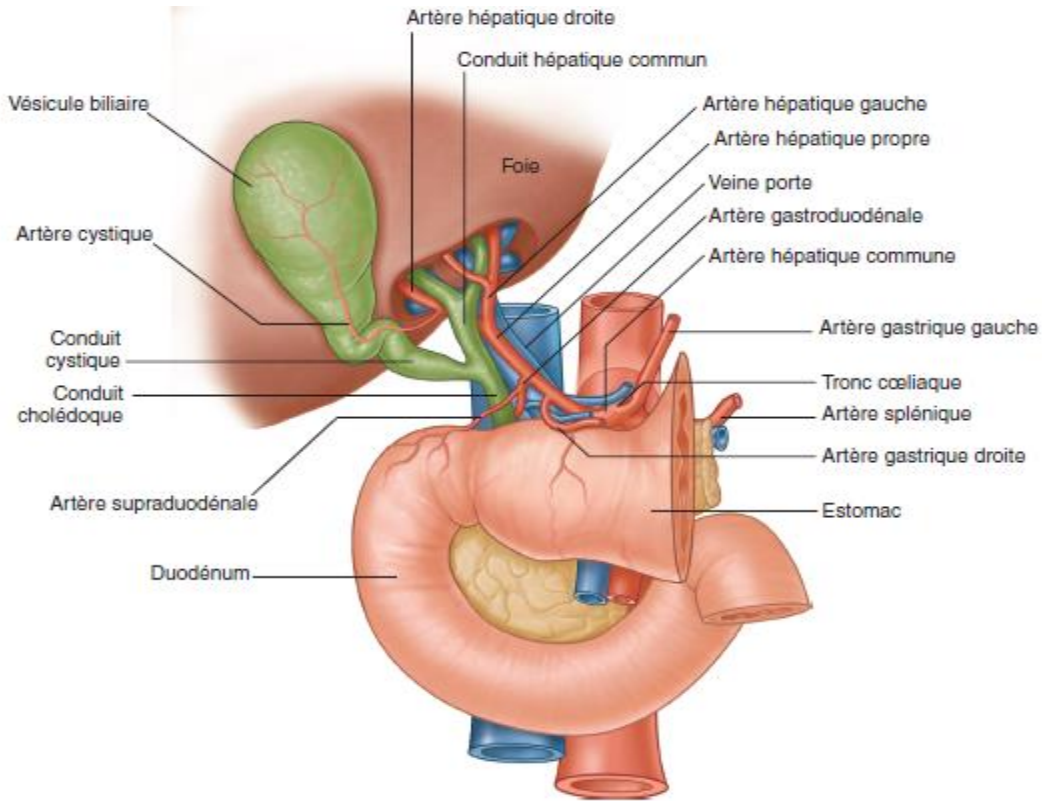
## 1. Foie

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Le poids moyen du foie est de l'ordre de 2 300 à 2 500 g en moyenne, chez le sujet vivant chez qui il est gorgé de sang. Le foie est lisse, de consistance souple, de couleur brune, constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse, la capsule de Glisson (tunica fibrosa), qui se prolonge à l'intérieur du foie par des gaines fibreuses entourant les vaisseaux portaux ou gaines périportales. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale, à l'étage sus-mésocolique, sous la coupole diaphragmatique droite [65].

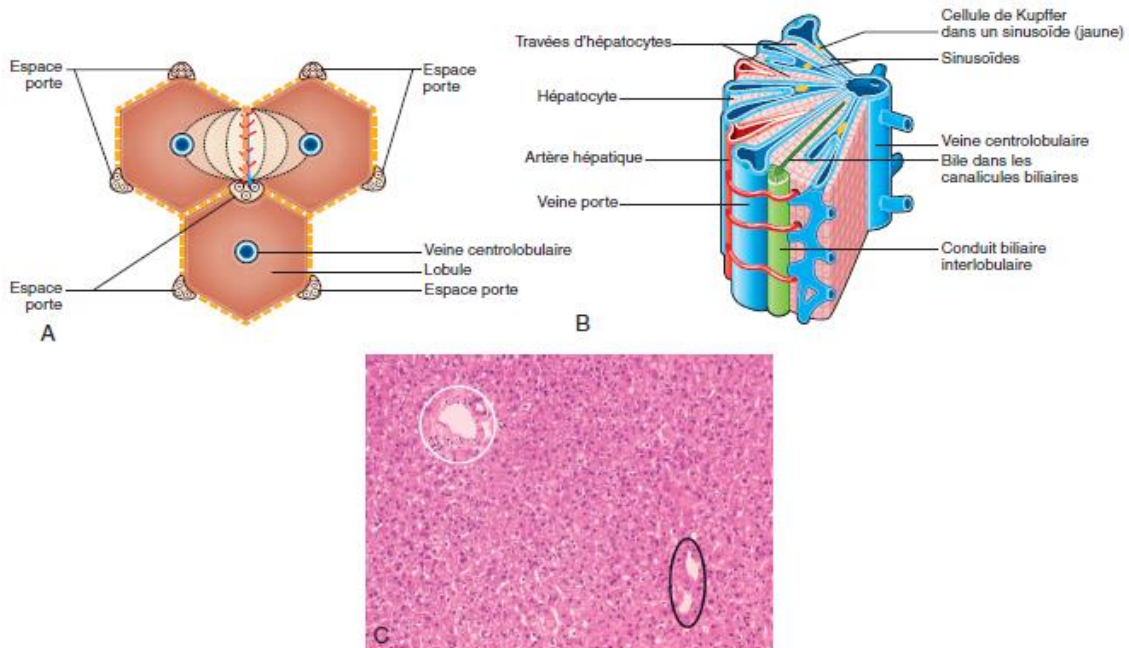


**Figure 7.** Faces viscérales du foie [66].

Le foie est un des organes les plus vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte). Il reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte [67].



**Figure 8.** Vasularisation afférente du foie [66].



**Figure 9.** A. Organisation du lobule hépatique. B. Schéma de l'organisation histologique du lobule hépatique. C. Aspect histologique d'une partie d'un lobule avec un espace porte entouré en blanc et la veine centrolobulaire entourée en noir. Les travées hepatocytaires apparaissent en rose [66].

## 2. Hépatotoxicité des antituberculeux

### 2.1. Définition

L'hépatotoxicité est définie par l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques, secondaires à l'altération des fonctions hépatocytaires [68].

Les médicaments sont la cause d'une grande variété d'atteintes hépatiques. Les hépatites aiguës en sont la principale manifestation, représentant plus de 90 % des cas. Plus rarement, il s'agit d'atteintes chroniques pouvant aboutir à une cirrhose. La survenue de tumeurs est extrêmement rare. Plus de 1 200 médicaments sont répertoriés comme hépatotoxiques parmi eux les antituberculeux [69].

### 2.2. Fréquence

L'épidémiologie de l'hépatotoxicité des médicaments reste encore mal documentée. Elle repose en effet essentiellement sur des données rétrospectives recueillies à partir des bases de données des centres de pharmacovigilance, des cohortes recueillies dans des services spécialisés et des données collectées par l'industrie pharmaceutique. La prévalence de l'hépatotoxicité des médicaments est très variable d'une molécule à l'autre. Les médicaments ayant une forte prévalence de toxicité, c'est-à-dire supérieure à 1 %, sont généralement retirés précocement, avant même la mise sur le marché. Cependant, pour l'immense majorité des médicaments, le risque d'hépatotoxicité est plus rare, compris entre 1/10 000 et 1/100 000. Ceci explique en bonne partie, pourquoi la toxicité n'a pas été détectée durant les essais cliniques.

Tous les antituberculeux peuvent entraîner une atteinte hépatique allant de la simple perturbation du bilan hépatique jusqu'aux hépatites fulminantes imposant l'arrêt immédiat du traitement. La toxicité hépatique aux antituberculeux peut survenir avec une fréquence variable. Elle prédomine pour les trois antibacillaires de base (isoniazide [INH], rifampicine [RMP], pyrazinamide [PZA]) dont l'association est quasi constante dans les différents régimes de traitement.

L'Hépatotoxicité représente l'effet indésirable prééminent des antituberculeux (20 % des cas). L'INH est l'un des antituberculeux les plus toxiques pour le foie. L'augmentation des transaminases est observée dans 10 à 25 % des cas et l'hépatite clinique est par la suite développée dans 0,5 à 2 % des cas. Cette proportion s'élève de 3 à 6 % quand la RMP est associée à l'INH.

Concernant la rifampicine, Une hyperbilirubinémie (par inhibition de sa sécrétion) et une augmentation des enzymes hépatiques d'apparition rapide après instauration du traitement sont observées chez 4 % des patients ; une hépatite est retrouvée chez 3 % [8,9,69].

### 2.3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs prédisposent à la toxicité hépatique des antituberculeux, leur recherche en pratique permet d'individualiser une population à risque pour laquelle une surveillance rigoureuse doit être préconisée. Certains facteurs sont liés au terrain ; ainsi, l'hépatotoxicité est plus fréquente chez le sujet âgé, le sujet de sexe féminin, la femme enceinte, les sujets malnutris avec hypoalbuminémie ou ayant une tuberculose multifocale ou une hépatopathie sous-adjacente alcoolique ou virale ainsi que le taux élevé des transaminases avant le début du traitement.

Il existe un nombre croissant d'études expérimentales, mais également cliniques, indiquant que l'obésité favorise la toxicité hépatique.

Les mécanismes impliqués dans la susceptibilité accrue des sujets obèses vis-à-vis de la toxicité hépatique ne sont pas encore bien connus, mais plusieurs hypothèses sont actuellement proposées. Par exemple, le stress oxydant, des modifications d'expression des cytochromes P450, certains dysfonctionnements mitochondriaux et la surproduction de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ ) pourraient jouer un rôle.

L'existence d'une hépatopathie chronique augmente le risque de survenue d'une toxicité médicamenteuse, les patients porteurs d'une hépatite B ou C constituent un terrain susceptible à sa survenue. Le risque d'hépatotoxicité est également fréquent chez les sujets VIH positif par rapport aux sujets VIH négatif. Par ailleurs, les acétylateurs lents des NAT2 (N-acétyltransférase hépatique) sont plus à risque de développer une d'hépatotoxicité que les acétylateurs rapides. Pour l'INH, le risque d'hépatotoxicité est plus grand en cas de consommation régulière d'alcool et en cas de prise régulière de paracétamol ainsi que les patients dénutris en raison d'une déplétion de glutathion. L'alcool a également un autre mode d'action qui est l'induction du cytochrome P450 2E1. La coadministration de la RMP est aussi un facteur de risque [70].

## 2.4. Mécanisme de l'hépatotoxicité

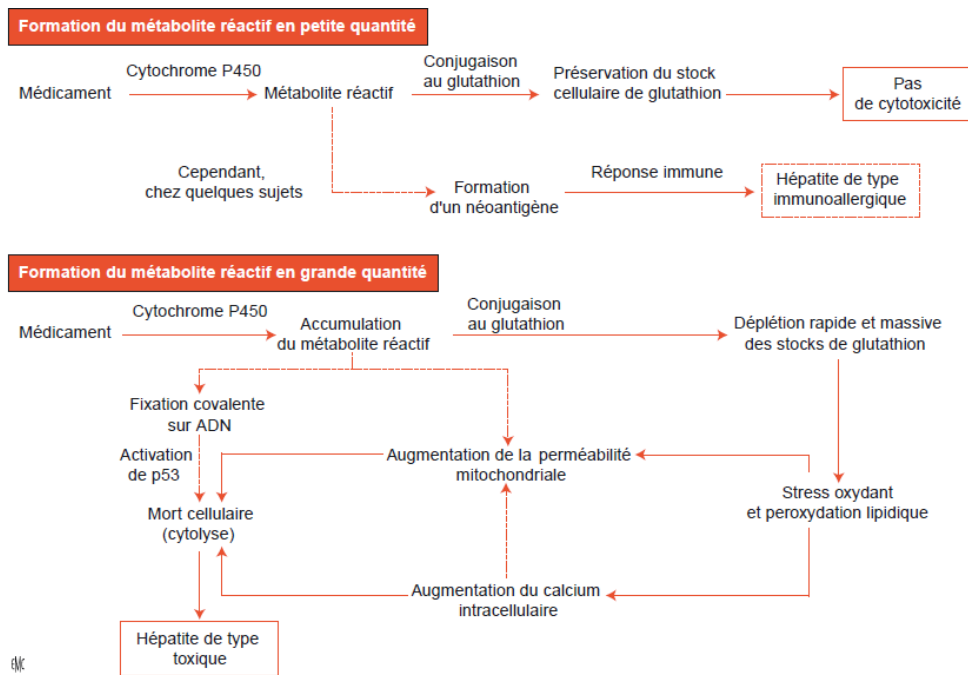
### 2.4.1. Mécanisme général d'hépatotoxicité médicamenteuse

Les antituberculeux peuvent être hépatotoxiques par divers mécanismes. Pour certains, la littérature est abondante en ce qui concerne leurs mécanismes d'hépatotoxicité, pour d'autres, les données bibliographiques sont quasi inexistantes, voir nulles [71].

#### ❖ Formation de métabolites réactifs

De nombreux médicaments sont métabolisés au sein de l'organisme, et en particulier au niveau du foie. La biotransformation par le cytochrome P450 génère habituellement un métabolite stable, mais, dans certains cas, il peut y avoir formation d'un métabolite « réactif ». Un métabolite est dit réactif lorsqu'il va rapidement réagir avec des molécules cellulaires environnantes, comme par exemple le glutathion, certaines protéines ou des acides nucléiques. Une liaison covalente va alors se former entre le métabolite et la molécule cible, ce qui peut entraîner des altérations structurales et/ou fonctionnelles de celle-ci. Il est important de noter que les cytochromes P450 sont en première ligne concernés par ces attaques puisque ceux-ci sont formés au niveau du site catalytique des cytochromes. La fixation du métabolite réactif aux protéines peut générer un néoantigène, tandis que l'attaque de l'acide désoxyribonucléique (ADN) peut être à l'origine de lésions génomiques pouvant avoir des effets délétères sur la vie cellulaire (Figure 7) [71].

Il est important de souligner qu'il existe, au sein des hépatocytes, diverses enzymes permettant de transformer les métabolites réactifs en molécules moins nocives, telles que l'époxyde hydrolase, la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) quinone oxydoréductase et différentes glutathion S-transférases (GST). Ainsi, la formation de petites quantités de métabolites réactifs n'est pas nécessairement associée à des effets délétères pour les hépatocytes si les systèmes de détoxification peuvent prendre totalement en charge et éliminer ces métabolites. Chez certains sujets, la formation de néoantigènes en petite quantité peut néanmoins déclencher une réaction immunitaire (Figure 7), aboutissant notamment à la formation d'anticorps et à une activation de lymphocytes T cytotoxiques qui peuvent endommager secondairement les hépatocytes [71]. Une hépatite cytolitique de type « immunoallergiques » peut alors survenir, caractérisée non seulement par une élévation des transaminases au niveau plasmatique (reflet de la cytolyse hépatique), mais également par diverses manifestations d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie, etc.) [71].



**Figure 10.** Conséquences physiopathologiques de la génération d'un métabolite réactif au niveau des hépatocytes [71].

#### ❖ Dysfonctionnement mitochondrial

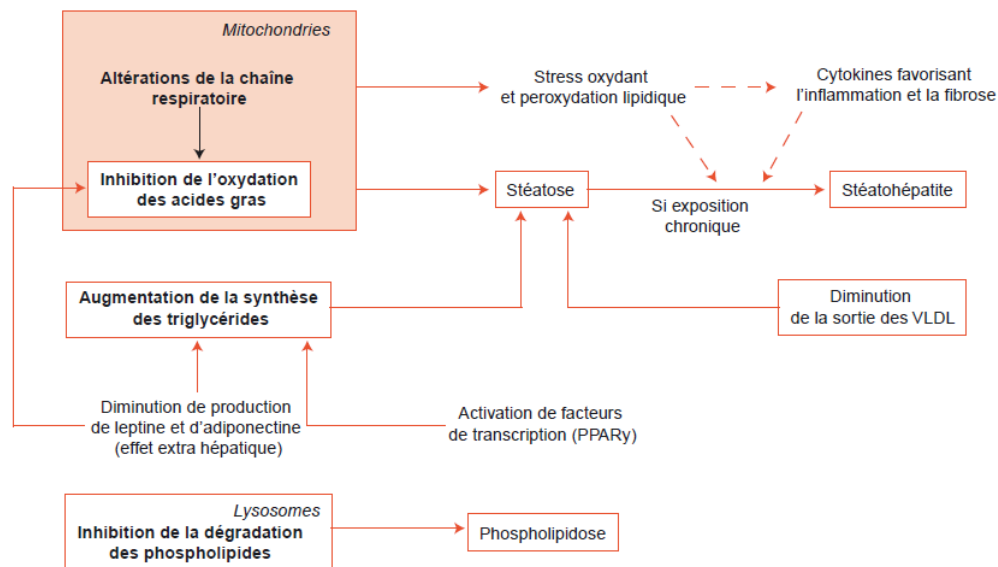
Certains médicaments sont capables d'inhiber la b-oxydation mitochondriale des acides gras. Bien que ces médicaments inhibent la dégradation des acides gras par différents mécanismes, la principale conséquence de l'inhibition de la b-oxydation dans l'hépatocyte est l'accumulation des acides gras sous forme libre, ou estérifiés en triglycérides.

Cette accumulation de lipides, également appelée stéatose, peut être associée à la mort cellulaire. En effet, lorsqu'elle est sévère, l'inhibition de la b-oxydation mitochondriale peut entraîner une déplétion des stocks d'ATP, indispensables à la survie cellulaire. De plus, la mort cellulaire pourrait être également favorisée par l'accumulation des acides gras libres qui présentent de nombreux effets délétères, en particulier au niveau mitochondrial [71].

#### ❖ Altérations du métabolisme hépatique des lipides

L'inhibition de l'oxydation mitochondriale des acides gras peut entraîner une accumulation de triglycérides, comme cela a été mentionné ci-dessus. Cependant, certains médicaments peuvent perturber des voies métaboliques extra mitochondriales, contribuant également à l'augmentation des lipides intra hépatiques (Figure11). Certains médicaments seraient également capables de stimuler la synthèse des acides gras, en activant notamment des facteurs de transcription régulant positivement l'expression d'enzymes impliquées dans la lipogenèse de novo (Figure11). Il est à noter enfin que certains médicaments sont capables de

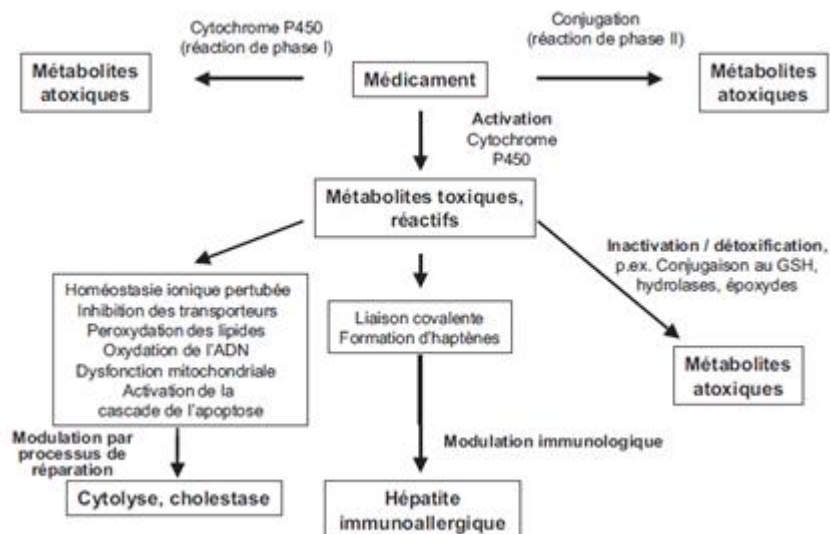
provoquer une phospholipidose, caractérisée par l'accumulation de phospholipides dans les lysosomes hépatocytaires [71].



**Figure 11.** Mécanismes d'altération du métabolisme des lipides par les médicaments et conséquences physiopathologiques [71].

#### ❖ Accumulation des acides biliaires

De nombreux médicaments sont capables d'induire une cholestase. Les mécanismes par lesquels les médicaments peuvent induire une cholestase ne sont pas tous connus. Cependant, un mécanisme important semble l'inhibition de la protéine bile salt export pump (BSEP), située au niveau de la membrane apicale (canaliculaire) de l'hépatocyte et jouant un rôle majeur dans la sécrétion des acides biliaires. L'accumulation des acides biliaires en excès dans le cytoplasme peut alors avoir divers effets délétères au niveau des hépatocytes, et induire finalement la mort des hépatocytes par différents mécanismes. Ces mécanismes peuvent impliquer les mitochondries, tels que l'ouverture du PTPM, ou d'autres organites cellulaires, tels que l'induction d'un stress au niveau du réticulum endoplasmique. La mort des hépatocytes par l'intermédiaire de la toxicité des acides biliaires peut expliquer pourquoi la cholestase est associée dans certains cas à une atteinte hépatocyttaire (hépatite cholestatique) [71].



**Figure 12.** Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses [72].

#### ❖ Mécanismes indirects

Les mécanismes d'hépatotoxicité détaillés ci-dessus concernent des événements délétères survenant au sein des hépatocytes, telle que la génération de métabolites réactifs via le cytochrome P450, le dysfonctionnement des mitochondries, ou l'accumulation d'acides biliaires toxiques. Cependant, dans certains cas, les hépatocytes peuvent être endommagés secondairement à l'atteinte d'un autre tissu, ou à l'implication d'autres cellules hépatiques [71].

### 2.4.2. Hépatotoxicité des antituberculeux

#### Isoniazide

Le rôle des métabolites réactifs a été démontré de manière convaincante dans le cas de l'isoniazide. Les causes dans le cas présent sont d'une part la concentration plus haute du métabolite toxique de l'isoniazide, l'acétylhydrazine, et l'induction par la rifampicine du système CYP450, responsable de l'activation de l'acétylhydrazine d'autre part [72].

#### Rifampicine

La rifampicine est capable d'induire une cholestase. Les mécanismes par lesquels ce médicament peut provoquer une cholestase ne sont pas tous connus. Cependant, un mécanisme important semble être l'inhibition de la protéine bile salt export pump (BSEP). Il n'existe aucune preuve de la présence d'un métabolite toxique [71,73].

## Pyrazinamide

Le pyrazinamide semble inhiber l'activité du CYP450 et modifier les niveaux de NAD en association avec l'hépatotoxicité due aux radicaux libres. Cela a été démontré sur des modèles murins [72].

### 2.4.3. Types d'hépatites induites par les antituberculeux

Les hépatites peuvent être toxiques provoquées par surdosage ou bien idiosyncrasiques :

- Hépatites toxiques par surdosage : Dans ce cas, l'hépatite est prévisible et a une évolution souvent fatale.
- Hépatites idiosyncrasiques :

Elles surviennent à doses thérapeutiques, ne sont pas prévisibles et n'atteignent qu'une petite proportion des sujets traités, en général 1/100 à 1/100 000. On en distingue plusieurs types suivant l'existence ou non de facteurs immunologiques :

- Hépatites idiosyncrasiques métaboliques

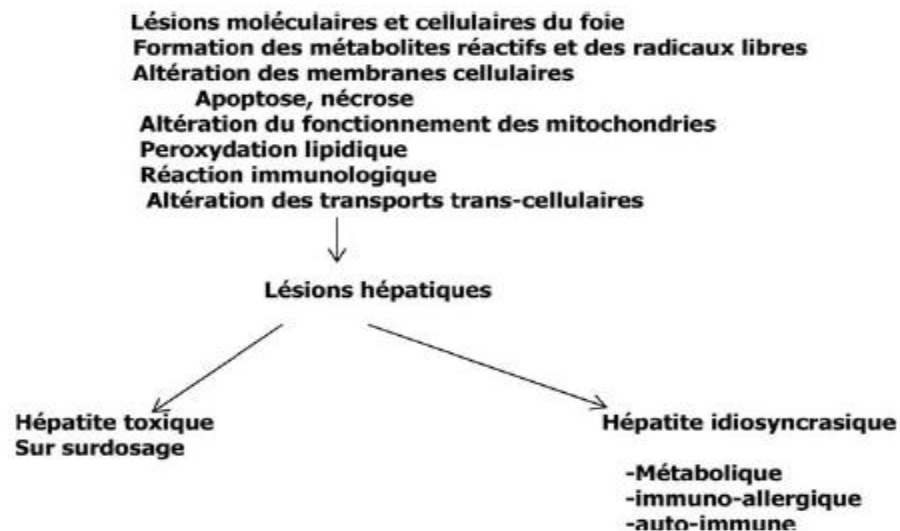
Habituellement, cytolytique ne s'accompagnant pas de signes d'hypersensibilité. L'atteinte hépatique peut être reproduite avec le même délai en cas de réexposition au médicament dans les mêmes circonstances, comme c'est le cas de l'INH et de la PZA.

- Hépatites idiosyncrasiques immunoallergiques

La réaction est dirigée contre un néoantigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur les constituants de l'hépatocyte présent sur la membrane plasmique.

- Hépatites idiosyncrasiques auto-immunes

Des phénomènes auto-immunitaires peuvent survenir conduisant à la formation d'autoanticorps sériques. L'aspect clinique est celui des hépatites immunoallergiques avec présence d'un auto anticorps sérique [70].



**Figure 13.** Principaux mécanismes et différents types d'hépatites [70].

## 2.5. Aspects clinicobiologiques

Sur le plan lésionnel, l'atteinte hépatique secondaire aux antituberculeux peut être aiguë ou chronique avec par conséquent des tableaux clinicobiologiques polymorphes.

### 1) Isoniazide

Le mécanisme exact n'est pas clair. Cette molécule peut être responsable d'une augmentation des transaminases à 10 % alors que l'hépatite clinique ne dépasse pas 1 %. Cette hépatite apparaît entre le premier et le quatrième mois du traitement avec un maximum d'atteinte dans les 6 premiers mois ; elle se manifeste cliniquement par un ictère précédé de prodromes faits d'asthénie, arthralgies, troubles digestifs, douleurs abdominales avec hépatomégalie et fièvre, alors que biologiquement on a une augmentation de la bilirubine conjuguée, des transaminases et des phosphatases alcalines. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'association à la Rifampicine, les sujets à foie préalablement atteint et les sujets âgés [74].

### 2) Rifampicine

Responsable d'une augmentation du taux sérique des transaminases, cette augmentation reste modérée et transitoire, le plus souvent, avec ictère dans 0,3 à 0,4 %. Cliniquement on observe un ictère avec syndrome dyspeptique, biologiquement, une augmentation des transaminases, de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alcalines. Seule la présence des sels biliaires dans les urines est un signe alarmant. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'hépatite préexistante active et une médication hépatotoxique [74].

### 3) Pyrazinamide

L'hépatotoxicité était un problème majeur du PZA dans les premières années de son utilisation, les posologies se situant alors entre 40 et 70 mg/kg/j. Cet effet est devenu plus rare aux posologies actuelles et depuis que la durée du traitement est réduite à 2 mois. Son incidence est toutefois controversée ; elle pourrait être de l'ordre de 1 % pour les effets majeurs et favorisée par un âge supérieur à 60 ans ou l'infection par le VIH.

L'hépatotoxicité est dose-dépendante et se traduit par une augmentation des transaminases. Sur le plan clinique on observe des céphalées, asthénie, anorexie, douleurs souscostales pseudo-lithiasiques et une hépatomégalie sensible [9,70].

### 4) Problème des associations

- RMP/INH : La relation dose- effet est certaine dans cette association car on observe un risque d'hépatotoxicité de 5 à 11 % pour une dose de 10 mg/kg d'INH et 2 % pour une dose de 5 mg/kg d'INH. La RMP potentialise la toxicité hépatique de l'INH probablement par son effet inducteur sur des enzymes du métabolisme de l'INH, conduisant à augmenter la production de ses métabolites toxiques [74].
- STP/INH : c'est le régime le moins nocif pour le foie, il ne dépasse pas 1 % du risque d'hépatotoxicité mais un ictère peut se voir au cours du traitement avec une faible fréquence avant le 6ème mois et après une année [74].

La relation entre la dose et la toxicité des antituberculeux n'est pas pleinement établie, à l'exception du PZA et de l'EMB [9].

Dans le cadre de l'association des trois principaux antituberculeux de première ligne (RMP, INH et PZA), l'élévation précoce des transaminases (15 jours) après l'instauration du traitement serait principalement imputable à la toxicité de l'INH potentialisée par la RMP. Cet effet est de moins bon pronostic lorsqu'il apparaît plus tardivement (après le premier mois de traitement), car il correspondrait plutôt à une hépatotoxicité du PZA.

L'INH a plutôt une toxicité précoce et dépendante de la dose et plus fréquente chez la personne âgée. Le PZA a plutôt une toxicité tardive, souvent 2 mois, d'où son utilisation les 2 premiers mois seulement. La RMP, inducteur enzymatique, augmente la synthèse des métabolites hépatotoxiques de l'INH. En cas d'hépatotoxicité du couple INH-RMP, il faut arrêter l'INH.

Les premiers signes cliniques de l'hépatotoxicité sont les nausées et vomissements. L'indication du bilan hépatique doit donc être large. Les sérologies des hépatites virales B et C (VHB, VHC) peuvent également être demandées en fonction du terrain. De même, il faut

savoir rechercher les autres médicaments hépatotoxiques, et vérifier l'absence de prise d'alcool. Les hépatites toxiques les plus graves apparaissent dans les 15 premiers jours du traitement antituberculeux (0,023 % des traitements selon la société américaine de thoracologie (American Thoracic Society ATS) et les hépatites mortelles sont décrites la première semaine. Il n'y a pas de recommandations concernant le rythme du dosage des transaminases.

Par ailleurs en dehors des lésions aiguës, les antituberculeux peuvent déterminer des lésions chroniques du foie. Elles sont plus rares, mais variables. Il peut s'agir d'une hépatite chronique, d'une cirrhose, d'une stéatose ou d'une granulomatose hépatique [75].

### **2.6. Conduite à tenir devant une hépatotoxicité des antituberculeux**

Au cours d'un traitement antituberculeux, l'apparition de signes cliniques ou des perturbations des tests biologiques hépatiques impose un bilan initial minimal comportant : un interrogatoire et un examen clinique à la recherche des signes d'alcoolisme et de foie cardiaque. Une échographie hépatique qui permet d'éliminer une pathologie tumorale, une thrombose de la veine porte ou un obstacle biliaire.

Des sérologies virales pour éliminer une hépatite virale.

La sévérité de l'atteinte est appréciée par dosage du TP et du facteur V. La ponction-biopsie du foie n'est pas nécessaire dans la plupart des cas. Elle est cependant indiquée dans les situations suivantes :

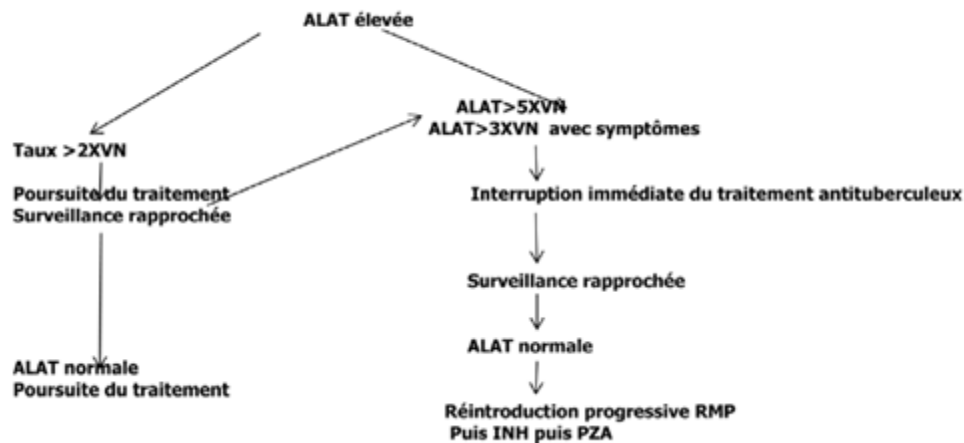
- pour éliminer d'autres causes ;
- pour montrer des lésions évocatrices d'une cause médicamenteuse quand cela est connu ;
- pour définir les lésions lorsqu'il s'agit de médicaments dont on ne connaissait pas jusqu'à preuve du contraire l'hépatotoxicité.

En pratique trois questions se posent :

- quand arrêter le traitement ?
- Comment réintroduire ce traitement ?
- Par quoi remplacer l'antituberculeux incriminé ?

Le traitement antituberculeux selon les recommandations des sociétés savantes, BTS (British Thoracic Society), ATS (American Thoracic Society) et ERS (European Respiratory Society), sera interrompu en présence de symptômes ou lorsque le taux des ALAT est supérieur à cinq fois la normale en cas d'absence de symptômes. Après normalisation du bilan hépatique, la réintroduction du traitement se fera en commençant par les médicaments les moins hépatotoxiques, c'est-à-dire l'éthambutol et/ou la streptomycine, suivie par l'introduction du

reste des médicaments du moins au plus suspect, et ce, en fonction du contexte chronologique et sémiologique (RMP, INH, PZA), avec une surveillance étroite du bilan hépatique. Le rythme de la réintroduction doit être progressif. Si au cours de la réintroduction de l'un des médicaments on note une perturbation du bilan hépatique, il faut l'arrêter définitivement. En cas d'impossibilité de réintroduction, on préconise l'introduction de médicaments de remplacement, notamment les fluoroquinolones, l'éthambutol, la cyclosérine [70].



**Figure 14.** Conduite à tenir en cas d'élévation de l'activité sérique de l'ALAT au cours d'un traitement [70].

## 2.7. Prévention

La prévention des hépatites aux antituberculeux doit obéir à certaines règles :

- le dépistage de la population à risque ;
- l'éducation des patients ;
- la surveillance clinique et biologique au cours du traitement et le recours au monitoring plasmatique en cas d'hépatites toxiques.
- la déclaration au centre de pharmacovigilance des cas des hépatites aux antituberculeux reste le seul moyen d'évaluer l'incidence de cette complication et permet également d'apprécier la tolérance de la population aux antituberculeux [70].

## 2.8. Suivi thérapeutique des antituberculeux

### 2.8.1. Définition

Les dosages sériques des antituberculeux ne sont pas recommandés en routine, cependant, il existe des circonstances où le risque d'échec du traitement est plus important et pour lesquelles un suivi des concentrations plasmatiques des antituberculeux en vue d'un ajustement de posologie (STP suivi thérapeutique pharmacologique) peut être un élément

utile dans la prise en charge globale du patient tuberculeux. Le STP est intéressant dans le cas de patients résistants, chez lesquels beaucoup de médicaments de deuxième ligne ont une marge thérapeutique étroite et pour lesquels le suivi thérapeutique de certains est déjà appliqué en routine (aminosides). Son utilité est également discutée en cas d'échec au traitement non expliqué par une mauvaise observance ou une résistance du germe, en cas de co-infection par le VIH. Ainsi que pour les personnes dont la situation médicale peut modifier la cinétique des antituberculeux (insuffisance hépatique ou rénale, malabsorption digestive, interactions médicamenteuses). Elles correspondent à la Cmax des molécules. Elles sont mesurées à T=2 à 3 heures après l'administration du traitement, temps qui correspond au Tmax de nombreux antituberculeux. Les taux résiduels ne sont pas préconisés car beaucoup sont en dessous du seuil de détection des méthodes de dosage classiquement utilisées (HPLC). La recherche du type d'acétyleur lent ou rapide par phénotypage ou génotypage au début de l'administration d'INH pourrait être utile pour alerter sur la nécessité d'un suivi rapproché des fonctions hépatiques chez les acétyleurs lents, voire modifier les posologies en conséquence. Toutefois, des études cliniques sont encore nécessaires pour démontrer plus formellement l'intérêt du suivi thérapeutique dans ces situations.

### **2.8.2. Place du suivi thérapeutique pharmacologique dans le traitement de la tuberculose**

- **Situation de mauvaise réponse au traitement**

La mauvaise observance peut être à l'origine de l'échec ou de la rechute d'un traitement antituberculeux à germe sensible. L'aide à la prise du traitement par un tiers est la meilleure méthode pour améliorer l'adhésion. La mesure des concentrations plasmatiques d'antituberculeux est peu adaptée en raison de la faible demi-vie de la plupart des médicaments, à l'exception de PZA, qui peut en outre être utilisé dans cet objectif en mesurant ses effets biologiques (augmentation de l'uricémie). La couleur orangée des urines peut également témoigner de la prise de RMP. Environ 2 à 5 % de patients sans facteur de comorbidité, facteur pronostique défavorable ou mauvaise adhérence répondent mal ou lentement, ou rechutent sous traitement antituberculeux standard. Un grand nombre d'entre eux présentent des taux sériques d'antituberculeux subthérapeutiques, et certaines équipes suggèrent que le STP pourrait être utile pour détecter ces concentrations sanguines insuffisantes et adapter la posologie. Les principales hypothèses avancées pour expliquer les mauvaises réponses au traitement seraient une absorption insuffisante due à des troubles gastro-intestinaux parfois non décelés ou, dans le cas de RMP, une malnutrition entraînant une élévation de sa clairance par diminution de sa liaison aux protéines (baisse de

l'albuminémie). D'ailleurs, il a été observé de faibles taux sanguins d'antituberculeux associés à un échec thérapeutique chez des patients atteints de mucoviscidose qui présentent généralement des troubles de la motilité intestinale, du statut nutritionnel et du métabolisme des médicaments. Le STP est également proposé chez les patients diabétiques qui, eux aussi, présentent souvent des troubles gastro-intestinaux et des gastroparesies.

- **Présence de comorbidités**

Les antituberculeux sont peu ou pas néphrotoxiques. En revanche, l'élimination de certains antituberculeux se fait principalement par voie rénale sous forme active ou sous forme de métabolite ; il en résulte un risque d'accumulation et de toxicité en cas d'insuffisance rénale (IR). Des recommandations existent pour l'adaptation des posologies. En particulier, l'EMB qui est principalement éliminé par le rein. L'IR risque d'augmenter sa toxicité, qui est dose dépendante. Le PZA est, quant à lui, métabolisé par le foie, mais ses métabolites risquent de s'accumuler en cas d'IR et de provoquer une hépatotoxicité ou une neurotoxicité. La RMP et l'INH sont métabolisés par le foie et leur posologie n'est généralement pas ou très peu modifiée en cas d'IR. Celle-ci diminue toutefois l'excrétion rénale de l'INH par inhibition de son acétylation hépatique. Les modifications de posologies sont réalisées en fonction du degré de l'IR, évalué par la clairance à la créatinine, qui répartit les insuffisants rénaux en trois groupes : modérés ( $\geq 30$  ml/mn), sévères ( $< 30$  ml/mn) et hémodialyse/dialyse péritonéale. Il n'existe dans la littérature aucun travail montrant l'intérêt du STP en cas d'IR ou de dialyse. Toutefois, au vu du potentiel toxique de certains antituberculeux et de la diversité des posologies préconisées encore aujourd'hui dans la littérature, il semble raisonnable de s'assurer que les concentrations mesurées ne s'éloignent pas des concentrations cibles.

Hormis l'EMB, les autres antituberculeux de première ligne sont métabolisés par le foie et ont un potentiel hépatotoxique important qui nécessite une surveillance clinique et biologique.

Leur profil ou celui de leurs métabolites sont modifiés en cas d'insuffisance hépatique (IH). Le degré de modification du métabolisme de ces médicaments ne peut être strictement corrélé à des paramètres biologiques hépatiques (transaminases, bilirubine, etc.) comme l'est la fonction rénale avec la clairance à la créatinine. Des schémas thérapeutiques sont décrits, ôtant l'un ou l'autre des médicaments hépatotoxiques qui pourraient aggraver l'IH, mais il n'y a pas de recommandation validée d'adaptation de posologie dans cette situation. De plus, la relation entre les concentrations sériques de RMP ou PZA et la toxicité hépatique est mal évaluée, et il n'existe aucune étude évaluant le STP en cas d'IH. Aussi, dans le cadre de la surveillance de l'hépatotoxicité ou en cas d'IH, une surveillance biologique et clinique étroite

s'impose à ce jour, devant le STP parfois préconisé sur la base d'arguments qui restent à évaluer.

- **Co-infection BK-VIH**

L'immunodépression induite par le VIH modifie la clinique de la tuberculose et augmente la fréquence des réactions paradoxales. A l'inverse, la tuberculose influence le pronostic de l'infection par VIH. Le risque relatif de développer une cytolyse lors du traitement antituberculeux est augmenté d'un facteur 4 lors d'une co-infection par le VIH et d'un facteur 5 lors d'une co-infection par le VHC. Certains auteurs montrent que l'infection par le VIH, surtout à un stade avancé, diminue l'exposition systémique des antituberculeux. En particulier, les Cmax de RMP, EMB, INH chez l'acétyleur rapide et PZA sont tous abaissés de plus de 25 % par rapport aux concentrations cibles ou aux groupes témoins (patients VIH), ce qui semble être lié à une mauvaise absorption des antituberculeux. Il semble que le développement de résistance et la rechute soient associés à une sous-exposition sanguine aux antituberculeux. Cependant, des études sont nécessaires pour le confirmer et il n'en existe à ce jour aucune montrant l'intérêt du STP sur les résultats cliniques, que ce soit en termes d'efficacité, de résistance ou de rechute. Un STP pourrait éventuellement être utile dans le cas où le patient répond lentement ou mal aux antituberculeux ou lorsque la localisation du BK amène à prolonger le traitement. L'intérêt du STP chez le patient VIH+ peut être abordé sur un autre plan : celui des interactions médicamenteuses. Cela concerne plus particulièrement les rifamycines, inductrices enzymatiques, avec les antirétroviraux, principalement les IP et les INNTI, qui inhibent ou induisent les enzymes du métabolisme hépatique. La RMP a une activité inductrice très supérieure à la rifabutine et peut diminuer par exemple les concentrations sanguines des IP de 35 à 95 % contre 15 à 45 % pour la rifabutine. Il est donc recommandé de privilégier l'utilisation de la rifabutine, d'adapter la posologie des IP et de contrôler leurs taux sanguins. Inversement, les IP, inhibiteurs enzymatiques, peuvent augmenter les concentrations sanguines des rifamycines et favoriser leur toxicité. Des posologies adaptées sont également proposées pour les rifamycines. De la même manière, les posologies des rifamycines et des INNTI doivent être modifiées en fonction de leurs associations mutuelles. Ainsi, au vu de la complexité des phénomènes liés aux interactions pouvant engager plusieurs médicaments en même temps, du fait que toutes les interactions ne sont pas étudiées dans la littérature en raison de la diversité des combinaisons thérapeutiques possibles, du fait que les principales études sur les interactions sont réalisées chez le volontaire sain, à une posologie donnée, et non chez les patients VIH+, et compte tenu des

modifications potentielles de biodisponibilité des anti-tuberculeux chez les patients VIH+, certains auteurs conseillent un STP lorsque les antituberculeux sont associés aux IP ou aux INNTI. Le prélèvement devrait être réalisé plusieurs jours après le début du traitement pour que le phénomène d'auto-induction de la RMP et la synthèse des enzymes hépatiques induites aient atteint un équilibre. Les conséquences cliniques de ce STP n'ont pas été évaluées et les recommandations des sociétés savantes sur la tuberculose ne le préconisent pas.

- **Interactions médicamenteuses**

La plupart des interactions qui ont une signification clinique entre les antituberculeux et d'autres médicaments sont d'ordre pharmacocinétique (PK), impliquant l'inhibition enzymatique pour l'INH et l'induction enzymatique pour la RMP. Il en résulte la nécessité d'ajuster les doses et/ou une surveillance clinique et biologique des médicaments coprescrits avec la RMP, ainsi qu'une potentialisation d'une toxicité hépatique si l'INH est coprescrits avec des médicaments toxiques pour le foie (carbamazépine, acide valproïque). La diminution de l'absorption orale de RMP est mise en cause avec l'interaction RMP-kétoconazole ou, lorsque ces derniers ne sont pas administrés à distance l'un de l'autre, les concentrations sanguines de RMP chutent d'au moins 50 %. La prednisolone semble diminuer les concentrations sanguines de l'INH, quel que soit le statut d'acétyleur, selon un mécanisme mal élucidé. Inversement, le cotrimoxazole augmente les concentrations sanguines de RMP [9].

### 2.8.3. Dosage analytique

Les antituberculeux sont dosés par HPLC avec détection UV ou HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Le dosage plasmatique est recommandé pour le suivi thérapeutique chez les sujets à risques (insuffisants hépatiques et rénaux) et lors de la survenue d'effets secondaires graves. Il permet également de mettre en évidence un trouble de l'absorption ou de rechercher une inobservance du traitement. Le dosage se fait sur prélèvement effectué généralement 2 à 3 heures après la prise du médicament [18].

**Tableau 3.** Les concentrations plasmatiques des antituberculeux essentiels [18].

Molécule	Concentration plasmatique cible (ug/ml)
Isoniazide	1-2
Rifampicine	2-24
Pyrazinamide	20-60
Ethambutol	2-6

**DEUXIEME PARTIE**

**PARTIE PRATIQUE**

# CHAPITRE I

## MATERIEL ET METHODES

## 1. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive, portant sur l'hépatotoxicité secondaire au traitement antituberculeux, étalée sur une période de quatre mois, allant du 24/12/2017 au 25/04/2018.

## 2. Population et lieu de l'étude

L'étude a ciblé des patients traités pour tuberculose et suivis au niveau :

- des SCTMR DE MEDOUHA, et d'AZAZGA ;
- Service de Pneumo-phtisiologie de l'unité Baloua du CHU NEDIR MOHAMMED.
- Laboratoire de biochimie du CHU NEDIR MOHAMMED.

### 2.1. Critères d'inclusion

- Tout patient tuberculeux sous- traitement pendant la période d'étude.
- Patients d'âge > 15ans, tous sexes confondus.

### 2.2. Considérations éthiques

- Consentement des patients éligibles.
- Respect de la clause de confidentialité.

### 2.3. Critères d'exclusion

- Refus de participation à l'étude.

### 2.4. Taille échantillonnale

La taille de l'échantillon est conditionnée par la durée de l'étude (4mois).

## 3. Etape pré analytique

### 3.1. Fiche d'enquête individuelle

Cette étude est menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients tuberculeux ; les données sont recueillies par **administration indirecte** (l'enquêteur remplit la fiche par l'interrogatoire direct des patients (**Annexe II**). Les variables d'intérêt ont été préalablement définies.

Cette fiche se décline sous forme de plusieurs volets, à savoir :

**Volet 1 : Identification** qui traite des données sociodémographiques :

- Nom, prénom ;
- Age, sexe, lieu de résidence ;

**Volet 2 : Antécédents médicaux du patient**

- Poids ;
- Taille ;
- IMC ;
- Grossesse ;
- Notion d'une maladie associée (comorbidité) ;
- Notion d'un traitement associé ;
- Type de la tuberculose (pulmonaire, extra pulmonaire).

**Volet 3 : Protocole thérapeutique**

- Schéma thérapeutique préconisé ;
- Date du début de traitement ;
- Phase du protocole.

**Volet 4 : Facteurs de risque**

Ce volet traite :

- Des facteurs de risque en rapport avec l'hygiène de vie :
  - Consommation d'alcool.
  - Alimentation ayant un impact sur le métabolisme hépatique.
- Des facteurs de risque qui ont un impact sur le foie (la comorbidité) :
  - Hépatopathie (hépatite B et C).
  - Infection VIH.
  - Prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques, exemple : paracétamol.

**Volet 5 : Prélèvements** portant mention :

- Date et heure de la dernière prise du médicament antituberculeux ;
- Date à laquelle le prélèvement a été effectué ;
- Nombre de prélèvements effectués ;
- Résultats de l'analyse des prélèvements.

### 3.2. Moyens humains et matériels

#### 3.2.1. Personnes ressources

- Deux étudiantes en 6<sup>ème</sup> année pharmacie en fin de cycle ;
- Personnel du laboratoire de biochimie du CHU ;
- Personnels des 2 SCTMR d AZAZGA et de MEDOUHA.

#### 3.2.2. Matériels de prélèvements

- Epicrâniennes de taille 21G ;
- Tubes d'héparinate de sodium.
- Gants et garrot en plastique ;
- Alcool chirurgical à 90° et coton pour la désinfection ;
- Sparadrap ;
- Portoir ;
- Glacière.

#### 3.2.3. Matériels d'analyse

- Centrifugeuse de paillasse modèle PRESVAC 24264 ;
- Micropipettes Accumax de 1000 ul ;
- Réfrigérateur condor NT460DV01 ;
- Automate de marque ARCHITECT CI4100 Abbott<sup>®</sup> :

Le dosage des paramètres hépatiques étudiés a été effectué par un automate référencé Architect Ci4100. Cet analyseur est un système entièrement automatique d'analyses chimiques et immunologiques comprenant un analyseur *c* et un analyseur *i* qui constituent une seule station de travail. Le module concerné par notre étude est l'analyseur *c*.



**Figure 15.** Automate Architect ci4100 utilisé dans le laboratoire de biochimie du CHU Tizi-Ouzou unité Nedir Mohammed [76].

#### ❖ Principes de fonctionnement de l'analyseur c

##### Méthode photométrique

- Technologie photométrique : La photométrie est une méthode de mesure de la lumière absorbée par un échantillon. A cet effet, un faisceau lumineux traverse l'échantillon et le système mesure l'intensité lumineuse atteignant un détecteur. La loi de Beer Lambert établit un rapport mathématique entre l'absorbance de la solution et la concentration de l'analyte. L'absorbance de la solution change avec le temps, à mesure que la réaction progresse. Les mesures sont effectuées soit lorsque le réactif est entièrement consommé et que la réaction atteint une stabilité (dosages en point final), soit lorsque le réactif atteint une cinétique stable (dosages cinétiques).

##### Méthode potentiométriques

Le potentiomètre est une technologie de détection mise en œuvre dans l'analyseur *c* pour mesurer le potentiel électrique d'un échantillon. L'analyseur *c* utilise un module ICT (integrated chip technology) pour effectuer les dosages potentiométriques (électrolytes).

- Réactifs utilisés pour dosage des paramètres hépatiques : (**Annexe III**).
  - Réactif utilisé pour le dosage de l'ASAT ;
  - Réactif utilisé pour le dosage de l'ALAT ;
  - Réactif utilisé pour le dosage de la PAL ;
  - Réactif utilisé pour le dosage de la GGT ;
  - Réactif utilisé pour le dosage de la bilirubine totale ;

-Réactif utilisé pour le dosage de la bilirubine directe.

### 3.2.4. Matériels biologiques

- Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube hépariné.

### 3.2.5. Autres consommables

- Papier blanc ;
- Micro-ordinateur ;
- Imprimante.

## 3.3. Déroulement de l'étude

Après l'obtention d'une autorisation écrite (**Annexe IV**) déposée au près du médecin-chef des deux SCTMR de MEDOUHA et D'AZAZGA, une pré-enquête a été effectuée afin d'étudier la faisabilité de l'étude en fonction du profil des patients (type de tuberculose, protocole thérapeutique instauré,..) et de la fréquence des prélèvements.

Tout au long de l'étude, les malades sont convoqués sur rendez-vous préétablis ; La fiche de renseignements a été dument remplie.

Chaque malade bénéficie d'un nombre de prélèvements varié, selon la phase du protocole :

- ✓ 01 prélèvement /15js pendant les 2 premiers mois de traitement ;
- ✓ 01 prélèvement /30js pendant les derniers mois de traitement ;

La collecte des données est effectuée deux fois par semaine (Mardi et Mercredi) au niveau des deux SCTMR ;

Le recueil des données est réalisé par entretien avec le médecin, le patient et sur la base des dossiers médicaux.

Les prélèvements ont eu lieu au niveau de la salle de prélèvements des deux SCTMR, chaque mardi (AZAZGA) et mercredi (MEDOUHA), de 8h30 à 11h du matin ; Tous les patients prélevés étaient à jeun et sous traitement.

L'étude a débuté le 24/12/2017 et a pris fin le 25/04/2018.

#### ➤ Transport

Le sang prélevé est recueilli sur des tubes héparinés puis centrifugé sur place afin d'éviter toute hémolyse. L'acheminement est réalisé dans le plus bref délai au laboratoire de biochimie sur des portoirs (pour maintenir la position verticale des tubes) et en respectant les conditions de conservation des spécimens biologiques (4°C).

➤ **Centrifugation et conservation**

- Au niveau du laboratoire une centrifugation a été réalisée à raison de 3000 tours/min pendant 5 min, pour récupérer le plasma ;

Les échantillons sont programmés sur ARCHITECT CI4100 Abbott® pour un bilan hépatique complet.

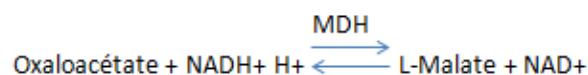
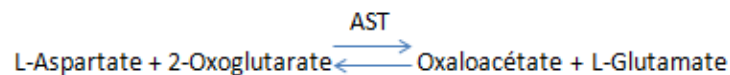
#### 4. Étape analytique

Les échantillons sont lancés sur ARCHITECT CI4100 Abbott® après vérification des niveaux de contrôle de chaque paramètre.

➤ **Principe de dosage des paramètres du bilan hépatique sur ARCHITECT CI4100 (Annexe V) :**

❖ **ASAT : (ASPARTATE AMINOTRANSFERASE)**

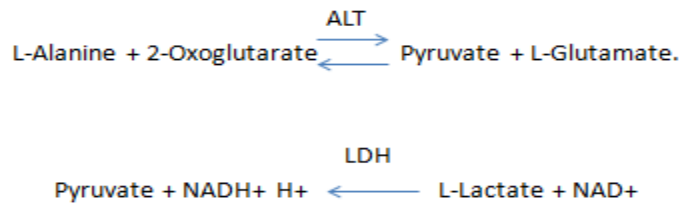
L'ASAT présent dans l'échantillon catalyse le transfert de groupe amino du L-aspartate au alpha -cétoglutarate, formant l'oxaloacétate et le L-glutamate. L'oxaloacétate en présence de NADH et de malate déshydrogénase (MDH) est réduite en L-malate. Dans cette réaction, le NADH est oxydé en NAD. La réaction est surveillée en mesurant la diminution de l'absorbance à 340 nm en raison de l'oxydation du NADH en NAD.



❖ **ALAT : (ALANINE AMINOTRANSFERASE)**

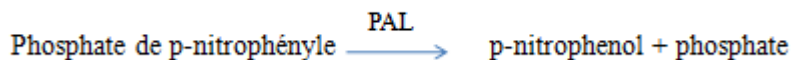
L'Alanine Aminotransférase (ALAT), également appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT) présent dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe amino de la L-alanine au l'acide α- céto glutarique, formant le pyruvate et le L-glutamate. Le pyruvate en présence de NADH et de lactate déshydrogénase (LD) est réduit en L-lactate. Dans cette réaction, le NADH est oxydé en NAD. La réaction est surveillée en mesurant le taux

de diminution de l'absorbance à 340 nm en raison de l'oxydation du NADH en NAD.



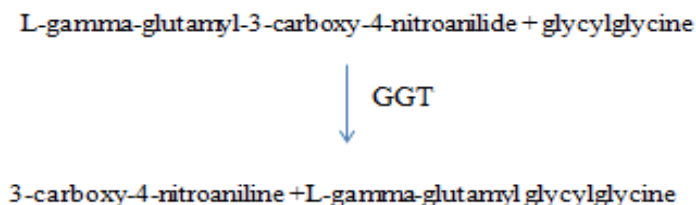
#### ❖ PAL : (PHOSPHATASE ALCALINE)

La phosphatase alcaline présente dans l'échantillon catalyse l'hydrolyse du phosphate de p-nitrophényle incolore (p-NPP) pour produire du p-nitrophénol et du phosphate inorganique. Au pH de l'essai (alcalin), le p-nitrophénol se présente sous forme de phénoxyde jaune. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 404 nm est directement proportionnel à l'activité de la phosphatase alcaline dans l'échantillon. Des concentrations optimisées d'ions zinc et magnésium sont présentes pour activer la phosphatase alcaline dans l'échantillon.



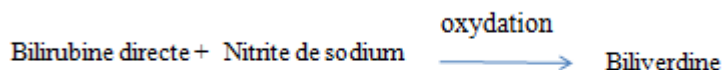
#### ❖ GGT : (GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE)

La GGT catalyse le transfert du groupe gamma-glutamyl du substrat donneur (L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide) au récepteur de glycylglycine pour produire la 3-carboxy-4-nitroaniline. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 412 nm est directement proportionnel au GGT de l'échantillon.



#### ❖ BILIRUBINE DIRECT :

La bilirubine directe est oxydée en biliverdine par du nitrite de sodium, ce qui entraîne une diminution de l'absorbance à 444 nm. Il existe une relation linéaire entre cette diminution de l'absorbance et la concentration de bilirubine directe dans l'échantillon.

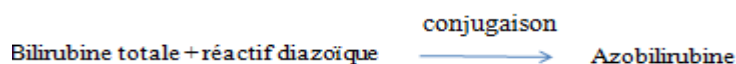


#### ❖ BILIRUBINE TOTALE :

La bilirubine totale se conjugue avec un réactif diazoïque en présence d'un agent tensioactif pour former de l'azobilirubine.

La réaction diazoïque est accélérée par l'ajout d'un agent tensioactif comme agent solubilisant.

L'augmentation de l'absorbance à 548 nm causée par l'azobilirubine [76].



**Tableau 4.** Valeurs de références des paramètres du bilan hépatique selon (ARCHITECT Ci4100) (Annexe VI).

Paramètres	Valeurs de références (ARCHITECT CI4100)
<b>ASAT :</b> (ASPARTATE AMINOTRANSFERASE) SANS PLP	5.0-34.0UI/L
<b>ALAT :</b> (ALANINEAMINOTRANSFERASE) SANS PLP	0.0-55.0UI/L
<b>PAL :</b> (PHOSPHATASE ALCALINE) AMP IFCC	40.0-150UI/L
<b>GGT :</b> (GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE)	HOMME 12-64 UI/L FEMME 9-36 UI/L
<b>BILID :</b> (BILIRUBINE DIRECTE)	0.0-3.0UI/L
<b>BILIT :</b> (BILIRUBINE TOTALE)	0.0-12.0UI/L

#### 5. Étape post analytique

Les résultats obtenus au moyen du logiciel IKOLAB sont remis aux médecins des SCTMR.

## 6. Critères de jugement :

### 6.1. Définition de l'hépatotoxicité

Le diagnostic de l'hépatotoxicité repose sur la biologie et la clinique résumé dans le tableau 5.

On distingue 3 types d'atteintes hépatique résumés dans le tableau 6.

**Tableau 5.** Sévérité de l'atteinte hépatique selon (D. Larrey la lettre de l'infectiologue • Tome XXVIII - n° 2 - mars-avril 2013) [77].

Catégories	Sévérités	Caractéristiques
1	Minime	Elévation <b>ALAT et/ ou PAL</b> et <b>bilirubine totale</b> $< 2 \times N$
2	Modérée	Elévation <b>ALAT et/ ou PAL</b> et <b>bilirubine totale</b> $\geq 2 \times N$ ou hépatite symptomatique
3	Sévère	Elévation du rapport <b>ALAT/PAL</b> $> 5$ et <b>bilirubine totale</b> $\geq 2 \times N$
4	Fatale ou transplantation	<b>Décès</b> ou <b>transplantation</b> hépatique due à l'hépatite médicamenteuse

**Tableau 6.** Critère diagnostique d'une hépatite aigue toxique selon la classification de (B. Mégarbane Foie toxique mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifique 2007).

Critère diagnostique	Type d'hépatite
Augmentation des <b>ALAT</b> $> 2N$ Augmentation des <b>ALAT</b> et <b>PAL</b> avec un rapport <b>ALAT/PAL</b> $\geq 5$	<b>Hépatite cytolytique</b>
Augmentation des <b>PAL</b> $> 2N$	
Augmentation de la <b>bilirubine conjugué</b> $> 2N$ Augmentation des <b>ALAT</b> et <b>PAL</b> avec <b>ALAT/PAL</b> $\leq 2N$	<b>Hépatite cholestatique</b>
Augmentation des <b>ALAT</b> et <b>PAL</b> avec <b>ALAT/PAL</b> de 2 à 5N	<b>Hépatite mixte</b>

## 6.2. Symptomatologie de l'hépatotoxicité

Les symptômes de toxicité hépatique tels que l'asthénie, les nausées, les vomissements et l'hépatomégalie apparaissent habituellement quelques jours à quelques semaines après avoir commencé le traitement et peuvent persister quelques jours après l'arrêt du médicament en cause. Plus rarement, les symptômes peuvent survenir plusieurs mois après le début de la prise du médicament [78,79].

**Tableau 7.** Symptomatologie de l'atteinte hépatique selon la classification (d'A. dos Santos Bragança élévation des tests hépatiques 2017 ; Pr D. Larrey dans la lettre d'infectiologie tome XXVIII- Avril 2013).

Contexte clinique	Symptômes
<b>Hépatotoxicité</b>	Asthénie
	Nausées
	Vomissements
	Malaise
	Hépatomégalie

## 6.3. Définition de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)

Une norme internationale a été adoptée pour mesurer l'excès de poids et l'obésité. Il s'agit de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), qui est défini comme le poids divisé par le carré de la taille, exprimé en  $\text{kg}/\text{m}^2$ . L'IMC estime le degré d'obésité et permet ainsi d'évaluer les risques pour la santé qui lui sont associés [80].

**Tableau 8.** Classification de l'Indice de Masse Corporelle selon (The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI Adapted from WHO1995, WHO 2000 and WHO 2004).

Classification de l'OMS	Valeurs de l'IMC en ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )
<b>Malnutrition</b>	<18.5
<b>Corpulence normale</b>	18.50-24.99
<b>Surpoids</b>	25.00-29.99
<b>Obésité</b>	$\geq 30$

## 7. Analyse et exploitation des données

Après contrôle des données, la saisie et l'analyse sont effectuées au moyen du logiciel SPSS –IBM version 22 et de l'excel version 2007.

Les données sont déclinées sous forme de variables qualitatives (catégorielles) et en variables quantitatives :

- Variables qualitatives sous forme d'effectifs (**n**) et de pourcentage (**%**) ;
- Variables quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-type (**m ±  $\sigma$** ).

La comparaison des pourcentages s'est appuyée sur le test du khi- deux ( $\chi^2$ ) et le test exact de Fisher en cas de variables qualitatives, et le test de Friedmann pour la comparaison de plusieurs moyennes sur séries appariées.

Le risque  $\alpha$  consenti est de 5%.

Le calcul du risque quantifiant l'association exposition et état subséquent (hépatotoxicité), est faite à partir de l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance [IC à 95%].

L'OR est significatif si son intervalle ne contient pas la valeur 1.

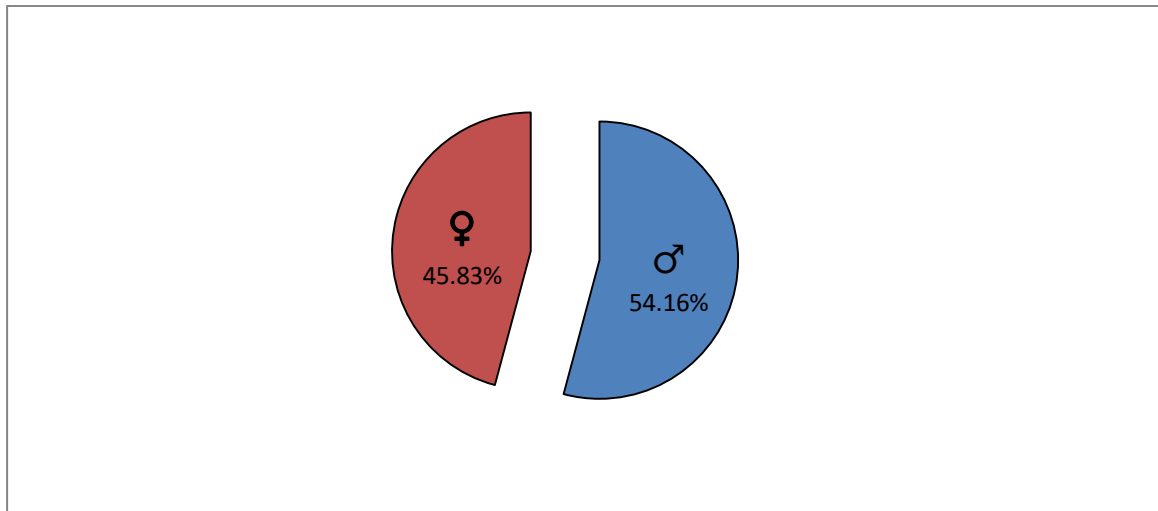
# **CHAPITRE II**

## **RESULTATS**

## 1. Description de la population d'étude

### 1.1 Sexe

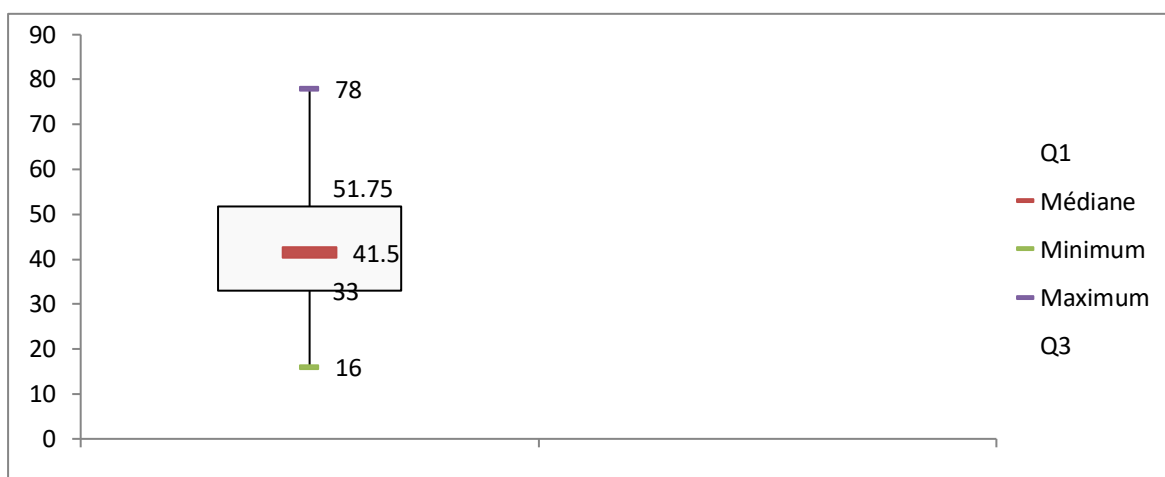
Au total 48 patients ayant bénéficié d'un traitement antituberculeux, sont inclus dans notre étude; 26 patients sont de sexe masculin (54.16%), avec un sex-ratio de **1.18 (Graphe 1)**.



**Graphique 1.** Répartition des patients selon le sexe- SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

### 1.2 Age

L'âge moyen des patients est de **42.77 ± 15,47ans**, allant de 16 à 78 ans ; 75% des patients sont âgés d'au moins de **51.75 ans (Graphe 2)**.



**Graphique 2.** Répartition des patients selon l'âge - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

### 1.3. Indice de Masse Corporelle (IMC)

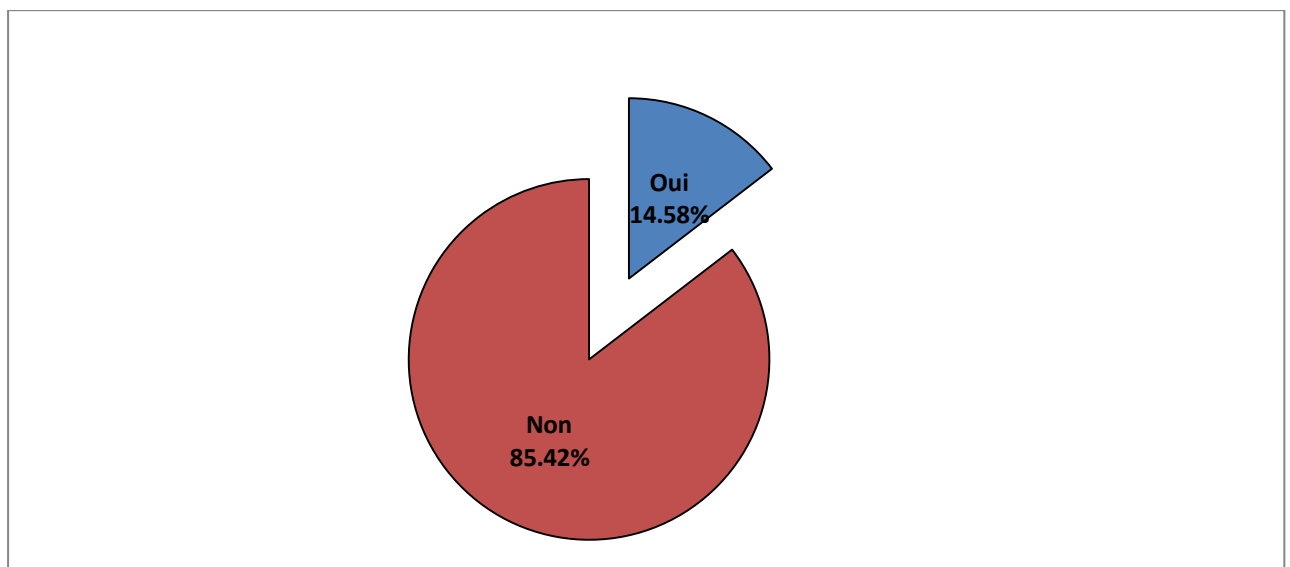
Sur l'ensemble de la population d'étude, 60.42% ont présenté une corpulence normale, avec un Indice de Masse Corporelle moyen de  $23.35 \pm 5.44 \text{Kg} / \text{m}^2$  allant de 15.37 à 44.91Kg/m<sup>2</sup> (Tableau 9).

**Tableau 9.** Répartition des patients selon l'Indice de Masse Corporelle - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Valeur de l'IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Effectif (n)	Pourcentage (%)
< 18.50	7	14.58
18.50 - 24.99	29	60.42
25.00 - 29.99	6	12.50
≥30	6	12.50
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

### 1.4. Prise d'alcool

Sur l'ensemble des patients, 14.58% ont déclaré consommer de l'alcool de manière régulière voire quotidienne (Graphe 3).



**Grphe 3.** Répartition des patients selon la consommation d'alcool - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

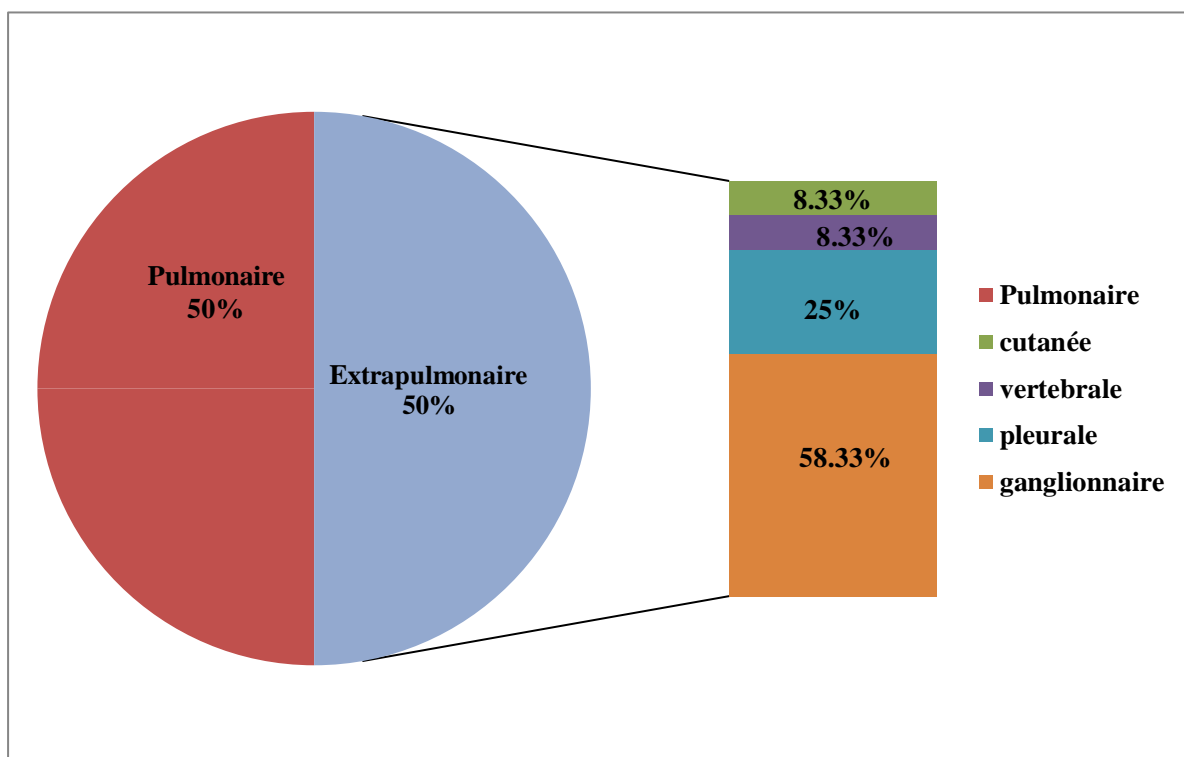
### 1.5 Notion de grossesse

Sur les 22 patientes incluses dans l'étude, deux d'entre elles étaient **enceintes (8 S.A et 28 S.A)** (9.10%).

## 2. Caractéristiques cliniques

### 2.1 Formes cliniques de tuberculose

Un patient sur deux (50.00%) a développé une tuberculose extra-pulmonaire (50.00%), dont la plus fréquente est la tuberculose ganglionnaire (**58.33%**) (**Grappe 4**).



**Grappe 4.** Répartition des patients selon les formes cliniques de tuberculose -SCTMR

M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

## 2.2. Traitement instauré

La totalité des patients ont bénéficié d'un régime de première ligne (**2RHZE/4RH** et **2RHZ/4RH**), conformément au Consensus National (**Tableaux 10 et 11**).

**Tableau 10.** Répartition des patients selon le schéma instauré - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

Schéma	Effectif	Pourcentage (%)
<b>2RHZE/4RH</b>	29	60.42
<b>2RHZ/4RH</b>	19	39.58
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

**Tableau 11.** Le schéma instauré selon les formes cliniques - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

	<b>2RHZE/4RH</b>		<b>2RHZ/4RH</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tuberculose cutanée</b>	2	6.90	/	/
<b>Tuberculose vertébrale</b>	2	6.90	/	/
<b>Tuberculose ganglionnaire</b>	1	3.45	13	68.42
<b>Tuberculose pleurale</b>	/	/	6	31.58
<b>Tuberculose pulmonaire</b>	24	82.76	/	/
<b>Total</b>	<b>29</b>		<b>19</b>	

### 2.3. Posologie en fonction du poids

La dose journalière aux différentes phases du traitement, est calculée en fonction du poids, conformément au consensus national (**Tableaux 12 et 13**).

**Tableau 12.** Dose journalière en phase d'attaque (DJPA) selon le poids - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

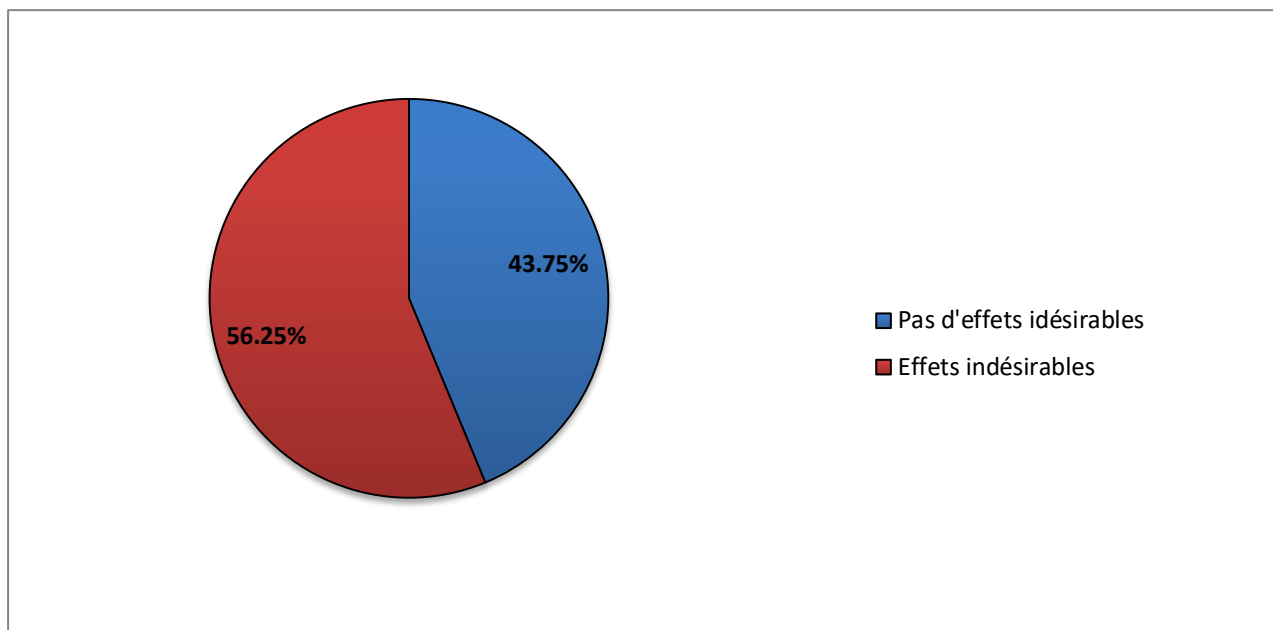
Posologie (mg/j)	Poids (kg)			Effectif	Pourcentage (%)
	40-54	55-70	> 71		
H:150mg/j;R:300mg/j;Z:800mg/j;E:550mg/j	1	0	0	1	4.76
H:225mg/j;R:450mg/j;Z:1200mg/j;E:825mg/j	1	0	0	1	4.76
H:300mg/j; R:600mg/j; Z:1600mg/j	0	1	0	1	4.76
H:300mg/j;R:600mg/j;Z:1600mg/j;E:1100mg/j	0	11	0	11	52.38
H:375mg/j;R:750mg/j;Z:2000mg/j	0	0	4	4	19.05
H:375mg/j;R:750mg/j;Z:2000mg/j;E:1375mg/j	0	0	3	3	14.29
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

**Tableau 13.** Dose journalière en phase d'entretien(DJPE) selon le poids - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

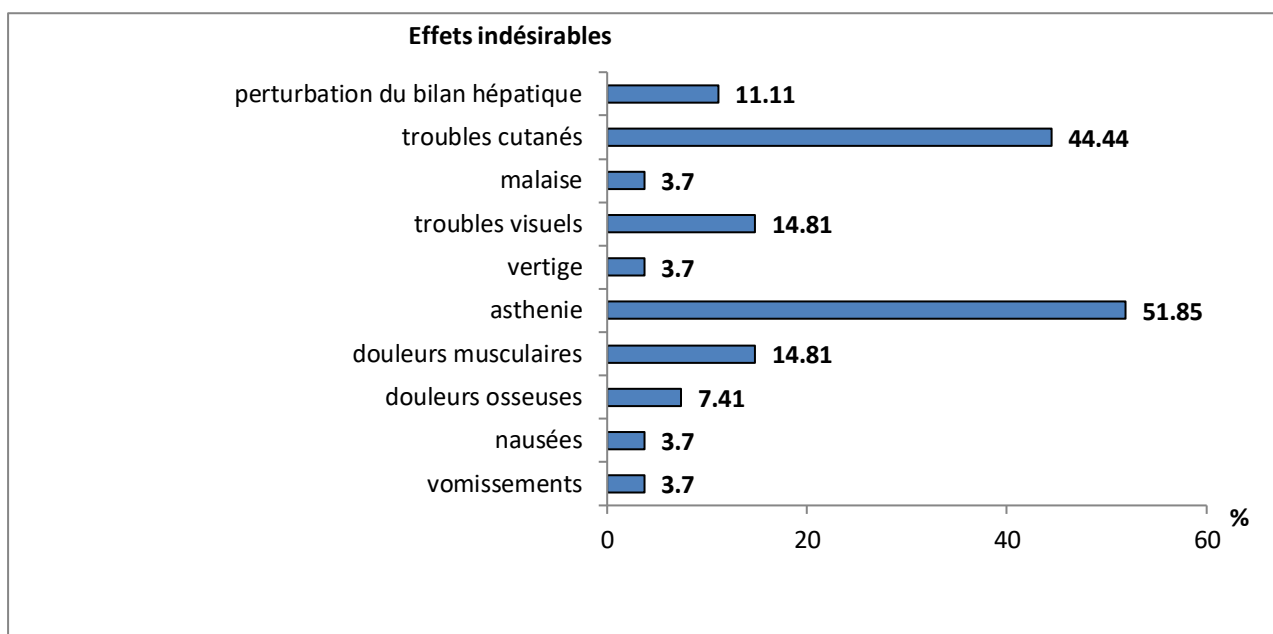
Posologie (mg/j)	Poids(Kg)			Effectif	Pourcentage (%)
	40-54	55-70	> 71		
H:225mg/j;R:450mg/j	6	0	0	6	13.04
H:262,5mg/j;R:525mg/j	0	0	1	1	2.17
H:300mg/j; R:600mg/j	0	24	0	24	52.17
H:375mg/j; R:750mg/j	0	0	15	15	32.61
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

## 2.4. Effets secondaires

Un patient sur deux (**56.25%**) a présenté au décours de son traitement des effets secondaires, dont une asthénie (**51.85%**), des troubles cutanés (**44.44%**) et une perturbation du bilan hépatique (**11.11%**) (Graphes 5 et 6).



**Graphique 5.** Répartition des patients selon l'existence d'effets secondaires au traitement antituberculeux - SCTMR M'douha et Azazga - Déc –Avr 2018.



**Graphique 6.** Répartition des patients selon les effets secondaires survenus - SCTMR M'douha et Azazga - Déc –Avr 2018.

## 2.5. Pathologies associées

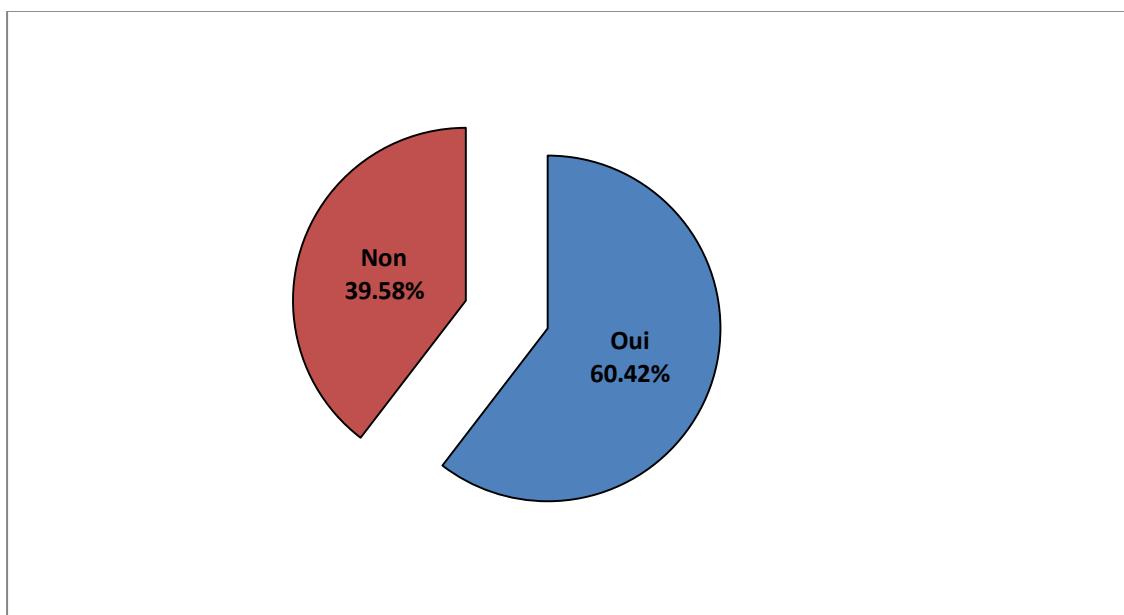
Sur l'ensemble de la série, **70.83%** n'ont pas présenté de comorbidités ; **2.08%** des patients ont présenté une hépatopathie associée (**Tableau 14**).

**Tableau 14.** Répartition des patients selon les comorbidités - SCTMR M'douha et Azazga  
Déc – Avr 2018.

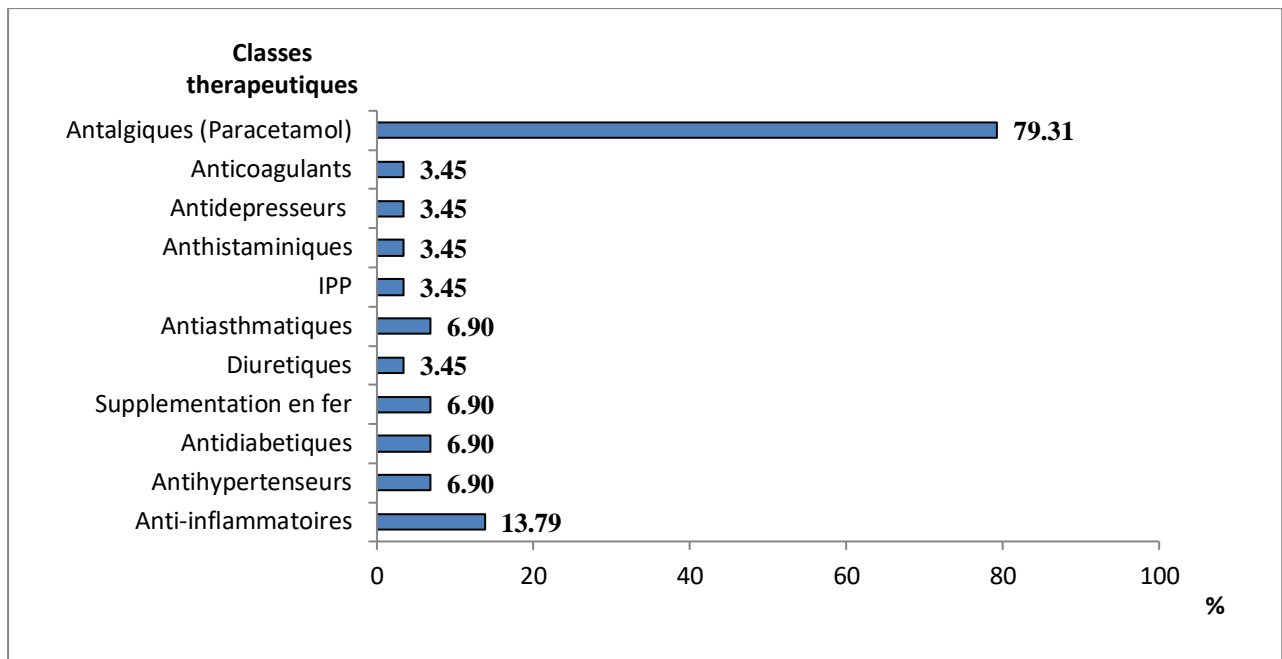
Morbidité associée (CIM-10)(Annexe VI)	Effectif	Pourcentage (%)	
Absence	<b>34</b>	<b>70.83</b>	
<b>IX – I 15.9</b>	<b>HTA</b>	2	4.17
<b>III – D 52.9</b>	<b>Anémie</b>	3	6.25
<b>XIII – M 18.9</b>	<b>Arthrose</b>	1	2.08
<b>X – J 30.1</b>	<b>Allergie saisonnière</b>	1	7.14
<b>X – J 45.9</b>	<b>Asthme</b>	2	4.17
<b>X – J 42</b>	<b>BPCO</b>	1	2.08
<b>IV- E 14</b>	<b>Diabète</b>	1	2.08
<b>V- F3 2.9</b>	<b>Dépression</b>	1	2.08
<b>XII - L 40.9</b>	<b>Psoriasis</b>	1	2.08
<b>XI- K75.8</b>	<b>Hépatite auto-immune</b>	1	<b>2.08</b>

## 2.6. Traitement associé

Sur la totalité des sujets étudiés, vingt neuf étaient sous traitement associé (**60.42%**) dont **79.31%** des cas étaient sous traitement antalgique (paracétamol) et **13.79%** sous anti-inflammatoires (**Graphes 7 et 8**).



**Graph 7.** Répartition des patients selon l'existence de traitements associés - SCTMR  
M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.



**Graphe 8.** Répartition des patients selon les traitements associés - SCTMR M'douha et Azazga- Dec – Avr 2018.

### 3. Surveillance clinico-biologique de la fonction hépatique

#### 3.1. Sur le plan biologique

Sur l'ensemble de la population d'étude, **72.92% (n=35)** ont présenté un bilan hépatique normal, contre **27.08% (n=13)** avec bilan perturbé (**Tableau15**).

**Tableau 15.** Résumé des bilans hépatiques réalisés en phase d'attaque - SCTMR M'douha et Azazga- Dec – Avr 2018.

Paramètres	Phase du traitement	Nombre total de prélèvements	Nombre de prélèvements supérieurs à la normale	%	Moyennes $\pm$ Ecart type	Valeurs maximales
<b>ASAT<sup>(1)</sup></b>	Attaque	55	13	23.64	32.25 $\pm$ 24.03	<b>123</b>
<b>ALAT<sup>(1)</sup></b>	Attaque	55	6	10.91	37.42 $\pm$ 55.86	<b>277</b>
<b>PAL<sup>(1)</sup></b>	Attaque	55	6	10.91	90.87 $\pm$ 39.25	<b>227</b>
<b>GGT <math>\sigma</math><sup>(1)</sup></b>	Attaque	32	10	31.25	67.94 $\pm$ 67.01	<b>264</b>
<b>GGT <math>\rho</math><sup>(1)</sup></b>	Attaque	23	11	47.83	56.13 $\pm$ 58.07	<b>192</b>
<b>BILIT<sup>(2)</sup></b>	Attaque	55	1	1.82	6.87 $\pm$ 2.68	<b>13</b>
<b>BILID<sup>(2)</sup></b>	Attaque	55	16	29.09	2.91 $\pm$ 1.44	<b>8</b>

(1) UI/l

(2) mg/l

**Tableau 16.** Résumé des bilans hépatiques réalisés en phase d'entretien - SCTMR M'douha et Azazga- Dec – Avr 2018.

Paramètres	Phase du traitement	Nombre total de prélèvements	Nombre de prélèvements supérieurs à la normale	%	Moyenne	Valeurs maximales
<b>ASAT<sup>(1)</sup></b>	Entretien	129	27	20.93	26.25 $\pm$ 10.74	<b>131</b>
<b>ALAT<sup>(1)</sup></b>	Entretien	129	10	7.75	24.96 $\pm$ 37.01	<b>280</b>
<b>PAL<sup>(1)</sup></b>	Entretien	129	10	7.75	92.29 $\pm$ 63.79	<b>583</b>
<b>GGT <math>\sigma</math><sup>(1)</sup></b>	Entretien	67	21	31.34	60.99 $\pm$ 46.98	<b>21</b>
<b>GGT <math>\rho</math><sup>(1)</sup></b>	Entretien	62	6	9.67	27.24 $\pm$ 20.23	<b>128</b>
<b>BILIT<sup>(2)</sup></b>	Entretien	129	4	3.10	6.5 $\pm$ 2.44	<b>15</b>
<b>BILID<sup>(2)</sup></b>	Entretien	129	36	27.91	3.01 $\pm$ 1.42	<b>8</b>

(1) UI/l

(2) mg/l

Sur l'ensemble des patients suivis :

- Deux (**4.17%**) ont présenté un taux d'ASAT perturbé (**ASAT  $\geq 2$  N**) ;
- Trois (**6.25%**) ont présenté un taux d'ALAT perturbé ;
- Deux (**4.17%**) ont présenté un taux de phosphatase alcaline perturbé ;
- Six (**12.50%**) ont présenté un taux de Gamma glutamyl transférase perturbé ;
- Un (**2.08%**) a présenté un taux de bilirubine totale perturbé (**BILIT  $\geq 2$  N**) ;
- Six (**12.50%**) ont présenté un taux de bilirubine direct perturbé (**BILID  $< 2$  N**) ;

**Tableau 17.** Répartition de la population d'étude selon les taux des paramètres hépatiques- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètre	Normal		Perturbé			
			<2N		≥2N	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
ASAT	45	93.75	1	2.08	2	4.16
ALAT	45	93.75	1	2.08	2	4.16
PAL	45	93.75	2	4.17	1	2.08
GGT ♂	20	41.66	2	4.17	4	8.33
GGT ♀	22	45.83	0	0	0	0
BILIT	47	97.72	1	2.08	0	0
BILID	42	87.50	6	12.5	2	4.16

### 3.2. Sur le plan clinique

En cas de perturbation du bilan hépatique  $< 2$  N aucun symptôme n'y a été associé ; quand la perturbation est  $\geq 2$  N, l'asthénie y a été associée dans **71.43%** des cas et l'hépatomégalie dans **14.29%** des cas; par ailleurs, certains patients au bilan hépatique non perturbé, ont rapporté des symptômes survenus au décours du traitement (**Tableau 32**).

**Tableau 18.** Répartition de la population d'étude selon les symptômes présentés au cours du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

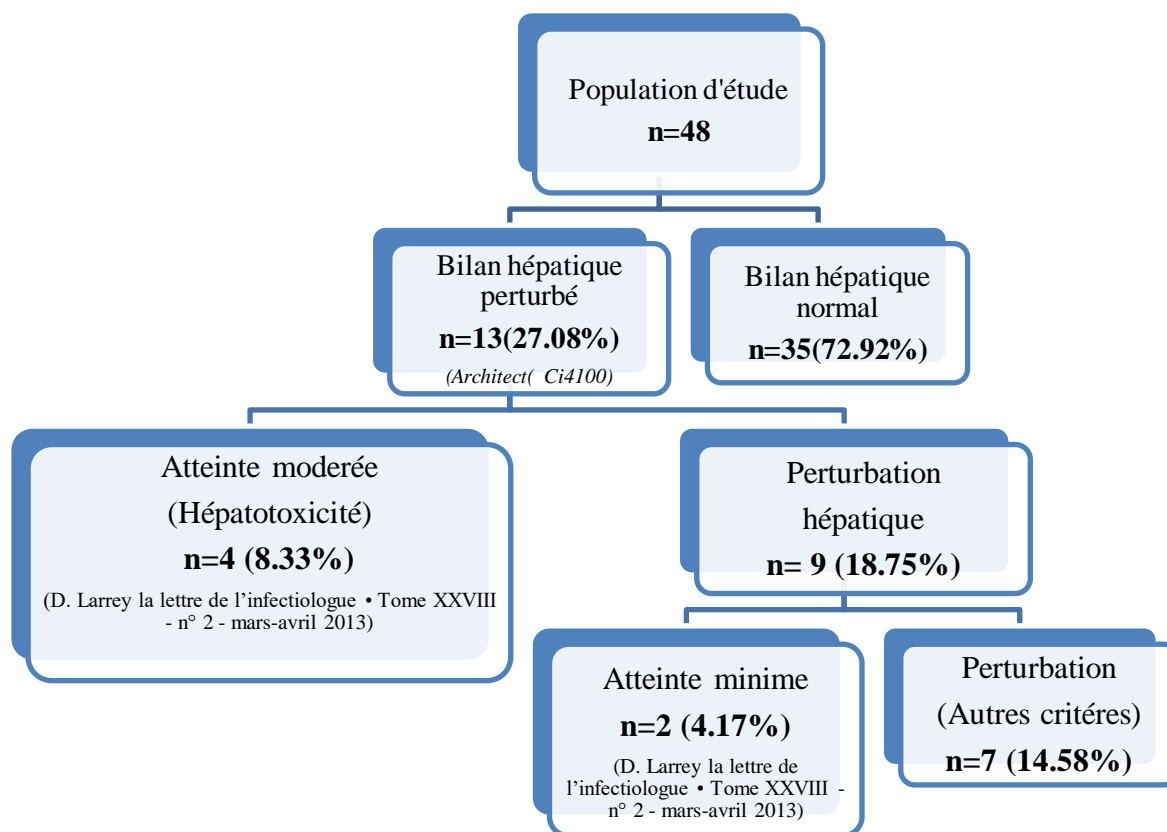
Signes cliniques	Paramètres biologiques		
	Normaux	Perturbés	
		< 2 N	≥ 2 N
Aucun	16 (57.14%)	4(100%)	1(14.29%)
Asthénie	9(32.14%)	0	5(71.43%)
Nausées	1(3.57%)	0	0
Vomissements	1(3.57%)	0	0
Malaise	1(3.57%)	0	0
Hépatomégalie	0	0	1(14.29%)

### 3.3. Classification de l'atteinte hépatique

Sur l'ensemble des patients, quatre ont présenté une hépatotoxicité dont trois, objectivée par le bilan hépatique et un cas d'hépatite symptomatique, soit un taux de **8.33%**.

Sur les **9** patients ayant présenté une perturbation hépatique, **14.58%(n=7)** sont écartés pour les raisons suivantes :

- Perturbations physiologiques ;
- Hépatite auto-immune ;
- Perturbation suivi d'une normalisation ;
- Consommation d'alcool (**Organigramme 1 et Tableau 33**).



**Organigramme 1.** Répartition de la population d'étude selon le bilan hépatique - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

**Tableau 19.** Classification de la sévérité de l'atteinte hépatique selon (D. Larrey la lettre de l'infectiologue • Tome XXVIII - n° 2 - mars-avril 2013) - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Catégories	n	Sévérités	Caractéristiques
1	2	Minime	Elévation ALAT et/ ou PAL et bilirubine totale $< 2 \times N$
2	4	Modérée	Elévation ALAT et/ ou PAL et bilirubine totale $\geq 2 \times N$ ou hépatite symptomatique
3	0	Sévère	Elévation du rapport ALAT/PAL $> 5$ et bilirubine totale $\geq 2 \times N$
4	0	Fatale ou transplantation	Décès ou transplantation hépatique due a l'hépatite médicamenteuse

#### 4. Caractéristiques de l'hépatotoxicité

##### 4.1. Age et sexe

L'âge moyen des patients atteints d'une hépatotoxicité est de  $45.75 \pm 6.29$  ans, allant de 41 à 55 ans, avec un sex-ratio (3♂/1♀).

##### 4.2. Type d'atteinte hépatique

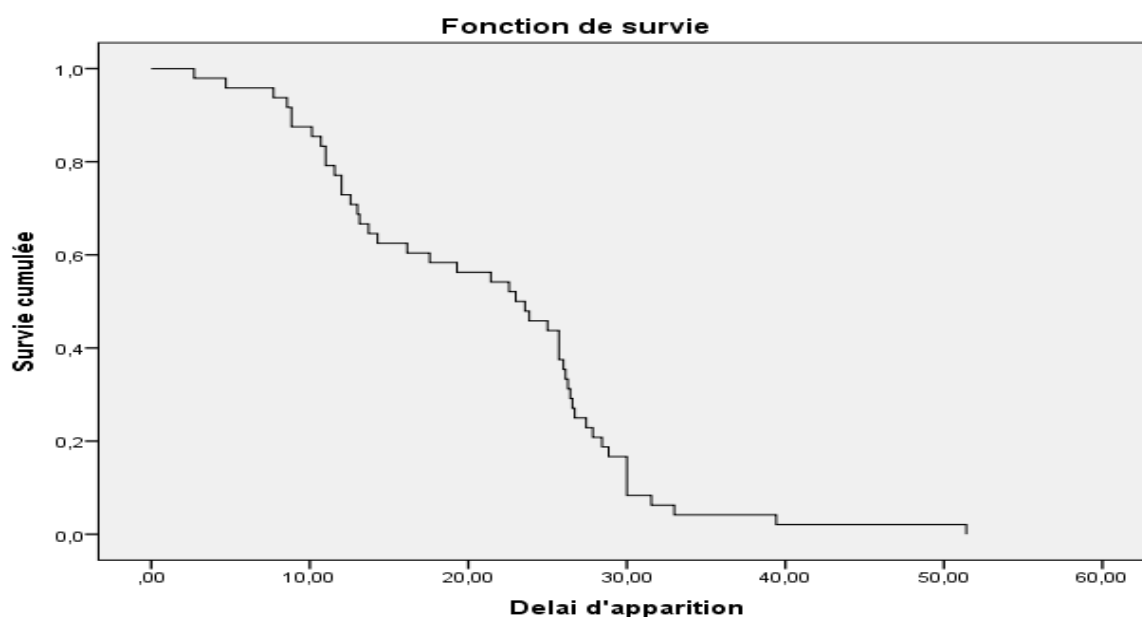
Sur les quatre cas d'hépatotoxicité diagnostiqués, l'atteinte a été de types cytolytique et cholestatique de manière égale (50%) (**Tableau 20**).

**Tableau 20.** Typologie de l'atteinte hépatique (B.Mégarbane Foie toxique mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifique 2007) - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Type de l'atteinte hépatique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Cytolytique	2	50
Cholestatique	2	50

##### 4.3. Délai d'apparition

Le délai moyen d'apparition d'une hépatotoxicité chez les patients sous - traitement antituberculeux est de 8.75 semaines, correspondant à la fin de la phase d'attaque, avec un IC à 95% de [3.68 – 13.81] (**Grphe 9**).



**Grphe 9.** Délai d'apparition de l'hépatotoxicité chez les patients sous traitement antituberculeux - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

#### 4.4. Hépatotoxicité selon les formes cliniques de la tuberculose

Parmi les cas d'hépatotoxicité diagnostiqués, trois sont traités pour une tuberculose extra pulmonaire (**Tableau 21**).

**Tableau 21.** Hépatotoxicité selon les formes cliniques - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Formes cliniques	Total effectif	Hépatotoxicité	
	n	n	
Pulmonaire	24	1	
Ganglionnaire	14	1	
Vertébrale	2	1	
Pleurale	6	1	

#### 4.5. Hépatotoxicité selon le schéma instauré

Les quatre patients ayant développé une hépatotoxicité, ont été mis sous un schéma de première ligne (**Tableau 22**).

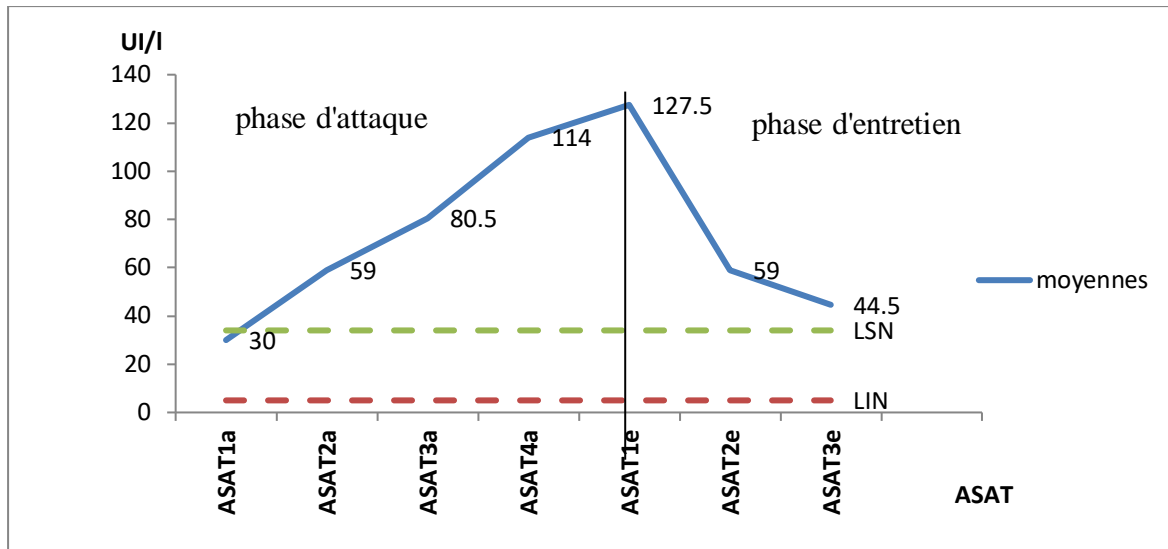
**Tableau 22.** Hépatotoxicité selon le schéma instauré - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Schéma	Total effectif	Hépatotoxicité	
	n	n	Pourcentage (%)
2RHZE/ 4RH	29	2	6.90
2RHZ/4RH	19	2	10.53

#### 4.6. Evolution des paramètres biologiques dans les cas d'hépatotoxicité (Annexe VII)

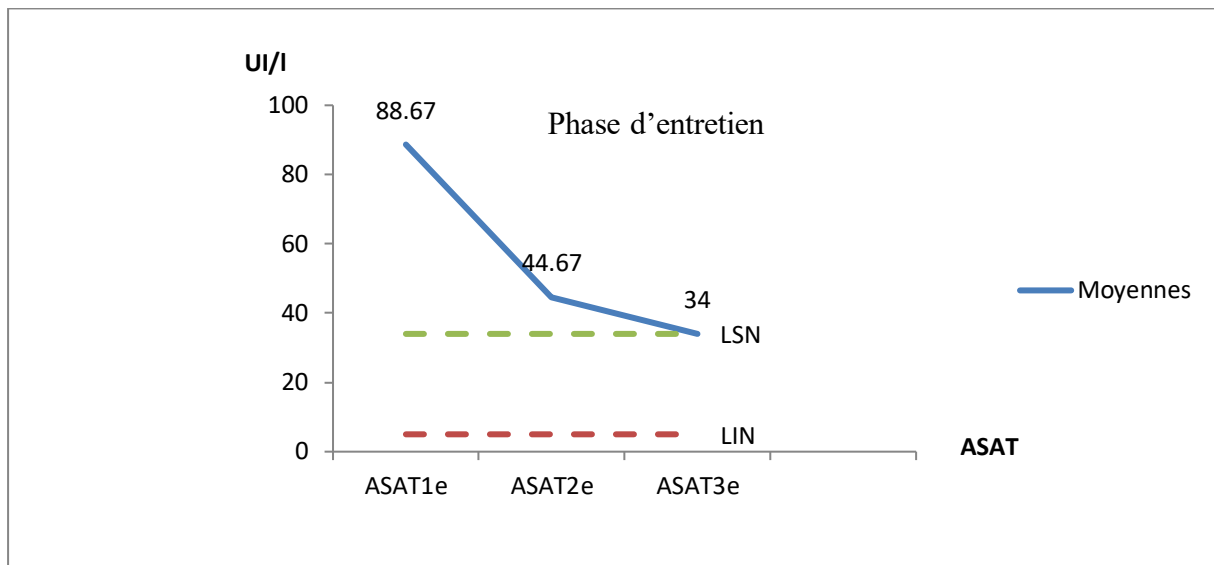
##### 4.6.1. ASAT

L'évolution des taux d'ASAT chez les 2 patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement (phase d'attaque et phase d'entretien) est caractérisés par une élévation des taux d'ASAT au cours de la phase d'attaque du traitement antituberculeux (DNS,  $p= 0.11$ ), suivi d'une diminution de ces mêmes taux en phase d'entretien de manière significative (DS,  $p= 0.04$ ) (**Graphes 10**).



**Graph 10.** Evolution des taux d'ASAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

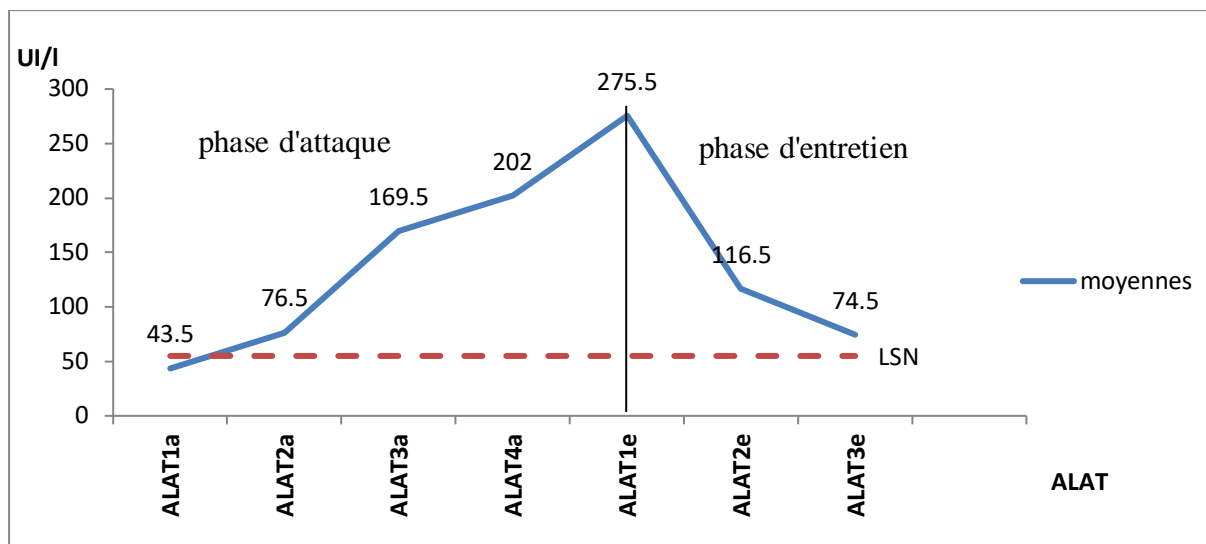
Concernant la phase d'entretien, on remarque que pour les 4 cas d'hépatotoxicité, les taux d'ASAT sont caractérisés par une diminution de manière significative jusqu'à normalisation (DS,  $p= 0.04$ ) (**Graphes 11**).



**Graph 11.** Evolution des taux d'ASAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité -phase d'entretien- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

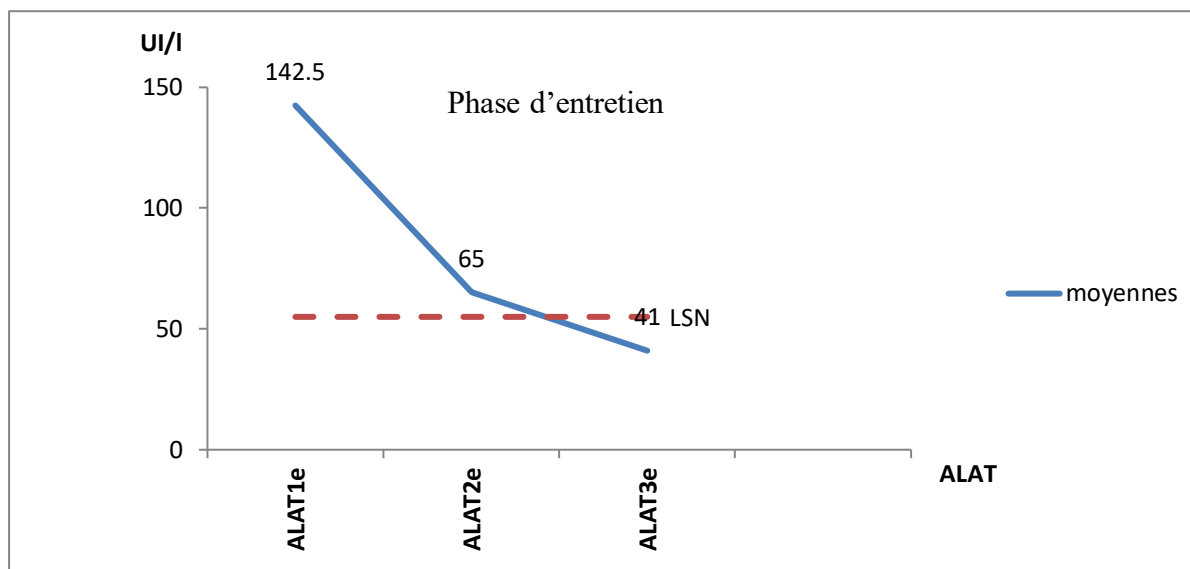
#### 4.6.2. ALAT

L'évolution des taux d'ALAT chez les 2 patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement (phase d'attaque et phase d'entretien) est caractérisés par une élévation des taux d'ASAT au cours de la phase d'attaque du traitement antituberculeux (DNS,  $p= 0.14$ ), suivi d'une diminution de ces mêmes taux en phase d'entretien de manière significative (DS,  $p= 0.014$ ) (**Graphes 12**).



**Graph 12.** Evolution des taux d'ALAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

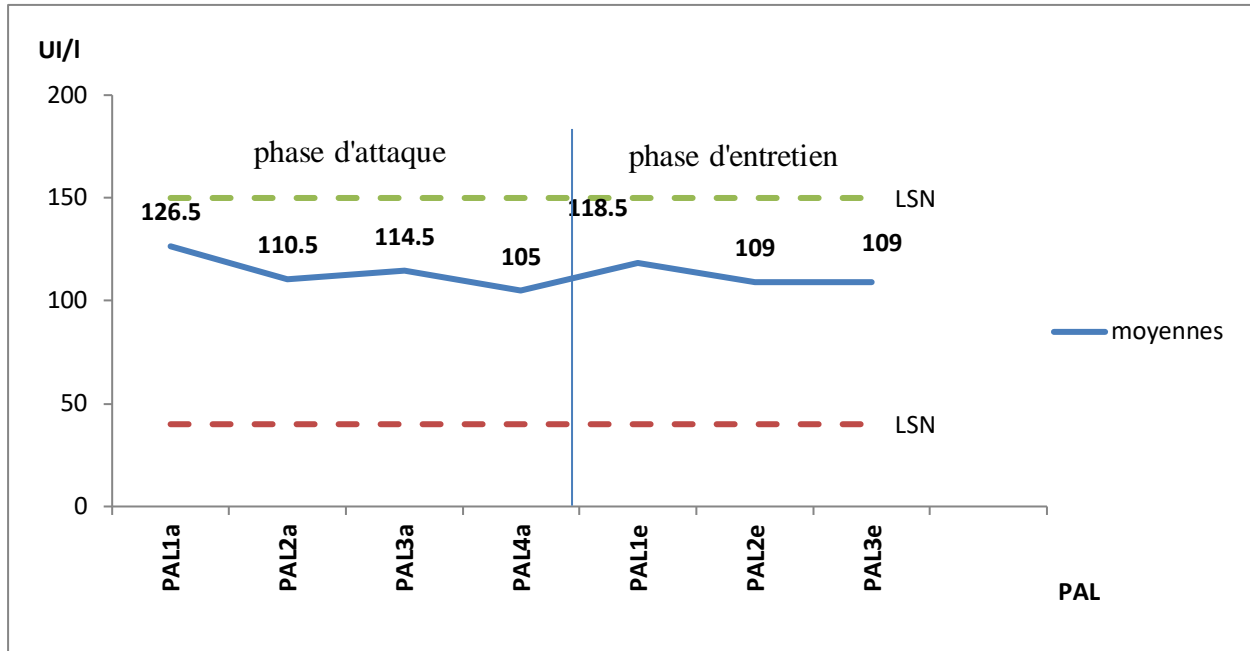
Concernant la phase d'entretien, on remarque que pour les 4 cas d'hépatotoxicité, les taux d'ALAT sont caractérisés par une diminution de manière significative jusqu'à normalisation (DS,  $p=0.014$ ) (Graphes13).



**Graph 13.** Evolution des taux d'ALAT chez les patients atteints d'hépatotoxicité -phase d'entretien- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

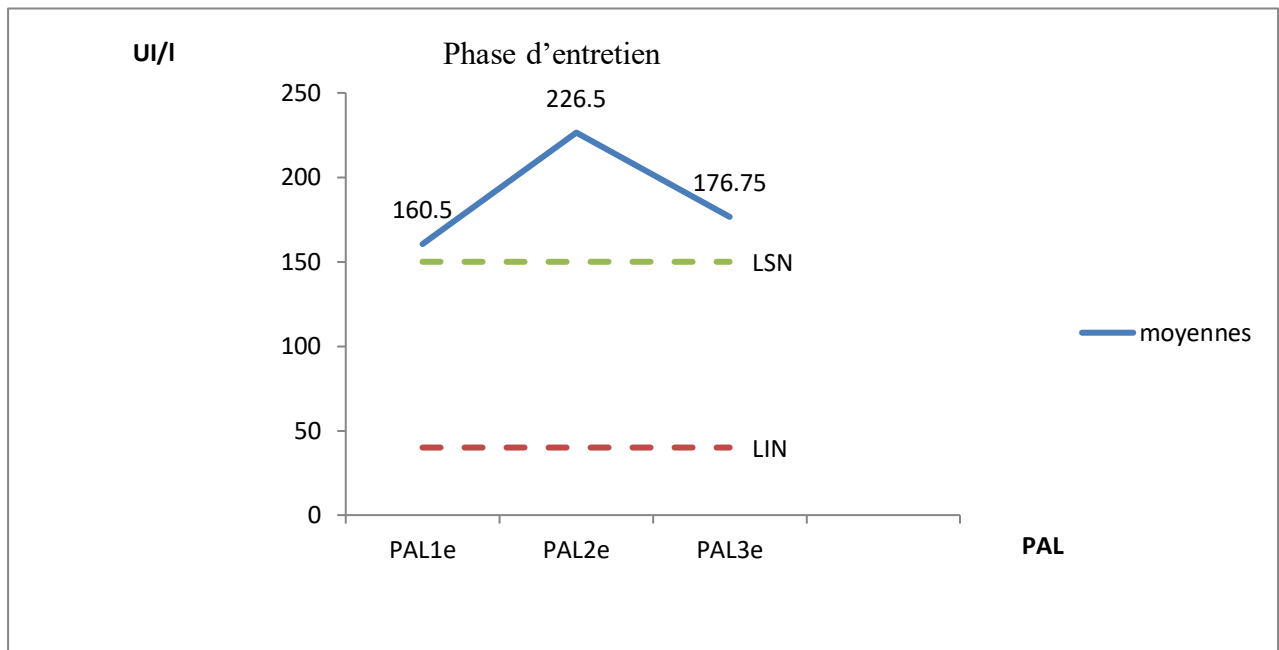
#### 4.6.3. PAL

Concernant la PAL, il n'y pas eu d'élévation au cours des 2 phases de traitement chez les 2 patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement (Graph14).



**Graph 14.** Evolution des taux de la PAL chez les patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Pour la phase d'entretien, on observe une augmentation, s'ensuit une diminution (**Graph 15**).

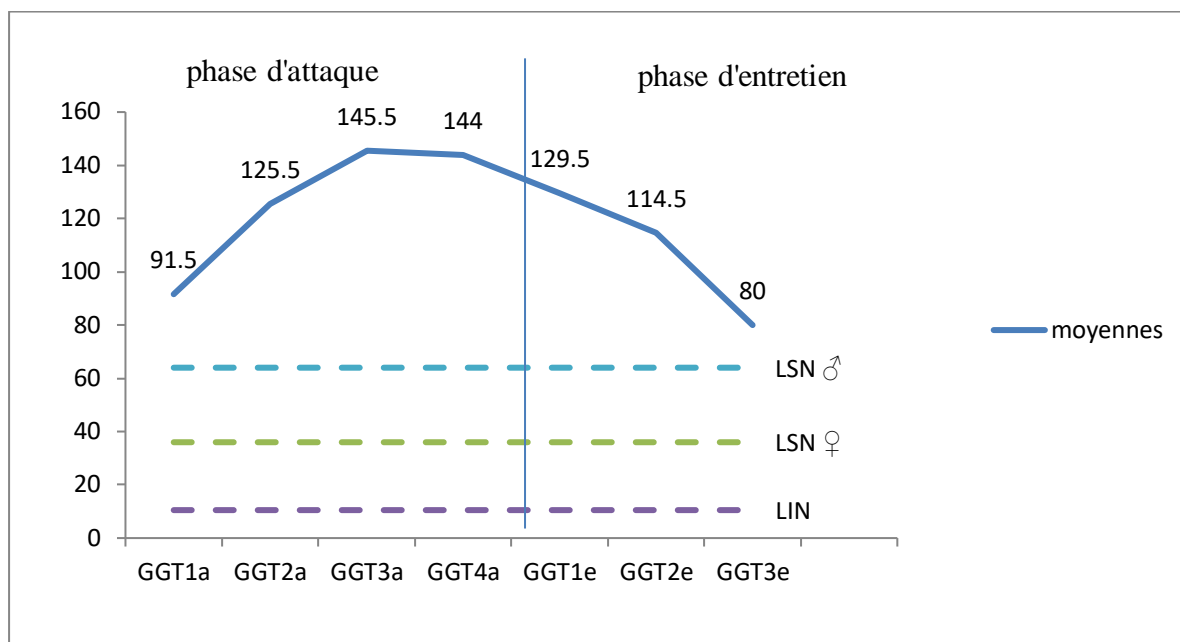


**Graph 15.** Evolution des taux de PAL chez les patients atteints d'hépatotoxicité -phase d'entretien- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

#### 4.6.4. GGT

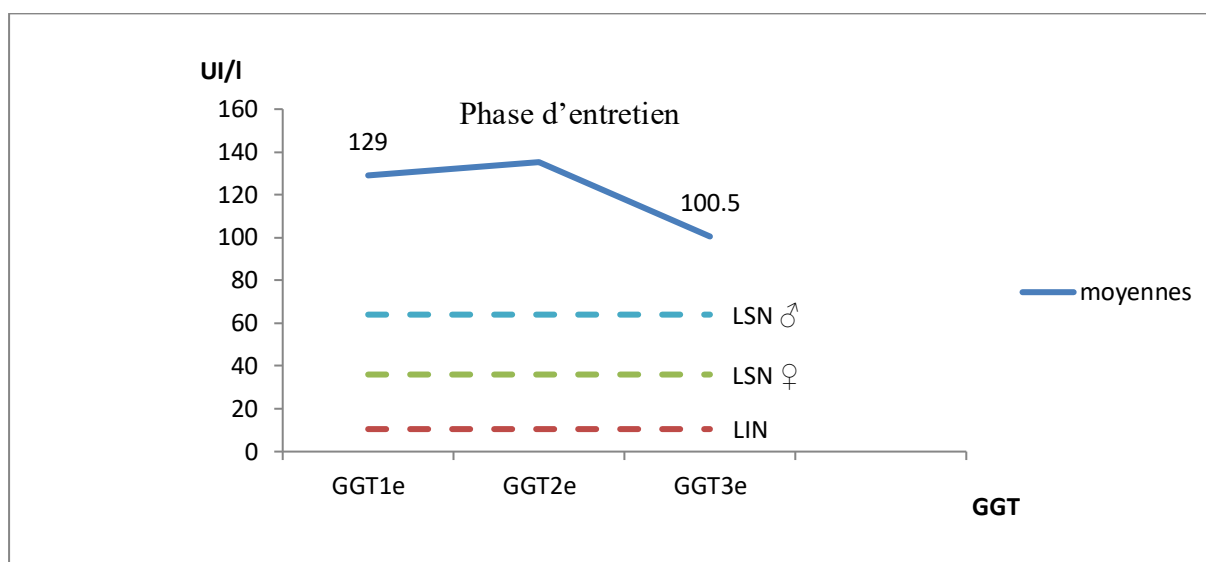
L'évolution des taux de la GGT chez les 2 patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement (phase d'attaque et phase d'entretien) est caractérisés par une élévation au cours de la phase d'attaque du traitement antituberculeux de manière non significative (DNS,

$p= 0.12$ ), suivi d'une diminution de ces mêmes taux en phase d'entretien de manière significative sans retour à la normale (DS,  $p= 0.026$ ) (**Graphes 16**).



**Graph 16.** Evolution des taux de la GGT chez les patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

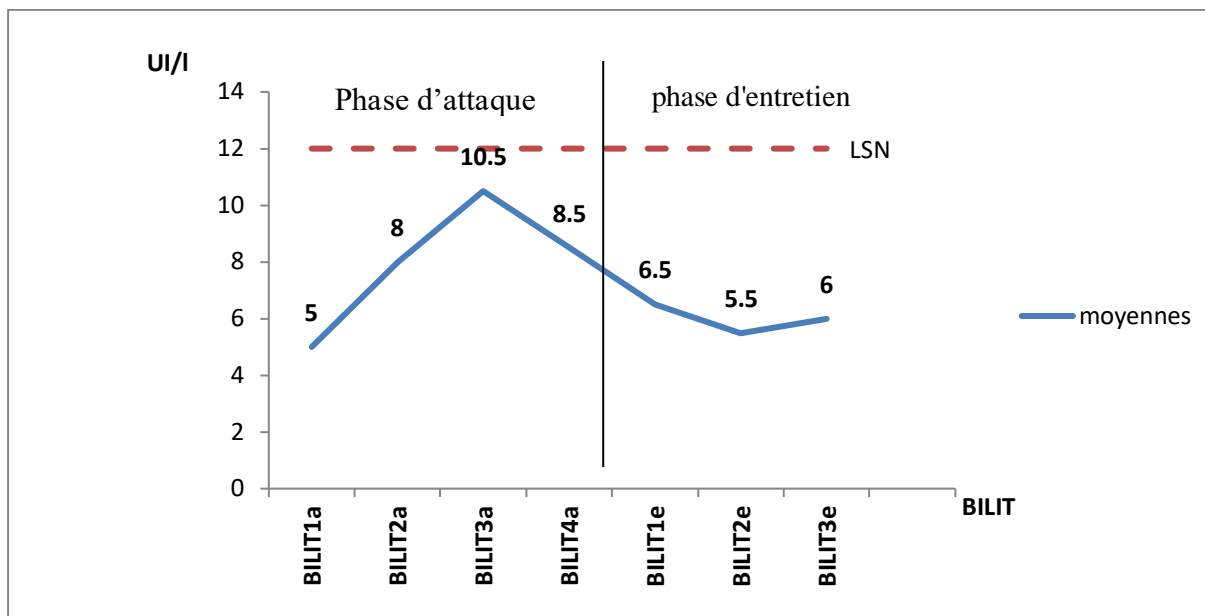
Pour la phase d'entretien, on observe une augmentation de la GGT sans normalisation (**Graph 17**).



**Graph 17.** Evolution des taux de PAL chez les patients atteints d'hépatotoxicité -phase d'entretien- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

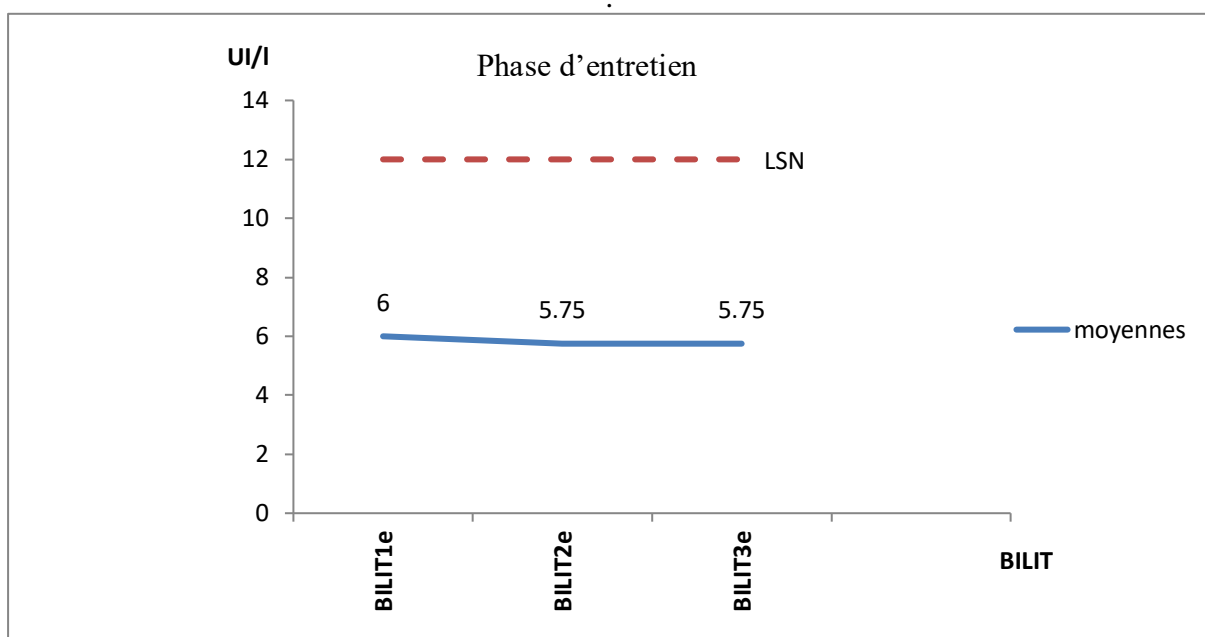
#### 4.6.5. BILIT

Le taux de la bilirubine totale chez les 2 patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement (phase d'attaque et phase d'entretien) est normal (**Graphes 18**).



**Grphe 18.** Evolution des taux de la BILIT chez les patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

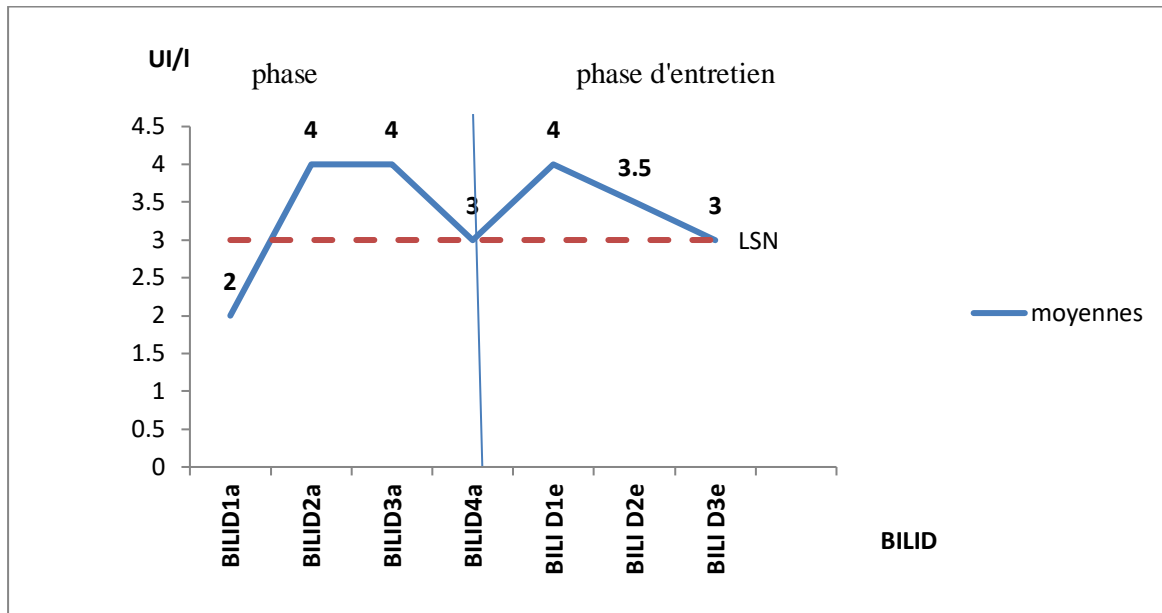
Pour la phase d'entretien, on observe un taux normal de la bilirubine totale (**Grphe 19**).



**Grphe 19.** Evolution des taux de la BILIT chez les patients atteints d'hépatotoxicité -phase d'entretien- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

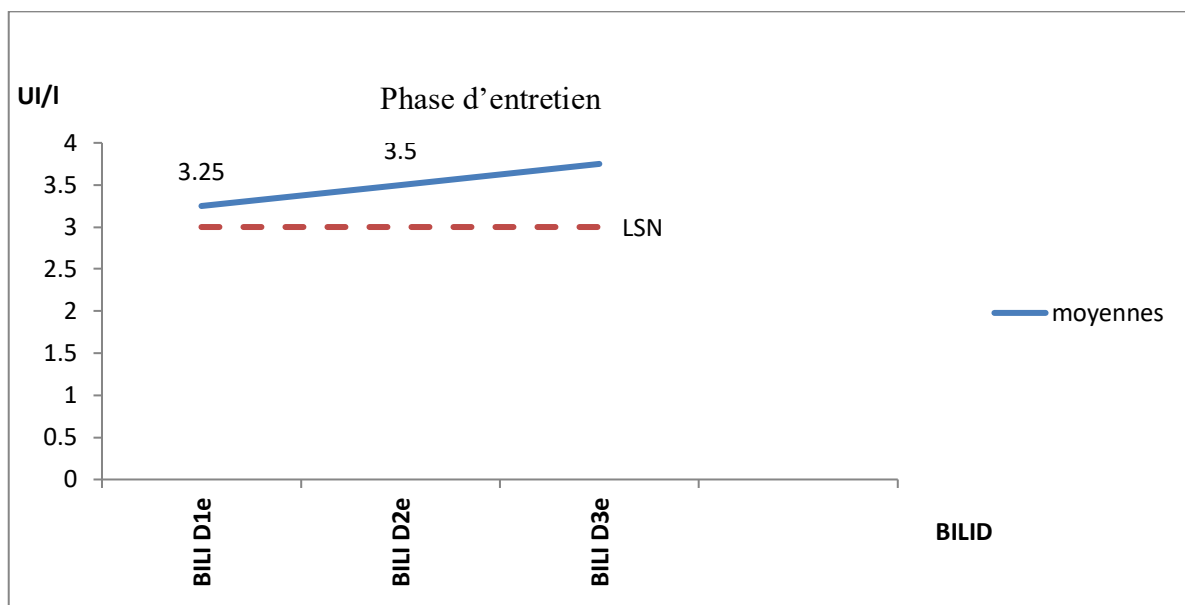
#### 4.6.6. BILID

Le taux de la bilirubine directe chez les 2 patients atteints d'hépatotoxicité captés au début du traitement (phase d'attaque et phase d'entretien) est très légèrement élevé (**Graphes 20**).



**Graph 20.** Evolution des taux de la BILID chez les patients atteints d'hépatotoxicité recrutés au début du traitement - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Pour la phase d'entretien, on observe un taux légèrement élevé de la bilirubine directe (**Graph 21**).



**Graph 21.** Evolution des taux de la BILID chez les patients atteints d'hépatotoxicité - phase d'entretien- SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

### 5. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité

Aucun facteur de risque n'a été identifié dans la survenue de l'hépatotoxicité induite par le traitement antituberculeux (**Tableau 23**).

**Tableau 23.** Facteurs de risques d'hépatotoxicité chez les patients sous traitement antituberculeux - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Facteurs de risque	Effectif total	hépatotoxicité	OR IC à 95%	<i>p</i> value
<b>Sexe</b>				
• Masculin	25	3	3	0.33
• Féminin	23	1	[0.29- 31.11]	
<b>Age</b>				
• < 42ans	25	1	0.278	0.27
• > 42ans	23	3	[0.03-2.88]	
<b>IMC (Kg /m2)</b>				
• Insuffisance pondérale	7	2	11.2 [0.85 – 148.13]	0.90
• Surpoids	12	1	0.39 [0.02 – 6.85]	0.50
<b>Formes cliniques</b>				
• Pulmonaires	24	1	0.304	0.3
• extra pulmonaires	24	3	[0.029-3.157]	
<b>Alcool</b>				
	7	2	7.80 [0.89 – 68.30]	0.096
<b>Paracétamol</b>				
	23	4	0.83 [0.68 – 0.99]	0.046

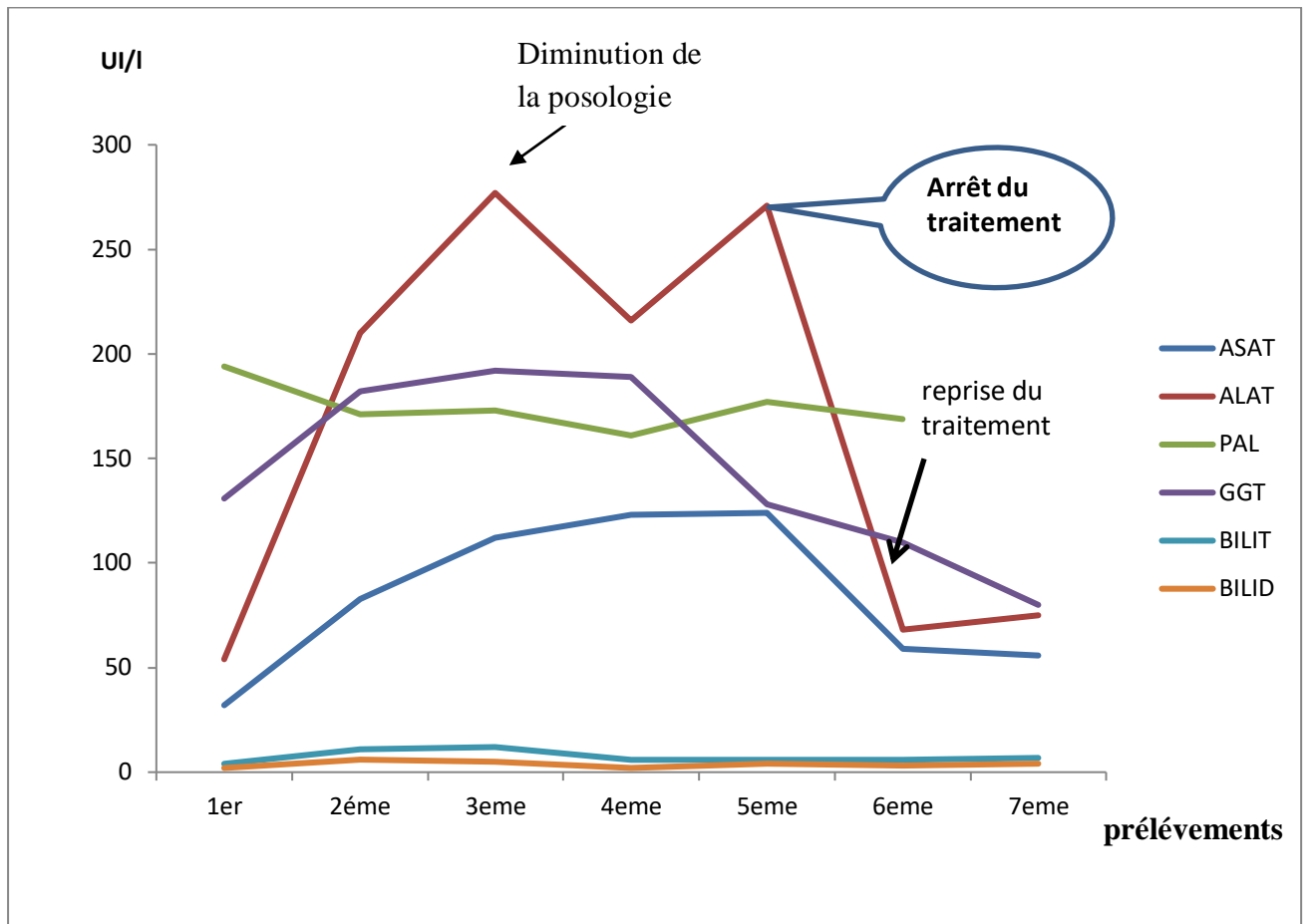
**Tableau 24.** Principaux résultats de l'étude - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	Effectif	Pourcentage (%)
<b>N</b>	<b>48</b>	<b>100</b>
<b>Sexe</b>	26♂ /22♀	Sex-ratio= 1.18
<b>Age (ans)</b>	42.77 ± 15,47	
<b>IMC (Kg / m<sup>2</sup>)</b>	23.35 ± 5.44	
<b>Consommation d'alcool</b>	9	18.75
<b>Formes cliniques de tuberculose</b>		
• <b>T. pulmonaire</b>	24	50
• <b>T. extra pulmonaire</b>	24	50
<b>Schéma thérapeutique</b>		
• <b>2 RHZE/4RH</b>	29	60.42
• <b>2RHZ/4RH</b>	19	39.58
<b>Pathologies associées</b>	14	29.17
<b>Traitement associé</b>	29	60.42
<b>Durée de suivi (semaines)</b>	20.87± 9.84	
<b>Hépatotoxicité</b>	<b>4</b>	<b>8.33</b>
<b>Caractéristiques de l'hépatotoxicité</b>		
<b>Sexe</b>	3♂/1♀	
<b>Age (ans)</b>	45.75±6.29	
<b>Type de l'atteinte</b>		
• <b>Cytolyse</b>	2	50
• <b>Cholestase</b>	2	50
<b>Délai d'apparition (semaines)</b>	8.75	

# PROFILS DES PATIENTS

<b>Identification</b>	A.F
<b>Sexe</b>	Féminin
<b>Age</b>	44 ans
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.22
<b>Forme de tuberculose</b>	Vertébrale
<b>Schéma thérapeutique</b>	2RHZE/4RH
<b>Dose journalière attaque</b>	H:375mg/j;R:750mg/j;Z:2000mg/j;E:1375mg/j
<b>Dose journalière entretien</b>	H:262,5mg/j;R:525mg/j
<b>Délai d'apparition de l'hépatotoxicité</b>	4.71 semaines ( <b>fin phase d'attaque</b> )
<b>Type d'atteinte hépatique</b>	Cytolyse
<b>Tableau clinique d'hépatotoxicité</b>	Asthénie
<b>Dose journalière modifiée</b>	<b>15 derniers jours de la phase d'attaque :</b> H:300mg/j; R:600mg/j; Z:1600mg/j;E:1100mg/j
<b>Arrêt du traitement</b>	Fin du premier mois de la phase d'entretien
<b>Reprise du traitement</b>	15 jours après l'arrêt du traitement
<b>Dose journalière après reprise du traitement</b>	H:262,5mg/j;R:525mg/j
<b>Facteurs de risque</b>	Paracétamol+
<b>Nombre de prélèvements</b>	Phase d'attaque : 4 Phase d'entretien: 3

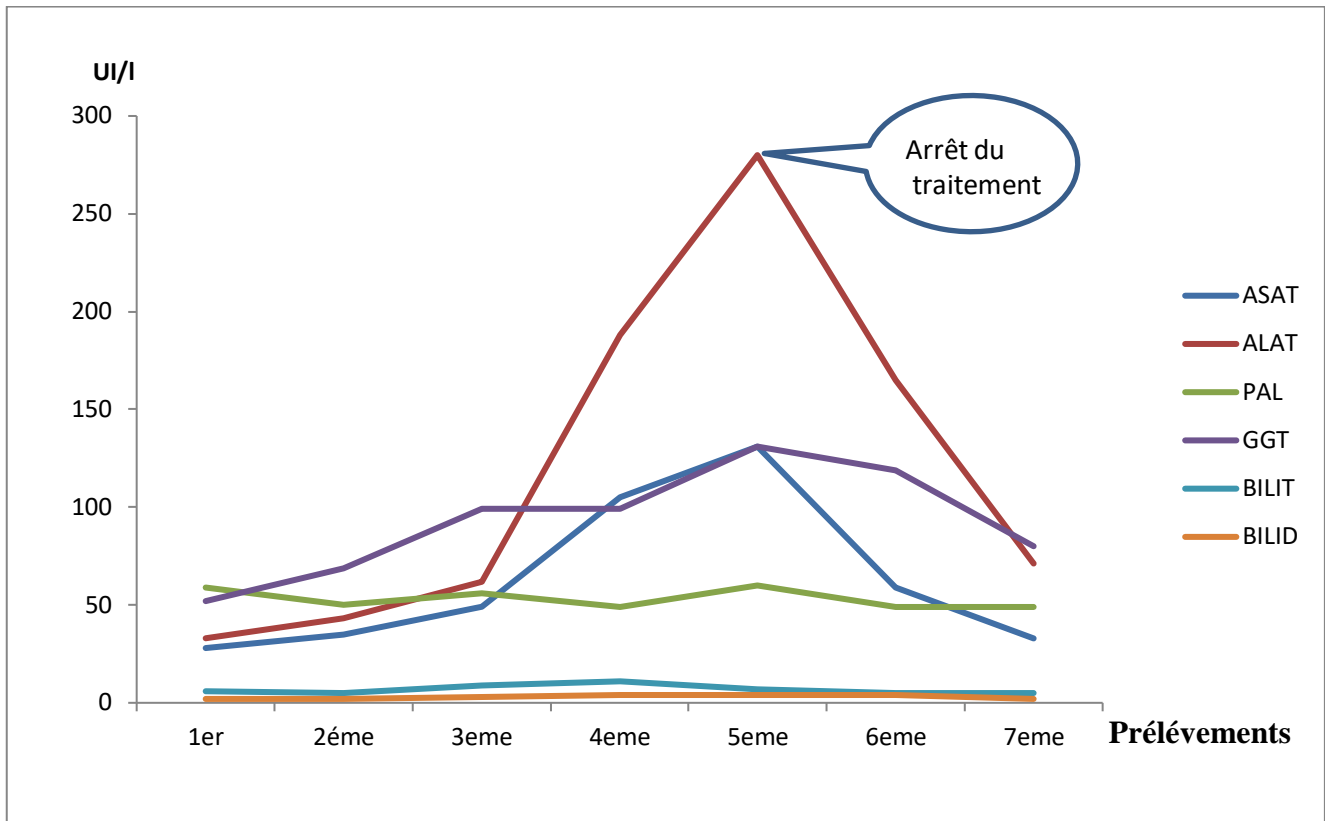
## Paramètres biologiques



**Grphe 21.** Evolution des paramètres hépatiques chez la patiente A.F atteinte d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc -Avr 2018.

<b>Identification</b>	K.Y
<b>Sexe</b>	Masculin
<b>Age</b>	41 ans
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	19.21
<b>Forme de tuberculose</b>	Ganglionnaire
<b>Schéma thérapeutique</b>	2RHZ/4RH
<b>Dose journalière attaque</b>	H:375mg/j;R:750mg/j;Z:2000mg/j
<b>Dose journalière entretien</b>	H:375mg/j; R:750mg/j
<b>Délai d'apparition de l'hépatotoxicité</b>	7.71 semaines ( <b>phase d'entretien</b> )
<b>Type d'atteinte hépatique</b>	Cytolyse
<b>Tableau clinique d'hépatotoxicité</b>	Asthénie
<b>Dose journalière modifiée</b>	Non
<b>Arrêt du traitement</b>	Fin du premier mois de la phase d'entretien
<b>Reprise du traitement</b>	1 mois après l'arrêt du traitement
<b>Dose journalière après reprise du traitement</b>	H:300mg/j; R:600mg/j
<b>Facteurs de risque</b>	Paracétamol + Alcool +
<b>Nombre de prélèvements</b>	Phase d'attaque : 4 Phase d'entretien: 3

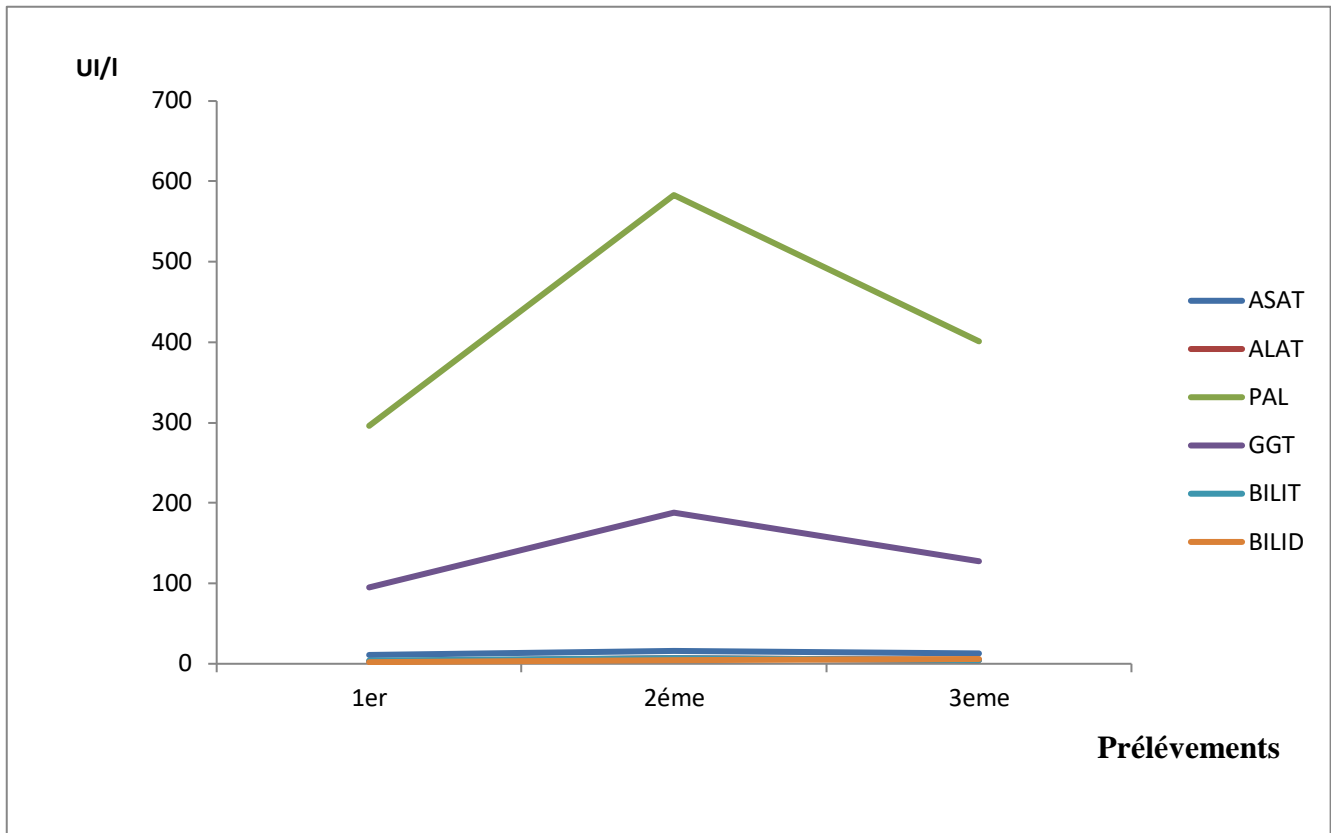
## Paramètres biologiques



**Graphe 23.** Evolution des paramètres hépatiques chez le patient K.Y atteint d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc –Avr 2018.

<b>Identification</b>	M.B
<b>Sexe</b>	Masculin
<b>Age</b>	43 ans
<b>IMC (Kg/m2)</b>	18.12
<b>Forme de tuberculose</b>	Pulmonaire
<b>Schéma thérapeutique</b>	2RHZE/4RH
<b>Délai d'apparition de l'hépatotoxicité</b>	11.53 semaines ( <b>phase d'entretien</b> )
<b>Type d'atteinte hépatique</b>	Cholestase
<b>Tableau clinique d'hépatotoxicité</b>	Asthénie
<b>Facteurs de risque</b>	Paracétamol + Alcool +
<b>Nombre de prélèvements</b>	Phase d'attaque : 0 Phase d'entretien: 3

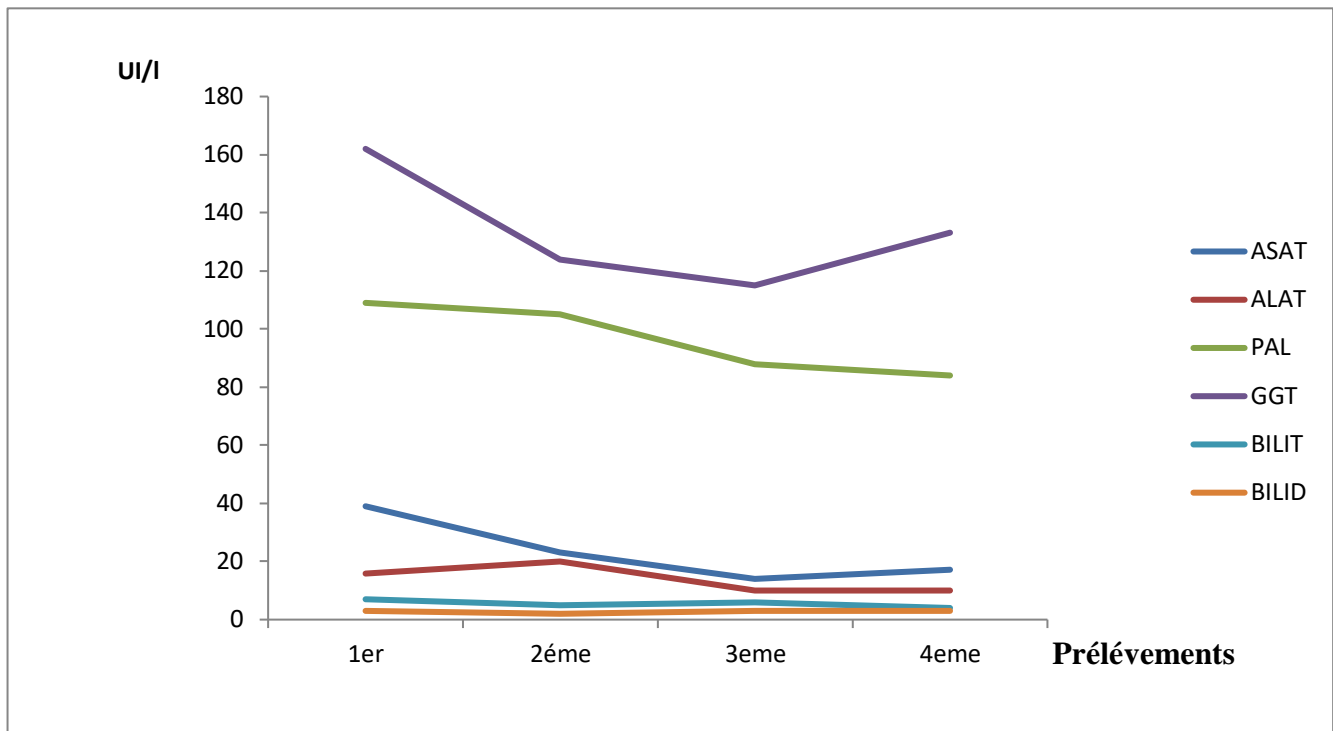
## Paramètres biologiques



**Grappe 24.** Evolution des paramètres hépatiques chez le patient M.B atteint d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc –Avr 2018.

<b>Identification</b>	M.R
<b>Sexe</b>	Masculin
<b>Age</b>	55 ans
<b>IMC (Kg/m2)</b>	15.35
<b>Forme de tuberculose</b>	Pleurale
<b>Schéma thérapeutique</b>	2RHZ/4RH
<b>Dose journalière entretien</b>	H:225mg/j;R:450mg/j
<b>Délai d'apparition de l'hépatotoxicité</b>	11.00 semaines ( <b>phase d'entretien</b> )
<b>Type d'atteinte hépatique</b>	Cholestase
<b>Tableau clinique d'hépatotoxicité</b>	Hépatomégalie
<b>Facteurs de risque</b>	Paracétamol +
<b>Nombre de prélèvements</b>	<b>Phase d'attaque : 0</b> <b>Phase d'entretien: 4</b>

## Paramètres biologiques



**Grphe 25.** Evolution des paramètres hépatiques chez le patient M.R atteint d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc –Avr 2018.

# **CHAPITRE III**

## **DISCUSSION**

## 1. Biais et contraintes de l'étude

La présente étude est éventuellement jalonnée par des biais; il s'agit essentiellement de :

**Biais d'information ou de classement** tels que **le biais de prévarication (mensonge et omission volontaire)** survenus lors de la recherche de facteurs de risque comme la consommation d'alcool, ainsi que le **biais de mémorisation** en rapport avec l'âge avancé ( $\geq 70$ ans).

Ce sont des **biais différentiels** pouvant entraîner une distorsion de l'estimation, soit une surestimation ou une sous-estimation voire disparition d'une association (validité interne).

Par ailleurs, la durée de l'étude (4mois), soit une durée moyenne de 20.8 semaines de suivi, est insuffisante pour assurer une complète étude des données (schéma antituberculeux classique de 6 mois, moment de captation des sujets sous traitement antituberculeux).

Par conséquent, les conclusions seraient alors trop limitées dans le temps et dans l'espace et les résultats ne sauraient être extrapolés ; de même que toutes les populations sources possibles devraient être soigneusement étudiées en permanence (**validité externe**).

## 2. Surveillance clinico-biologique de la fonction hépatique

### 2.1. Sur le plan biologique

Sur l'ensemble de la population d'étude, **12.50%(n=6)** de la cohorte ont présenté un bilan hépatique perturbé en raison des effets indésirables hépatiques des antituberculeux, en accord avec les données de la littérature [8].

Des taux sériques des paramètres hépatiques  $< 2 N$  chez 2 patients sont rapportés mais en vue de la classification adoptée lors de cette étude [78], ils ne sont pas inclus parmi les cas d'hépatotoxicité.

Une élévation des GGT est observée chez 3 patients pouvant être expliquée par la consommation régulière d'alcool, de même cette élévation est rapportée chez un patient avec une hépatite auto-immune.

Un patient a présenté une élévation des paramètres hépatiques avant d'entamer le traitement antituberculeux, cette perturbation a persisté tout au long du suivi ; par conséquent, elle ne pourrait être imputable au traitement antibacillaire ;

Deux patients ont présenté des perturbations hépatiques physiologiques :

- Augmentation des ASAT pour l'un d'entre eux qui est expliquée par l'âge avancé[81] ;

- Augmentation de la PAL pour l'autre qui est expliquée par la croissance osseuse (adolescence) [82] ;

Enfin, une patiente a présenté une légère perturbation des ALAT au tout début du traitement qui s'est rapidement normalisée : souvent, l'atteinte ne se manifeste que par une augmentation modérée des transaminases, principalement l'alanine aminotransférase (ALAT) ou des phosphatases alcalines (PAL). Elle peut disparaître malgré la poursuite du traitement, signant un phénomène d'adaptation de l'organisme au médicament, sans gravité [78].

## 2.2. Sur le plan clinique

Témoin d'un état physiologique altéré, l'asthénie est rapportée chez 71.43% et l'hépatomégalie chez 14.29% des patients ayant présenté un bilan hépatique  $\geq 2 N$ .

Par ailleurs, des symptômes en rapport avec une éventuelle atteinte hépatique sont décrits chez des patients au bilan biologique normal.

A l'opposé d'autres patients ayant présenté un bilan hépatique perturbé n'ont décrit aucun symptômes.

L'asthénie et l'hépatomégalie sont décrites par plusieurs auteurs comme symptômes et signes majeurs d'hépatotoxicité [78].

## 2.3. Classification de l'atteinte hépatique

Dans la présente étude, 4 patients sur 48 ont développé une hépatotoxicité, ce qui représente 8.33 %. Ce taux est comparable à celui trouvé dans l'étude de Rajani et al au Népal sur 50 patients avec un taux de 8% [83] et celle d'Abera et al en Ethiopie portant sur 124 patients (8.06%) [84] ( $p=0.99$ ).

De même qu'El baoudi au Maroc rapporte sur une série de 1133, un taux de 4.41% [85] et Van Hest et al aux Pays Bas un taux de 3.40% sur une série de 410 [86] ( $p=0.25$ ).

Plusieurs études similaires, résumées dans le tableau suivant rapportent des taux plus élevés ( $p < 10^{-6}$ ) (Tableau 25).

**Tableau 25.** Fréquence de l'hépatotoxicité aux antibacillaires dans différentes séries de la littérature.

Auteurs	Pays	Année	N	Taux
Naqvi et al [87]	Pakistan	2015	278	34.14%
An et al [88]	Chine	2013	2457	10.90%
Khalili et al [89]	Iran	2009	102	31.37%
Makhlouf et al [90]	Egypte	2008	100	15%
Marzuki et al [91]	Malaisie	2008	473	9.70%
Mahmood et al [92]	Pakistan	2007	339	19.76%
Anand et al [93]	Inde	2006	152	10.10%

La variation des taux d'hépatotoxicité peut être liée à l'hétérogénéité des séries, aux schémas thérapeutiques utilisés et au protocole des études en termes de mode de surveillance et des critères diagnostiques. Il aurait été intéressant de comparer les résultats de la présente étude avec d'autres publiées en Algérie en raison des similitudes génétiques de la population or, à notre connaissance, à ce jour aucune étude dans ce sens n'a été publiée.

La définition de l'hépatite d'origine médicamenteuse diffère dans la littérature, ce qui rend les comparaisons entre les études difficiles ; en effet, selon les différents auteurs, plusieurs classifications sont adoptées afin de définir l'hépatotoxicité.

Dans cette cohorte, quatre patients ont présenté une hépatite modérée selon la classification de Larrey D, qui divise l'intensité de l'atteinte hépatique en quatre niveaux : I « Minime », II « Modérée », III « Sévère » et IV « Fatale » [78].

Dans la présente étude, l'atteinte est de type cytolytique et cholestatique de manière égale (50%), contrairement à ce qui est rapporté lors du 22<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française (Lyon, 26—28 janvier 2018) portant sur 15 cas d'hépatotoxicité, dont 53.33% de type cytolytique, 33.34% de type mixte et 13.33% de type cholestatique [94].

#### 2.4. Délai d'apparition de l'hépatotoxicité

Dans cette étude, le délai moyen d'apparition d'une hépatotoxicité chez les patients suivis est de  $8,75 \pm 3,18$  semaines, correspondant à la fin de la phase d'attaque, avec un IC de 95% de [18.09 - 23.66]. Ce qui concorde avec les études de Makhlouf et Shakya qui ont rapporté respectivement un délai moyen de 8 semaines et 7 semaines [83,90].

L'hépatotoxicité représentant l'effet indésirable prééminent des antituberculeux, est favorisée par l'association d'isoniazide/rifampicine/ pyrazinamide, médicaments les plus pourvoyeurs

d'atteinte hépatique. Ce risque est contenu par la prescription limitée à deux mois du pyrazinamide et par la surveillance biologique expliquant le délai moyen observé dans cette étude [8].

### 3. Evolution des paramètres biologiques dans les cas d'hépatotoxicité

Sur les 4 cas d'hépatotoxicité recensés dans la cohorte, l'évolution des paramètres hépatiques suit une même cinétique, c'est-à-dire une élévation lors de la phase d'attaque due à l'exposition combinée de médicaments potentiellement hépatotoxiques, s'ensuit une diminution lors de l'introduction de la phase d'entretien comprenant uniquement 2 antituberculeux après la suppression du pyrazinamide et/ou de l'éthambutol, à fort pouvoir hépatotoxique [8].

### 4. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité

#### 4.1. Sexe

Dans la présente étude, le sexe n'est pas considéré comme étant un facteur de risque impliqué dans la survenue d'hépatotoxicité suite au traitement antituberculeux (DNS,  $p=0.33$ ) ; il en est de même pour d'autres auteurs [84,87,90,93].

Alors que plusieurs travaux ont indiqué que les femmes couraient un risque accru d'hépatotoxicité par rapport aux hommes[43,88,92]. La plus grande vulnérabilité des femmes serait due à des variations dans la pharmacocinétique dont une acétylation plus lente [73,95].

#### 4.2. Age

Dans cette étude, l'âge n'est pas considéré comme étant un facteur de risque potentiel impliqué dans la survenue d'hépatotoxicité chez les patients sous traitement antituberculeux (DNS,  $p=0.27$ ) concordant ainsi avec certains travaux publiés, qui révèlent que l'âge n'est pas un facteur de risque[84,90,93]. En revanche, plusieurs études ont suggéré que l'avancement dans l'âge serait un facteur de risque potentiel de survenue d'hépatotoxicité [88,92,96].

Les raisons pour lesquelles les personnes âgées (> 60 ans) sont plus vulnérables à la toxicité hépatique peuvent être dues au ralentissement de la biotransformation et de l'excrétion du médicament résultant d'une diminution du débit sanguin hépatique, d'une réduction de la fonction des cellules hépatiques et d'une diminution de la quantité et de l'activité des enzymes microsomales hépatiques [73].

Or dans cette étude la moyenne d'âge des patients est de  $42.77 \pm 15.47$  ans dont 75% d'entre eux, sont âgés de moins **51.75 ans**.

### 4.3. IMC

La malnutrition, évaluée par l'IMC  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ , n'a aucune relation avec l'apparition d'hépatotoxicité (DNS,  $p = 0.90$ ).

Ce résultat est comparable à celui décrit dans de nombreuses études [84,93].

Contrairement à d'autres études menées, notamment au Pakistan, en Egypte et au Népal qui ont montré que la malnutrition était associée de manière significative à la survenue d'une hépatotoxicité post-thérapeutique[90,92,97]. Cela pourrait être dû à l'épuisement des réserves de glutathion, rendant ainsi les patients plus vulnérables aux blessures oxydatives [78].

A noter cependant que sur les 4 cas d'hépatotoxicité retrouvés dans cette étude, 2 d'entre eux avaient un IMC  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ .

### 4.4. Formes cliniques

Selon la présente étude sur les 4 cas d'hépatotoxicité, 3 sont extra-pulmonaires.

Toutefois, la forme clinique de la tuberculose ne semble pas être liée à un risque potentiel de survenue d'hépatotoxicité (DNS,  $p = 0.3$ ), conformément à une étude similaire menée en Ethiopie [84]. A l'opposé, l'implication d'atteintes extra pulmonaires est évoquée dans d'autres travaux [87].

### 4.5. Alcool

Il n'existe pas de relation préétablie dans cette cohorte entre la consommation d'alcool et la survenue d'hépatotoxicité (DNS,  $p = 0.096$ ).

De même, une étude menée en Iran a rapporté un résultat identique [91]. En revanche d'autres travaux ont révélé que la prise d'alcool est un facteur de risque impliqué dans l'apparition de la toxicité hépatique [84,92].

Rappelons cependant que sur les 4 patients ayant développé une toxicité hépatique :

- Deux d'entre eux ont déclaré consommer de l'alcool de manière régulière ;
- L'un d'entre eux avait un antécédent d'hépatite alcoolique survenue y'a une dizaine d'année, ayant récidivé après avoir entamé sa cure de traitement antituberculeux ;

Bouchentouf et al soulignent que le risque d'hépatotoxicité est lié à l'induction du cytochrome P450 2E1 provoquée par l'alcool, favorisant la formation de métabolites réactifs [70].

#### 4.6. Paracétamol

La présente étude rapporte que la prise de paracétamol ne constitue pas un facteur de risque (DNS,  $p=0.046$ ). En revanche, l'utilisation concomitante de paracétamol est rapportée par plusieurs études comme facteur prédisposant à des lésions hépatiques [87,92]. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'une exposition au paracétamol provoque des lésions hépatiques soit par l'induction du cytochrome P450 (CYP 2E1) responsable de la production du métabolite toxique N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), soit par une déplétion des réserves endogènes en glutathion qui favorise la détoxification [70].

Il est à noter que l'ensemble des cas d'hépatotoxicité décrits dans cette étude, ont déclaré consommer du paracétamol en parallèle avec leur traitement antituberculeux.

#### 5. Profils des patients atteints d'hépatotoxicité

- 1<sup>er</sup> cas :

Nous décrivons le cas de la patiente A.F, âgée de 44 ans atteinte d'une tuberculose vertébrale et bénéficiant du schéma 2RHZE/4RH qui a présenté au cours du traitement antituberculeux :

- **Une cytolyse hépatique** qui s'est traduite par une élévation des transaminases réputées pour leur sensibilité[98]. Les taux d'ALAT étaient plus élevés que ceux d'ASAT car cette dernière est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie [79].
- Après le 3<sup>ème</sup> prélèvement ayant révélé une perturbation du bilan hépatique, une **diminution de la posologie** est initiée par le médecin traitant pour les quinze derniers jours de la phase d'attaque, conformément aux Guidelines élaborées par les sociétés savantes [70].
- Néanmoins, malgré la régression des valeurs des transaminases, un pic est survenu suite à l'introduction du traitement de la phase d'entretien qui a nécessité l'arrêt total du traitement pendant 15 jours.

Il est difficile d'identifier avec certitude la molécule responsable de cette toxicité hépatique, l'Isoniazide reste le principal médicament à incriminer ; toutefois, le rôle des autres antibacillaires (rifampicine, pyrazinamide) ne peut être écarté.

Contrairement aux recommandations préconisant une reprise du traitement qu'après normalisation des paramètres hépatiques, le traitement est réintroduit chez la patiente avant normalisation, en raison de la gravité de l'atteinte vertébrale [70].

- **2<sup>ème</sup> cas :**

Nous décrivons le cas du patient K.Y, âgé de 41 ans, atteint d'une tuberculose ganglionnaire et bénéficiant du schéma 2RHZ/4RH qui a présenté au cours du traitement antituberculeux :

- **Une cytolyse hépatique** qui s'est traduite par une élévation des transaminases comme pour le 1<sup>er</sup> cas ;
- Suite à la perturbation du bilan hépatique révélée par le 4<sup>ème</sup> prélèvement, le traitement est **arrêté** conformément aux recommandations établies par les sociétés savantes[70].
- Par ailleurs, les taux de GGT étaient élevés, considérés comme marqueur biologique d'éthylisme[99] et/ou témoin d'une cytolysé hépatique[98] ;
- Le traitement est réintroduit après normalisation totale des transaminases sans récurrence.

- **3<sup>ème</sup> cas**

Nous décrivons le cas du patient M.B, âgé de 43 ans, atteint d'une tuberculose pulmonaire et bénéficiant du schéma 2RHZE/4RH qui a présenté au cours du traitement antituberculeux :

- Une **cholestase hépatique** qui s'est traduite biologiquement par l'augmentation de la PAL et de la GGT[77,98] ; Néanmoins cette atteinte n'a pas nécessité l'arrêt du traitement conformément aux lignes directrices élaborées par les sociétés savantes [70].

Le niveau d'augmentation de la GGT ne présume pas de la gravité de la cholestase et n'oriente pas non plus sur son étiologie ; toutefois, il permet de rapporter une **hyperphosphatasémie alcaline** à une pathologie hépatobiliaire et non osseuse, intestinale ou placentaire ;

Quelques auteurs suggèrent que la GGT a une meilleure sensibilité que la PAL, mais elle manque de spécificité [98,99].

- l'élévation de la GGT chez ce patient pourrait être liée également à la consommation régulière d'alcool et non à l'atteinte cholestatique.

- **4<sup>ème</sup> cas**

Nous décrivons le cas du patient M.R, âgé de 55 ans, atteint d'une tuberculose pleurale aux antécédents d'hépatomégalie post-éthylque (10ans) et bénéficiant du schéma 2RHZ/4RH qui a présenté au cours du traitement antituberculeux :

- Une **augmentation significative** des taux de GGT associée à une **hépatomégalie récidivante** révélée par une échographie abdomino-pelvienne, suite à la prise du traitement antibacillaire.
- Il reste probable que cette élévation soit le témoin d'une **atteinte cholestatique précoce** initiée par les antituberculeux car les GGT restent plus sensibles que les PAL et bien plus précoces. Sachant qu'une élévation des PAL n'est observée que dans 90% des hépatites cholestatique selon payen et al [99].
- Selon ces mêmes auteurs, une élévation des GGT isolée sans élévation d'autres paramètres pourrait être d'origine médicamenteuse en l'occurrence le traitement antituberculeux pour ce patient.
- Il est toutefois important de rappeler que le patient a cessé toute consommation d'alcool depuis une dizaine d'années.

Le traitement est poursuivi jusqu'à la fin de la cure sans normalisation des paramètres hépatiques.

**CONCLUSION**

La tuberculose demeure un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire, son traitement se base sur la combinaison de plusieurs antituberculeux.

L'utilisation de schémas thérapeutiques multiples pour le traitement de la tuberculose, comme l'association de l'INH, du RMP et du PZA, exposent à plusieurs effets indésirables, notamment l'hépatotoxicité, qui reste un effet indésirable majeur.

La fréquence de l'atteinte hépatique due aux antituberculeux peut être évaluée en se basant sur des données biologiques, dans cette optique nous avons exploré cette atteinte par un dosage systématique des paramètres hépatiques chez des patients sous antituberculeux durant toute la période du traitement.

Plusieurs facteurs de risque peuvent contribuer au développement de l'hépatotoxicité. Une meilleure connaissance de ces facteurs, pourrait améliorer sa prise en charge, et réduire son incidence.

La prise en charge des malades ayant développé une hépatotoxicité aux antibacillaires reste un défi pour les cliniciens puisqu'elle expose à l'arrêt du traitement et l'échec thérapeutique pouvant mettre en danger la vie du patient.

A l'issue de ce travail, nous recommandons :

- La réalisation d'un bilan hépatique avant le début du traitement.
- Le bilan hépatique systématique chez tous les patients traités.
- L'identification des facteurs de risque permettant d'individualiser une population à risque pour laquelle une surveillance rigoureuse doit être préconisée.
- L'arrêt du traitement en cas d'hépatite symptomatique.
- L'intégration du suivi thérapeutique des antituberculeux pour la prise en charge des patients présentant un risque plus élevé de développer une hépatotoxicité aux antibacillaires.
- La recherche d'une atteinte extra-hépatique en cas d'élévation isolée des ASAT et des GGT.
- L'éducation des patients sur les effets indésirables du traitement et sur les différentes interactions.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Meyssonier V. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. :162.
2. Harries A, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. TB/VIH manuel clinique. 2. éd. Genève; 2005. 227 p.
3. Organisation mondiale de la santé. Rapport de lutte contre la tuberculose dans le monde. 2016;
4. Agadir F, Ali Halassa S, Ali Passa S, Anane T, Baough L, Benkara A, et al. Manuel de la lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux. 2011.
5. Fekih L, Krid G, Fenniche S, Attia S, Boussoffara L, Hassene H, et al. Les effets indésirables cutanés des antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23:46.
6. Perriot J, Chambonnet é., Eschalié A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*. avr 2011;28(4):542-55.
7. Gharsalli H, Neffati O, Aouadi S, Hafaied S, Sellami A, Ghériani A, et al. Effets indésirables du traitement antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2016;33:A155.
8. Gayout M, Ballouhey J, Melloni B. Modalités de traitement de la tuberculose. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2017;56(568):30-7.
9. Harcouët L. Intérêt du suivi thérapeutique des antituberculeux chez l'adulte – Therapeutic Drug Monitoring in antituberculosis chemotherapy of adults. *m ise au point*. 2007;9.
10. Self-Study Modules on Tuberculosis—Module 1. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. 2016;40.
11. Données reportées à l'OMS. Les estimations de la charge de TB et de TB-MR [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.who.int/tb/data>
12. Calder B, Degroevé S, Gonnelli G, Martens L, Mulder N, Peters S, et al. Identification of Quantitative Proteomic Differences between Mycobacterium tuberculosis Lineages with Altered Virulence. 2016;
13. Rich ML, Varaine F. Tuberculose guide pratique à l'usage des médecins, des infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Médecins sans frontières. 2014.
14. Adehossi E, Ba Fall K, Baldin B, Berrebi A, Berry A, Beytout J, et al. E-pilly trop, maladies infectieuses tropicales. *CMIT et Alinéa Plus*. 2012.
15. Billy C, Perronne C,. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC maladies infectieuses 8-038-c-30*. 2004.
16. Ait khaled N,. Tuberculose, Manuel pour les étudiants en médecine. OMS. 1999.
17. Veziris N, Robert J. Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. *médecine/sciences*. nov 2010;26(11):976-80.
18. Kolyva AS, Karakousis PC. Old and New TB Drugs: Mechanisms of Action and Resistance. :26.

## Bibliographie

---

19. Hindlet P, Lemaitre F. Antituberculeux. 2013.
20. Zhang Y. THE MAGIC BULLETS AND TUBERCULOSIS DRUG TARGETS. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. févr 2005;45(1):529-64.
21. Compagnon P, Bouquet S, Venisse N, Houin G. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide. EMC - Biologie Médicale. janv 2006;1(1):1-3.
22. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.
23. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Geneva: World Health Organization; 2003.
24. Gaudy C, Buxeraud J. Antibiotique : pharmacologie et thérapeutique. Gregg Colin; 2005.
25. Blumberg H, Burman W, Chaisson R. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;
26. Yee D, Valiquette C, Pelletier M. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. 2003;
27. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. 2007;
28. Bozok V, Erer O, Kosova B,. Determining the relation between N-acetyltransferase-2acetylator phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular tests. 2008;
29. Seichen O, Martinez-Almoyna L, De Boucker T. Neuropathie toxique induite par l'isoniazide : oensez à la prévention. 2006;
30. Recommandations de la Société de pneumologie de langue française pour la prise en charge de la tuberculose en France. 2004.
31. Reeves R, Liberto V,. Confusion associated with isoniazid induced pyridoxine deficiency. 2004;
32. Mc Lay R, Drake A, Rayner T. Persisting dementia after isoniazid overdose.
33. Crook M. Isoniasid induced anaphylaxis. 2003;
34. Nagayama N, Shishido Y, Masuda K. Leukopenia due to antituberculosis chemotherapy including rifampicin and isoniazid. 2004;
35. Chow K, Szeto C, Leung C. Recurrent acute pancreatitis after isoniazid. 2004;
36. Morrone N, Morrone Junior N, Braz A. Gynecomastia : a rare adverse effect of isoniazid. 2008;
37. Carg R, Mehras S. Isoniazid induced gynecomastia: a case report. 2009;
38. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide pharmaco. Etudiants et professionnels paramédicaux. 2008.

## Bibliographie

---

39. Coudert P, Rubat-Coudert C. Les médicaments antituberculeux. Actualités Pharmaceutiques. sept 2017;56(568):25-9.
40. Bambeke FV, Tulkens P. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. :212.
41. Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakipe L. Pharmacie clinique et thérapeutique par l'association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Masson Paris; 2000.
42. Faure S. Antituberculeux. 2009;4.
43. Shakya R, Rao B, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. 2004;
44. Kim J, Park J. A case of rifampicin associated pseudomembranous colitis. 2004;
45. Chen T, Lu P, Lin W. Rifampin-associated pseudomembranous colitis. 2009;
46. Fenniche S, Maalej S, Fekih L. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine. 2003;
47. Kunichika N, Mryahara N, Kotani K. Pneumonitis induced by rifampicin. 2002;
48. Thangamani M, Matcha J, Edwin M. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. 2002;
49. Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zerger E. Drug Information, American Hospital Formulary Service. 2000.
50. Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie. Fiche espèce anti-infectieux Antituberculeux. 2015.
51. Deglin J, Sanoski C, Vallerand A. Guide des médicaments. RENOUVEAU PEDAGOGIQUE INC; 2014.
52. Castro K, Jereb J, Koppaka V. Fatal liver injury associated with rifampicin-pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection. 2003;
53. Solangi G, Zuberi B, Shaikh S. Pyrazinamide-induced hyperuricemia in patients taking antituberculous therapy. 2004;
54. Lafourcade M, Martin M, Revolte X. Réaction allergique aux antituberculeux majeurs. 2009;
55. Ribi C, Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. 2002;
56. Roseau J, Berars H, Thuy G. Un effet secondaire grave du traitement antituberculeux : la thrombopénie induite au pyrazinamide. 2008;
57. Abdo M, Varella M, Ribeiro de Siqueira H, Fiúza de Mello F. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. 2010.
58. Beggs W, Andrews F. Chemical characterization of ethambutol binding to Mycobacterium smegmatis. 2004.
59. le Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty, Group. Monographie de Etibi® (éthambutol) [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://www.hivclinic.ca>

## Bibliographie

---

60. ofra. Pharmacie des HUG / ethambutol\_inj [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://pharmacie.hug-ge.ch>
61. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. 2008;88:85–170.
62. Motta I, Calcagno A, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization? Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2 janv 2018;14(1):59-82.
63. Informations sur les médicaments-Recommandations d'utilisation [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://pharmacie.hug-ge.ch>
64. Afssaps. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2012.
65. Castaing D. Anatomie du foie et des voies biliaires. :14.
66. Les fondamentaux de la pathologie digestive.Chapitre 6 : Foie-Voie biliaires. CDU-HGE/Elsevier -Masson; 2014.
67. Oriana C, Denis C. Le foie et les voies biliaires : Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse; 2015.
68. Hordé P. Hépatotoxicité-définition. Journal des femmes santé [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/44730-hepatotoxicite-definition>
69. Larrey D. Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses : généralités. EMC - Hépatologie. janv 2011;6(1):1-10.
70. Bouchentouf R, El jastimi S, Benjelloun A, Aitbenasser MA. Hépatotoxicité des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. Journal Africain d'Hépatogastroentérologie. sept 2011;5(3):168-73.
71. Fromenty B. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse. EMC - Hépatologie. janv 2010;5(3):1-12.
72. Russmann S, Lauterburg BH. Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses. C U R R I C U L U M. 2002;(44):7.
73. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. Journal of Gastroenterology and Hepatology. févr 2008;23(2):192-202.
74. FTOUH ME, MOULINE S, BADSI A, FASSY MTE. MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX : EFFETS SECONDAIRES ET CONDUITE À TENIR. 1998;4.
75. Terrioux P, Jouneau S. Prévention et traitement des complications du traitement antituberculeux. Revue des Maladies Respiratoires. mai 2008;25(6):75-7.
76. Manuel Technique ARCHITECT. Abbott Laboratories; 2009.
77. Megarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. Réanimation. nov 2007;16(7-8):632-42.

## Bibliographie

---

78. Larrey D. Hépatotoxicité des médicaments anti-infectieux. mise au point. 2013;4.
79. Dos Santos Bragança A. ÉLEVATION DES TESTS HÉPATIQUES. Service de médecine de premier recours, Hôpitaux Universitaires Genève; 2017.
80. The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI Adapted from WHO1995, WHO 2000 and WHO 2004.
81. Augmentation de l'activité sérique des transaminases de cause non élucidée par les tests biologiques habituels. HEPATO-GASTRO& ONCOLOGIE DIGESTIVE. 2000;5(2).
82. Houssel P. Phosphatases alcalines. EMC - Traité de médecine AKOS. oct 2012;7(4):1-5.
83. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of Hepatotoxicity Due to Antitubercular Medicines and Assessment of Risk Factors. Annals of Pharmacotherapy. juin 2004;38(6):1074-9.
84. Wondwossen Abera, Waqtola Cheneke, Gemedo Abebe. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. International Journal of Mycobacteriology. mars 2016;5(1):14-20.
85. El baoudi A. Conduite à tenir devant l'hépatotoxicité aux antibacillaires (A propos de 50 cas). [RABAT]: Mohammed V. FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE; 2017.
86. van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars M-C, Kalisvaart N, et al. Hepatotoxicity of Rifampin-Pyrazinamide and Isoniazid Preventive Therapy and Tuberculosis Treatment. Clinical Infectious Diseases. 15 août 2004;39(4):488-96.
87. Naqvi IH, Mahmood K, Talib A, Mahmood A. Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: An Ignored Fact, Assessment of Frequency, Patterns, Severity and Risk Factors. Open Journal of Gastroenterology. 2015;05(12):173-84.
88. An H, Wu X, Wang Z, Xu J, Zheng S, Wang K. The clinical characteristics of anti-tuberculosis drug induced liver injury in 2457 hospitalized patients with tuberculosis in China. :5.
89. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Rasoolinejad M, Rezaie L, Etminani M. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. 2009;17(3).
90. Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HAG. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. Hepatology International. sept 2008;2(3):353-60.
91. Marzuki O A, Fauzi A R M, Ayoub S, Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. 2008.
92. Mahmood K, Hussain A, Jairamani KL, Talib A, Abbasi B, Salkeen S. HEPATOTOXICITY WITH ANTITUBERCULOSIS DRUGS: THE RISK FACTORS. :6.
93. Anand A, Seth A, Paul M, Puri P. Risk Factors of Hepatotoxicity During Anti-tuberculosis Treatment. Medical Journal Armed Forces India. janv 2006;62(1):45-9.

## Bibliographie

---

94. Chaanoun K, Zaghba N, Benjelloun H, Yassine B. Hépatotoxicité aux antituberculeux : à propos de 15 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2018;35:A270-1.
95. Ambreen K, Sharma R, Singh KP, Kumar S. Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. :15.
96. Younossian AB, Rochat T, Ketterer J-P, Wacker J, Janssens J-P. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis: Table. 1—. *European Respiratory Journal*. sept 2005;26(3):462-4.
97. Evaluation of risk factors for antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity in Nepalese population. :8.
98. Baudin B. Exploration biochimique du foie en 2017. *Revue Francophone des Laboratoires*. mars 2017;2017(490):25-33.
99. Payen J-L, Robic M-A. Conduite à tenir devant une élévation des gamma-glutamyl-transférases. *EMC - Hépatologie*. janv 2007;2(4):1-5.
100. Brissot P, Ropert-Bouchet M, Troadec M-B, Lorho R, Guyader D, Loréal O. Exploration biologique hépatique. *EMC - Hépatologie*. janv 2007;2(4):1-6.
101. FZ DL. Exploration de la fonction hépatique. :10.
102. ALANINE AMINOTRANSFERASE 7D56-20/30-4096/R6. 2009.
103. ASPARTATE AMINOTRANSFERASE 7D81-20/30-4089/R6. Abbott Laboratories; 2008.
104. ALKALINE PHOSPHATASE 7D55-20 and 7D55-30/30-3947/R7. 2007.
105. GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE 7D65-21/30-4281/R2. 2009.
106. TOTAL BILIRUBIN 8G62-20/30-3977/R3. 2009.
107. DIRECT BILIRUBIN 7D59-02/30-3255/R1. 2003.

# ANNEXES

## Annexe I : Exploration de la fonction hépatique

Paramètre	Définition	Interprétation
<p><b>Transaminases (ASAT, ALAT)</b></p>	<p>Il existe 2 variétés de transaminases :</p> <p>-L'aspartate aminotransférase (ASAT), également appelée glutamate oxaloacétique transaminase (GOT).</p> <p>-L'Alanine aminotransférase (ALAT), également appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT).</p> <p>L'ALAT est essentiellement exprimée dans le cytosol des hépatocytes. Elle est toutefois présente, mais en quantité bien moindre, aux niveaux rénal et musculaire. L'ASAT a une distribution tissulaire très variée (cœur, muscle squelettique, érythrocytes, rein) et se présente sous forme de deux isoenzymes hépatocytaires, à localisation respectivement mitochondriale (80 %) et cytosolique [100].</p>	<p>L'ALAT est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Une élévation des ALAT fait conclure à une maladie hépatique sauf en cas de rhabdomyolyse sévère ou de myopathies systémiques. Toutefois le taux des ALAT peut être normal en cas de maladie hépatique. L'ASAT est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie.</p> <p>En cas de rapport ASAT/ALAT <math>\geq 1</math> il faut exclure une pathologie musculaire par le dosage des créatines kinases (CK). En cas d'hépatopathie alcoolique les ASAT peuvent être augmentés isolément. Un rapport ASAT/ALAT <math>&gt; 2</math> se trouve chez 70% des maladies alcooliques du foie, 26% des cirrhoses postnécrotiques, 8% des hépatites chroniques et 4% des hépatites virales aiguës. La sensibilité de ce rapport pour une atteinte alcoolique est de 70%, sa spécificité est de 92%. Le rapport ASAT/ALAT peut donc aider à déterminer une probabilité qu'une atteinte hépatique soit due à l'alcool mais, en cas d'élévation, une autre cause doit toujours être évoquée. Une élévation minime des transaminases, surtout dans le cas d'une élévation isolée de l'ASAT, oriente vers une atteinte extra-hépatique [100].</p>

<b>Paramètre</b>	<b>Définition</b>	<b>Interprétation</b>
<b>Phosphatase alcaline (PAL)</b>	<p>Les phosphatases alcalines sont des métalloenzymes membranaires regroupant une variété d'isoenzymes présentes principalement dans les canalicules biliaires et dans l'os, mais une quantité non-négligeable peut provenir du placenta, des intestins, des reins ou des leucocytes. Les PAL hépatiques sont présentes au niveau des canalicules biliaires et à la surface sinusoidale des hépatocytes [82].</p>	<p>Il existe des situations physiologiques d'élévation de la PAL comme le 3ème trimestre de la grossesse, l'adolescence et la période post-prandiale chez les individus de groupe sanguin O et B. Par ailleurs, le niveau de cette enzyme s'élève physiologiquement avec l'âge.</p> <p>L'augmentation des PAL est observée dans la plupart des maladies du foie et des voies biliaires. L'augmentation des PAL associée à l'élévation des gamma-glutamyl-transpeptidases (GGT) définit le syndrome de cholestase qui correspond à l'arrêt ou à la diminution de la sécrétion biliaire [82].</p>

<b>Paramètre</b>	<b>Définition</b>	<b>interprétation</b>
<b>La gamma-glutamyl-transférase (GGT)</b>	<p>La GGT, anciennement appelée gamma-glutamyl-transpeptidases, est une glycoprotéine liée aux membranes cellulaires. La GGT est présente dans les hépatocytes, l'épithélium biliaire, les tubules rénaux, le pancréas, la prostate et les intestins [99].</p>	<p>Il s'agit d'un test très sensible d'hépatopathie ; des taux anormaux sont observés chez 90 % des malades présentant une atteinte hépatobiliaire. Cependant, il est très peu spécifique dans la mesure où de très nombreuses situations augmentent la GGT. On retrouve une élévation de la GGT dans la quasi-totalité des cholestases. Le niveau d'augmentation de la GGT ne présume pas de la gravité de la cholestase et n'oriente pas non plus sur son étiologie ; toutefois, il permet de rapporter une hyperphosphatasémie alcaline à une pathologie hépatobiliaire et non osseuse, intestinale ou placentaire[99]. En cas de cytolyse, le taux sérique de la GGT peut aussi être augmentée mais dans de faibles proportions. L'hyper-GGT n'est pas un marqueur utile de cytolyse car sa sensibilité et surtout sa spécificité sont faibles [100]. Il existe différentes causes d'élévation isolée de la GGT : Alcool, endocrinopathies, parasitoses hépatiques, pathologie pancréatique, maladies auto-immunes, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, tumeurs cérébrales, accidents vasculaires, cérébraux et méningites.</p>

Paramètre	Définition	Interprétation
<b>Bilirubine</b>	<p>La bilirubine est un pigment jaune provenant de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine des hématies ; elle existe sous deux formes principales, une conjuguée à l'acide glucuronique (glucurono-conjugaison hépatique formant des mono- et di-glucuronides) ou bilirubine conjuguée et une forme non-conjuguée, qui dans le plasma se partage entre une fraction (majoritaire) liée à l'albumine et une fraction libre. Toutes ces formes peuvent augmenter dans diverses pathologies, conjointement ou non, comme les cholestase dont les origines sont variées [101].</p> <p><b>Bilirubine libre ou indirecte :</b> Il s'agit de la forme non conjuguée de la bilirubine.</p> <p><b>Bilirubine directe :</b> Il s'agit de la forme conjugué de la bilirubine.</p> <p><b>Bilirubine totale :</b> La bilirubine totale est constituée de la bilirubine conjuguée et la non conjugué. La forme non-conjuguée est transformée dans le foie en bilirubine conjuguée puis éliminée dans la bile. Il y a une élévation de la bilirubine non conjuguée en cas de production augmentée de bilirubine (hémolyse, dysérythroïèse) ou de diminution de sa conjugaison [101].</p>	<p>L'augmentation pathologique de la bilirubine produit une coloration jaune de la peau et des muqueuses ; il est alors question d'ictère. Il y a une élévation de la bilirubine non-conjuguée en cas de production augmentée de bilirubine (hémolyse, dysérythroïèse) ou de diminution de sa conjugaison (syndrome de Gilbert). L'élévation de la bilirubine conjuguée se rencontre en cas d'incapacité à la sécréter ou à l'excréter. L'élévation de la bilirubine conjuguée reflète donc plus fidèlement une maladie hépatique causée par une cholestase intra-hépatique (hépatite, cirrhose, etc.) ou par une obstruction biliaire extra-hépatique [101].</p>

- Exploration fonctionnelle hépatocytaire liée à l'hépatotoxicité médicamenteuse

Type de l'atteinte	Définition
<b>Hépatite cytolytique</b>	<p>Le syndrome de cytolysse correspond aux signes biologiques liés à une lésion hépatocytaire quelle qu'en soit l'origine. Cette atteinte hépatocytaire est surtout de nature membranaire, touchant soit la membrane plasmique de l'hépatocyte, soit les membranes des organites intracytoplasmiques tels que les mitochondries. Cette atteinte peut correspondre à une véritable destruction membranaire mais aussi à une augmentation de perméabilité des membranes. La conséquence biologique principale est la libération dans le courant sanguin d'une partie du contenu enzymatique des hépatocytes. Les composés impliqués dans ce « relargage » sanguin sont en premier lieu les transaminases (ou aminotransférase). Le syndrome de cytolysse est exploré avant tout par le dosage des transaminases ALAT et ASAT, l'hypertransaminasémie en ALAT étant la marque principale. L'hépatite cytolytique est évoquée devant une augmentation des ALAT &gt;2 N ou une augmentation des ALAT et PAL avec un rapport ALAT/PAL <math>\geq 5</math> [98]</p>
<b>Hépatite cholestatique</b>	<p>Le syndrome de cholestase (stase biliaire) se définit comme l'ensemble des signes biologiques liés à une diminution, voire à un arrêt du flux biliaire. Au niveau hépatocytaire, différents mécanismes peuvent être en cause : altération de la membrane plasmique (basolatérale ou canaliculaire) modifiant la fluidité membranaire, atteinte du cytosquelette hépatocytaire perturbant le transit des acides biliaires vers le pôle canaliculaire, lésion des structures jonctionnelles interhépatocytaires conduisant au reflux dans le sang de substances normalement éliminées par le canalicule. Les conséquences biologiques de la cholestase sont en rapport non seulement avec l'accumulation plasmatique et/ou tissulaire de composés à élimination biliaire (les acides biliaires ou les sels correspondants et la bilirubine), mais aussi avec une augmentation de synthèse hépatocytaire d'enzymes canaliculaires telles que</p>

	<p>phosphatases alcalines et GGT. L'augmentation d'activité plasmatique de ces enzymes implique aussi une libération enzymatique sous l'effet des sels biliaires. L'hépatite cholestatique est évoquée devant une augmentation des PAL &gt; 2 N et/ou une augmentation de la bilirubine conjuguée &gt;2 N [100].</p>
<b>Hépatite mixte</b>	<p>Elle survient surtout en début du traitement dans un tableau clinique de cytolysse et de cholestase. Le rapport ALAT ou ASAT/PAL est situé entre 2 et 5. L'atteinte hépatique régresse généralement à l'arrêt du traitement. L'hépatite mixte est un intermédiaire globalement plus proche de l'hépatite cholestatique [70].</p>

Critère diagnostic d'une hépatite aigue toxique [77].

<b>Critère diagnostic</b>	<b>Type d'hépatite</b>
Augmentation des <b>ALAT</b> > 2N Augmentation des <b>ALAT</b> et <b>PAL</b> avec un rapport <b>ALAT/PAL</b> $\geq 5$	<b>Hépatite cytolytique</b>
Augmentation des <b>PAL</b> >2N Augmentation de <b>la bilirubine conjugué</b> > 2N Augmentation des <b>ALAT</b> et <b>PAL</b> avec <b>ALAT/PAL</b> $\leq 2N$	<b>Hépatite cholestatique</b>
Augmentation des <b>ALAT</b> et <b>PAL</b> avec <b>ALAT/PAL</b> de 2 à 5N	<b>Hépatite mixte</b>

**Annexe II : Fiche de renseignement**

**Fiche de Renseignnement**

❖ PATIENT :

Nom : ..... Prénom : ..... Age : .....

Sexe : ..... Lieu de résidence : .....

Poids : ..... Taille : ..... Grossesse : .....

Type de tuberculose : .....

Pathologie(s) associée(s) : .....

❖ PRESCRIPTION :

Schéma thérapeutique : .....

Date du début de traitement : .....

Phase du protocole : .....

Médicament				
Posologie				

❖ PRELEVEMENT :

Date et heure de la dernière prise : ...../...../...../à.....H.....

Prélèvement effectué le : ...../...../...../à.....H.....

Traitement(s) associé(s) : .....

❖ FACTEUR(S) DE RISQUE(S) :

Hépatite B/C	Autres hépatopathies	Infection VIH	Consommation d'alcool	Prise du paracétamol	Type d'alimentation

❖ AUTRES PRELEVEMENTS :

	Prlvt 2	Prlvt 3	Prlvt4	Prlvt5	Prlvt6	Prlvt7	Prlvt8
Date de la dernière prise							
Heure de la dernière prise							
Date du prlvt							
Heure du prlvt							

Autre schéma thérapeutique : .....

Médicaments			
Posologie			



**Annexe III : Réactifs utilisés pour le dosage des paramètres hépatiques**

Composition et concentration des réactifs utilisés pour le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)[102].

---

**ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALAT)**

---

		<b>R1</b>	
<b>Composition et concentration des réactifs</b>	$\beta$ -NADH		0.16 mg/ml
	L-Alanine		392 mmol/l
	LactateDéshydrogénase		2.57 U/ml
		<b>R2</b>	
	$\alpha$ -Cétoglutarate		77 mmol/l
	L-Alanine		1,000 mmol/l
<b>Limite de détection (LOD)</b>	2.0 U/l		
<b>Limite de quantification (LOQ)</b>	5.1 U/l		
<b>Interférences</b>	Hémoglobine		
	Bilirubine		
	Lipides		

---

Composition et concentration des réactifs utilisés pour le dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT) [103].

---

**ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (ASAT)**

---

<b>Composition et concentration des réactifs</b>	<b>R1</b>	
	β-NADH	0.16 mg/ml
	Malate	0.64 U/ml
	Déshydrogénase	0.64 U/ml
	Lactate	232 mmol/l
	Déshydrogénase	
	L-Aspartate	
	<b>R2</b>	
	α-Cétoglutarate	51.3 mmol/l
	L-Aspartate	100 mmol/l
<b>Limite de détection (LOD)</b>	2 U/l	
<b>Limite de quantification (LOQ)</b>	2.2 U/l	
<b>Interférences</b>	Hémoglobine Bilirubine Lipides	

---

Composition et concentration des réactifs utilisés pour le dosage de la phosphatase alcaline (PAL) [104].

---

**PHOSPHATASE ALCALINE (PAL)**

---

<b>Composition et concentration des réactifs</b>	<b>R1</b>	
	2-Amino-2-methylpropanol	> 1.2 mol/l
	Magnesium	> 7.2 mmol/l
	Sulfate de zinc	> 3.6 mmol/l
	HEDTA	> 7.2 mmol/l
	<b>R2</b>	
4-Nitrophényle Phosphate	> 171.6 mmol/l	
<b>Limite de détection (LOD)</b>	5.0 U/l	
<b>Limite de quantification (LOQ)</b>	5.0 U/l	
<b>Interférences</b>	Hémoglobine Bilirubine Lipides	

---

Composition et concentration des réactifs utilisés pour le dosage de la gamma-glutamyl transférase (GGT) [105].

<b>GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE (GGT)</b>		
<b>Composition et concentration des réactifs</b>	<b>R1</b> Glycylglycine	19mmol/l
	<b>R2</b> L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide sel d'ammonium	30.6 mmol/l
<b>Limite de détection (LOD)</b>	Azoture de sodium 2.5 U/l	0.1%
<b>Limite de quantification (LOQ)</b>	3.3 U/l	
<b>Interférences</b>	Bilirubine Hémoglobine Lipides	

Composition et concentration des réactifs utilisés pour le dosage de la bilirubine totale [106].

<b>BILIRUBINE TOTALE</b>		
<b>Composition et concentration des réactifs</b>	<b>R1</b> Surfactants	1.3%
	<b>R2</b> 2, 4-dichloroaniline HCl Nitrite de sodium Surfactant	0.81g/l 5.563g/l 0.345g/l 2.00%
<b>Limite de détection (LOD)</b>	0.05 mg/dl (0.86 µmol/l)	
<b>Limite de quantification (LOQ)</b>	≤ 0.10 mg/dl (1.71 µmol/l)	
<b>Interférences</b>	Hémoglobine Lipides	

Composition et concentration des réactifs utilisés pour le dosage la bilirubine directe [107]

---

<b>BILIRUBINE DIRECTE</b>		
<b>Composition et concentration des réactifs</b>	<b>R1</b>	
	Acide citrique monohydrate	21mg/ml
	Ethylène Diamine <i>Tétra-Acétique</i>	0.37mg/ml
<b>Limite de détection (LOD)</b>	<b>R2</b>	
	Nitrite de sodium	0.345mg/ml
	0.01 mg/dl (0.18 µmol/l)	
<b>Limite de quantification(LOQ)</b>		0.15 mg/dl (2.57 µmol/l)
<b>Interférences</b>	Hémoglobine Triglycéride Lipides	

---

Annexe IV : Demande d'autorisation d'accès

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

X 0 8 0 : E X C 2 // 1 A • X C A 0 C 0

N° 102 Sp. F. M / 2017

20 / / / رقم /  
Tizi -Ouzou, le 30 NOV 2017

A

**Monsieur le Directeur de la polyclinique Medouha**

**Objet :** Demande d'autorisation d'accès.

Monsieur,

Je viens par la présente vous demander de bien vouloir autoriser les étudiantes LAKHAL Litiya et BAKEL Selma à accéder au service de pneumologie de votre établissement.

Je vous informe, que dans le cadre de la réalisation de leur mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, les deux internes auront besoin de faire des bilans hépatiques dans le cadre du suivi des patients sous traitement anti-tuberculeux.

Nous restons à votre entière disposition pour vous fournir tous renseignements et/ou documents complémentaires.

Dans l'attente d'une réponse favorable, je vous prie d'agrèer, Monsieur le Directeur, mes salutations distinguées.

p/ **Le chef de Département de Pharmacie :**

Pr. MEKACHER V. R.  
Chef de Département Adjoint  
de Pharmacie

B.P. N° 17 RP - Téléphone : 026 21 73 81 / Télèx : 026 21 19 60

## Annexe V : Fiches techniques des paramètres hépatiques



**DIRECT BILIRUBIN**  
List No. 7D59-02  
30-3255/R1

**AEROSET®**

# DIRECT BILIRUBIN

This package insert contains information to run the Direct Bilirubin assay on the AEROSET System.

**NOTE: Changes Highlighted**

**NOTE:** This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

#### Customer Support

United States: **1-877-4ABBOTT (1-877-422-2688)**  
Canada: **1-800-387-8378 (English speaking customers)**  
**1-800-465-2675 (French speaking customers)**  
International: **Call your local Abbott representative**

Symbols in Product Labeling			
	Authorized Representative		Consult instructions for use
	For in vitro diagnostic use		Legal Manufacturer
	Batch code/Lot number		Temperature limitation
	Reagent 1		Use by/Expiration date
	Reagent 2		
	Catalog number/List number		
	Serial number		

ABBOTT LABORATORIES  
Abbott Park, IL 60064, USA

ABBOTT  
Max-Planck-Ring 2  
65205 Wiesbaden  
Germany  
+49-6122-580

ABBOTT LABORATORIES, Diagnostic Division  
Abbott Park, Illinois 60064

September 2003  
Printed in U.S.A.  
©2003 Abbott Laboratories

#### NAME

DIRECT BILIRUBIN

#### INTENDED USE

The Direct Bilirubin assay is used for the quantitation of direct bilirubin in human serum or plasma.  
**NOTE: Not intended for use with neonatal specimens.**

#### SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Red blood cells at the end of their circulating life are broken down in the reticulo-endothelial system, mainly the spleen. The resulting heme, once the iron is removed, is then converted to bilirubin. This process accounts for about 80% of bilirubin formed daily. Other sources of bilirubin include the breakdown of myoglobin and cytochromes and the catabolism of immature red blood cells in the bone marrow.

Once formed, bilirubin is transported to the liver bound to albumin as it is water insoluble. This fraction of bilirubin is referred to as indirect or unconjugated bilirubin. In the liver, bilirubin is conjugated to glucuronic acid (mono- and di- glucuronides) to form conjugated bilirubin by the enzyme uridine diphosphate glucuronyl transferase. Conjugated bilirubin or direct bilirubin is excreted via the biliary system into the intestine, where it is metabolized by bacteria to a group of products known collectively as stercobilinogen. Elimination is almost complete and serum levels are normally negligible.

Bilirubin is elevated in conditions causing obstruction of the bile duct, hepatitis, cirrhosis, hemolytic disorders, and several inherited enzyme deficiencies.<sup>1</sup>

#### PRINCIPLES OF PROCEDURE

Direct bilirubin is oxidized to biliverdin by sodium nitrite resulting in a decrease in absorbance at 444 nm. There is a linear relationship between this decrease in absorbance and the concentration of direct bilirubin in the sample.

#### REAGENTS

##### Reagent Kit

Direct Bilirubin (7D59-02) is supplied as a liquid, ready-to-use, two-reagent kit which contains:

- Reagent 1 (R1) 10 x 70 mL
- Reagent 2 (R2) 10 x 21 mL

Estimated tests per kit are 3,770. Calculation based on total reagent volume per kit.

##### Reactive Ingredients

Ingredient	Concentration
R1: Citric Acid 1-hydrate	21 mg/mL
Ethylendiamino-4 disodium acetate	0.37 mg/mL
R2: Sodium Nitrite	0.345 mg/mL

#### REAGENT HANDLING AND STORAGE

##### Reagent Handling

Remove air bubbles, if present in the reagent cartridge, with a new applicator stick. Alternatively, allow the reagent to sit at the appropriate storage temperature to allow the bubbles to dissipate. To minimize volume depletion, do not use a transfer pipette to remove the bubbles.

**CAUTION:** Reagent bubbles may interfere with proper detection of reagent level in the cartridge, causing insufficient reagent aspiration which could impact results.

##### Reagent Storage

The unopened reagents are stable until the expiration date when stored at 2 to 8°C.

Reagent stability is 41 days if the reagent is uncapped and onboard.

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

##### Precautions for Users

1. For in vitro diagnostic use.
2. Do not use components beyond the expiration date.
3. Do not mix materials from different kit lot numbers.

**SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING****Suitable Specimens**

Nonhemolyzed and nonlipemic serum and plasma are acceptable specimens. Refer to the LIMITATIONS OF THE PROCEDURE section of this package insert.

**Serum:** Use serum collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes with or without gel barriers. Ensure complete clot formation has taken place prior to centrifugation. Separate serum from red blood cells as soon after collection as possible. Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may take longer to complete their clotting processes. Fibrin clots may subsequently form in these sera and the clots could cause erroneous test results.

**Plasma:** Use plasma (acceptable anticoagulants: lithium heparin, ammonium heparin, and sodium heparin) collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes without gel barrier. Separate plasma from red blood cells as soon after collection as possible. Ensure centrifugation is adequate to remove platelets.

**NOTE:** Use of sample interference indices in the semi-quantitative mode may assist in the determination of sample integrity. For additional information on Sample Interference Indices (HILI), refer to the AEROSSET System Operations Manual.

For total sample volume requirements, refer to the ASSAY PARAMETERS section of this package insert and Section 5 of the AEROSSET System Operations Manual.

**CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens,<sup>2</sup> Biosafety Level 2<sup>3</sup> or other appropriate biosafety practices<sup>4,5</sup> should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

**Specimen Storage**

**Serum and plasma:** Specimens should be protected from light as bilirubin is photolabile.<sup>6</sup> Direct Bilirubin is stable in serum and plasma as follows:

Temperature	Maximum Storage	Bibliographic Reference
20 to 25°C	2 days	7
2 to 8°C	7 days	7, 8
-20°C	3 months	9
-80°C	3 months	9

Limitations of laboratory equipment make it necessary in practice for clinical laboratories to establish a range around -20°C and -80°C for specimen storage. These temperature ranges may be established from either the freezer manufacturer's specifications or the laboratory Standard Operating Procedure(s) for specimen storage.

**NOTE:** Stored specimens must be adequately mixed and centrifuged to remove precipitants prior to testing.

**PROCEDURE****Materials Provided**

Direct Bilirubin Reagent Kit, List No. 7D59-02

**Materials Required but not Provided**

- AEROSSET System
- Bilirubin Calibrator, List No. 1E66-02
- CAL: 1 x 1 mL
- CAL DILUENT: 2 x 2 mL
- Control Material
- Saline (0.85 to 0.90%), if desired for specimen dilution

**Assay Procedure**

For a detailed description of how to run an assay, refer to Section 5 of the AEROSSET System Operations Manual.

**Specimen Dilution Procedures**

The AEROSSET System has an Automatic Dilution feature; refer to Section 2 of the AEROSSET System Operations Manual for additional information.

**Serum and plasma:** Specimens with Direct Bilirubin values exceeding 35 mg/dL (500 µmol/L) are flagged and may be diluted with either the Automated Dilution Protocol or the Manual Dilution Procedure.

**Automated Dilution Protocol**

If using the Automated Dilution Protocol, the system performs a dilution of the specimen and automatically corrects the concentration by multiplying the result by the appropriate dilution factor. To set up the Automatic Dilution feature, refer to Section 2 of the AEROSSET System Operations Manual for additional information.

**Manual Dilution Procedure**

Manual dilutions should be performed as follows:

- Use saline (0.85% to 0.90%) to dilute the sample.
- The operator must enter the dilution factor in the patient or control order screen. The system uses this dilution factor to automatically correct the concentration by multiplying the result by the entered factor.
- If the operator does not enter the dilution factor, the result must be multiplied by the appropriate dilution factor before reporting the result.

**NOTE:** If a diluted sample result generates a Linear Low (LL) result error code, do not report the result. Prepare an appropriate dilution and rerun.

For detailed information on ordering dilutions, refer to Section 5 of the AEROSSET System Operations Manual.

**CALIBRATION**

Calibration is stable for approximately 41 days (984 hours) and is required with each change in reagent lot number. Verify calibration with at least two levels of controls according to the established Quality Control requirements for your laboratory. If control results fall outside acceptable ranges, recalibration may be necessary.

For a detailed description of how to calibrate an assay, refer to Section 6 of the AEROSSET System Operations Manual.

For information on calibrator standardization, refer to the Bilirubin Calibrator package insert.

**QUALITY CONTROL**

The following process is the recommendation of Abbott Laboratories for quality control during the Direct Bilirubin procedure. As appropriate, refer to your laboratory Standard Operating Procedure(s) and/or Quality Assurance Plan for additional quality control requirements and potential corrective actions.

- Two levels of controls (normal and abnormal) are to be run every 24 hours.
- If more frequent control monitoring is required, follow the established Quality Control procedures for your laboratory.
- If quality control results do not fall within an acceptable range defined by your laboratory, patient values may be suspect. Follow the established Quality Control procedures for your laboratory.
- If quality control results fall outside acceptance criteria, recalibration may be necessary.
- Review quality control results and acceptance criteria following a change of reagent or calibrator lot.

**RESULTS**

Refer to Appendix A of the AEROSSET System Operations Manual for information on results calculations.

**INTERPRETATION OF RESULTS**

Direct Bilirubin results should be reviewed and if found that they are inconsistent with other clinical findings should be repeated, as appropriate per your laboratory's standard operating procedure.

**LIMITATIONS OF THE PROCEDURE**

Refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections of this package insert.

**NOTE: Not intended for use with neonatal specimens.**

Routine clinical methods for direct bilirubin measurement are known to partially react with unconjugated bilirubin.<sup>10,11</sup> The AEROSSET methodology demonstrates a similar reaction with unconjugated bilirubin. The degree of cross-reactivity is a function of the bilirubin fractions present in each sample and reaction conditions.<sup>12</sup> These factors may contribute to differences in direct bilirubin results across methodologies.

**EXPECTED VALUES****Reference Range****Serum/Plasma<sup>13</sup>**

	Range (mg/dL)	Range (µmol/L)
Adult	0.1 to 0.5	1.5 to 7.9

The reference interval of 0.09 to 0.46 mg/dL (1.54 to 7.87 µmol/L) was rounded to the number of decimal places defined in the decimal places parameter field.

To convert results from mg/dL to µmol/L, multiply mg/dL by 17.1.

A study was conducted using 120 serum samples from volunteers. Data were analyzed as described by NCCLS document C28-A.<sup>14</sup> From this study, 95% of all specimens fall within 0.1 to 0.5 mg/dL (1.5 to 7.9 µmol/L), with samples ranging from 0.0 to 0.6 mg/dL (0 to 10.3 µmol/L).

It is recommended that each laboratory determine its own reference range based upon its particular locale and population characteristics.



## AST TGO-ALT TGP

### Méthode colorimétrique

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Alanine aminos transférase (ALT) [EC 2.6.1.2] et Aspartate aminos transférase (AST) [EC 2.6.1.1] dans le sérum ou le plasma humain

TGO	REF 92025	R1 1 x 100 mL	R3 1 x 100 mL	R4 1 x 10 mL
TGP	REF 92027	R2 1 x 100 mL	R3 1 x 100 mL	R4 1 x 10 mL
	REF 92026	Solution NaOH 0,4 N		R1 1 x 500 mL (Vente au détail)

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES  
Tel : (33) 03 23 25 15 90  
Fax : (33) 03 23 25 25 56



CODE 8FBC : DX

USAGE IN VITRO

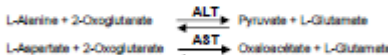
#### INTERET CLINIQUE (1) (2)

L'ALT est très largement répandue dans les tissus hépatiques et rénaux, et dans une moindre mesure dans le muscle squelettique et cardiaque. Bien que l'activité ALT et AST augmentent dans le sérum quelque soit l'atteinte des cellules hépatiques, l'ALT est l'enzyme la plus spécifique. Une augmentation importante de l'activité ALT dans le sérum ou le plasma est normalement observée dans d'autres conditions qu'une atteinte hépatique (cirrhose, carcinoma, hépatite, icterus par obstruction biliaire ou congestion hépatique). De plus l'élévation de l'activité ALT persiste plus longtemps que celle de l'AST. La mesure conjointe de l'activité ALT et AST présente un intérêt pour différencier une hépatite d'autres lésions parenchymateuses.

L'AST est répandue dans tous les tissus du corps, mais la plus forte activité est mesurée dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques et dans les érythrocytes. Dans le cœur, les reins et le pancréas, on mesure une activité plus faible. Bien que l'activité de l'AST et de l'ALT dans le sérum soient augmentées dans tous les cas où l'intégrité des cellules hépatiques est atteinte (hépatite virale, nécrose hépatique, cirrhose), une augmentation de l'activité AST dans le sérum ou le plasma apparaît après un infarctus du myocarde dans 97% des cas. Une activité AST élevée (et occasionnellement ALT) peut être rencontrée dans des cas de dystrophie musculaire progressive, embolie pulmonaire, pancréatite aigüe...

#### PRINCIPE (4)

Méthode colorimétrique développée par Tonhazy, White, et Umbreit et adaptée au dosage dans le sérum par Ratman et Frankel. Le schéma réactionnel est le suivant :



Le Pyruvate ou l'Oxaloacétate formés réagissent avec le 2, 4 DNP pour former leur dérivé 2, 4 Dinitrophénylhydrazone, qui donne en milieu acide une coloration faible à 505 nm et proportionnelle à l'activité AST ou ALT dans le milieu réactionnel.

#### REACTIFS

**Flacon R1 SUBSTRAT TGO**  
Tampon Phosphate pH 7,5 85 mmol/L  
L-aspartate 200 mmol/L  
2-oxoglutarate 2 mmol/L  
Conservateur

**Flacon R2 SUBSTRAT TGP**  
Tampon Phosphate pH 7,5 100 mmol/L  
L-alanine 200 mmol/L  
2-oxoglutarate 2 mmol/L  
Conservateur

**Flacon R3 REACTIF COLORANT**  
2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) 1 mmol/L  
HCl 1 mol/L

3L R2002 : Effluent pour les yeux et le peau  
R2073 : Porter des gants appropriés et un appareil de protection des yeux/visage

**Flacon R4 SOLUTION STANDARD**  
Pyruvate de sodium 2 mmol/L  
Tampon phosphate pH 7,5 100 mmol/L  
Sodium méthylbleu 0,1 %  
Conservateur

3L R205102 : Neuf par inhalation, contact avec le peau et en cas d'ingestion  
R2073 : Porter des gants appropriés. En cas de ventilation insuffisante, porter un appareil respiratoire approprié.

#### PRECAUTIONS

- Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage in vitro.
  - Vérifier l'intégrité des réactifs avant utilisation.
  - Utiliser des équipements de protection (blouse, gants, lunettes). Ne pas pipeter avec la bouche.
  - En cas de contact avec le peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.
  - Les réactifs contiennent de l'acide de sodium (concentration < 0,1%) qui peut réagir avec les métaux tels que le cuivre ou le plomb des condensations.
  - La fiche de données de sécurité peut être obtenue sur demande.
  - Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

#### PREPARATION DES REACTIFS

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

#### STABILITE ET CONSERVATION

- Stockier à 2-8°C, bien rebouché dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.
- Stockés et utilisés dans les conditions précitées, en l'absence de contamination, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Solution Standard (flacon R4) : traverser la quantité nécessaire, bien reboucher et stocker à 2-8°C.
- Ne pas utiliser les réactifs s'ils sont troubles ou si le blanc réactif mesuré à 505 nm > 0,400.
- Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

#### PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2)

- Sérum ou plasma hépariné, non hémolyté.
- L'activité ALT est stable dans le spécimen :
  - 24 heures à température ambiante.
  - 7 jours à 2-8°C.
- L'activité AST est stable dans le spécimen :
  - 24 heures à température ambiante.
  - 28 jours à 2-8°C.
  - au moins un an à -20°C.
- L'ajout de pyridoxal phosphate (0,1 mM) permet d'augmenter la stabilité de l'AST à température ambiante à 7 jours.

#### INTERFERENCES (3)

- Hémolyse : interférence positive en raison du contenu en AST et ALT des érythrocytes.
- Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

#### REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

- Équipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
- Sérum de contrôle normal et pathologiques.
- REF 92026 : Solution NaOH 0,4 N (p, 80056; 8276; voir § REACTIFS)

#### CALIBRATION

La validité des résultats dépend de l'exactitude de la calibration de l'instrument, du juste décompte du temps, du respect du rapport volume réactif / volume spécimen et du contrôle de la température.

Il est recommandé d'établir une nouvelle Courbe Standard à chaque nouveau lot de réactif (§ CALCUL) ou de se référer à la Courbe Standard fournie, spécifique du lot. La valeur du Standard a été déterminée sous contrôle métrologique, par pesée sur balance de précision.

#### CONTROLE DE QUALITE

- BIOLABO EXATROL-N (taux I) REF 95010.
- BIOLABO EXATROL-P (taux II) REF 95011.
- Tout autre sérum de contrôle tiré pour cette méthode.
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
  - Au moins un contrôle par 24 heures.
  - Changement de façon de réactif.
  - Après opérations de maintenance sur l'analyseur.
- Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance, appliquer les actions suivantes :
- Répéter l'opération en utilisant le même contrôle.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un sérum de contrôle fraîchement reconstitué et répéter le test.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, vérifier les paramètres de l'analyse : longueur d'onde, température, volume spécimen/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre façon de réactif et répéter le test.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

#### INTERVALLES DE REFERENCE (2)

ALT (UI/L)	à 30°C	à 37°C
Nouveau né, enfants	0-32	13-45
Hommes	7-28	10-40
Femmes	5-25	7-35

AST (UI/L)	à 30°C	à 37°C
Nouveau né	25-75	39-117
Enfant	15-60	25-94
Adulte	8-20	13-31

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de références pour la population concernée.

#### PERFORMANCES

TGO Color.	Intra-série N = 20		Inter-série N = 20	
	Taux normal	Taux élevé	Taux normal	Taux élevé
Moyenne UI/L	37,7	167	30	144
S.D. UI/L	1,1	9,4	3,75	13,5
C.V. %	2,9	5,6	9,9	9,3

TGP Color.	Intra-série N = 20		Inter-série N = 20	
	Taux normal	Taux élevé	Taux normal	Taux élevé
Moyenne UI/L	51,6	90,6	29,7	92
S.D. UI/L	2,2	2,5	1,71	6,2
C.V. %	4,2	2,8	5,8	6,9

Limite de détection : environ 7,2 UI/L  
Sensibilité pour 100 UI/L : environ 0,200 Abs à 505nm.  
Comparaison avec réactif de la concurrence :  
92025 : TGO :  $y = 0,8984 x + 3,6$   $r = 0,9729$   
92027 : TGP :  $y = 1,0477 x - 2,3$   $r = 0,9737$

#### LIMITE DE LINEARITE

Au-delà de 225 UI/L, diluer le spécimen (1 + 9) avec NaCl 0 g/L et refaire le dosage en multipliant par 10 le résultat final lu sur la courbe (facteur de dilution). La limite de linéarité dépend du rapport de dilution spécimen/réactif.

#### MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)

Tableau 1 : Etablissement des Courbes Standards.  
Porter les réactifs et échantillons à température ambiante.  
Pipeter dans des tubes (mL) :

Tube numéro	1	2	3	4	5	6
Eau déminéralisée	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
R1 ou R2	1	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
R4 (Standard)	-	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
R3 (Colorant)	1	1	1	1	1	1
Mélanger. Laisser 20 minutes à température ambiante. Ajouter :						
NaOH 0,4 N	10	10	10	10	10	10
Mélanger. Attendre 5 minutes et lire les absorbances à 505 nm contre de l'eau.						
Unité TGO	0	30	70	135	225	350
Unité TGP	0	40	90	140	225	325

Il n'est pas nécessaire de refaire ces courbes à chaque essai.

#### Tableau 2 : ESSAIS.

Porter les réactifs et échantillons à température ambiante.

Pipeter dans des tubes :	TGO	TGP
Réactif R1	1 mL	
Réactif R2		1 mL
Incuber 5 minutes à 37°C. Ajouter :		
Sérum	200 µl	200 µl
Mélanger et incuber à 37°C pendant :	Éclaircissement 1 heure	Éclaircissement 30 minutes
Réactif R3	1 mL	1 mL
Mélanger et laisser 20 minutes à température ambiante. Ajouter :		
NaOH 0,4 N	10 mL	10 mL
Mélanger. Attendre 5 min. Lire l'absorbance à 505 nm contre de l'eau.		

Remarque : les volumes peuvent être réduit de façon proportionnelle sans modifier les résultats.

#### CALCUL

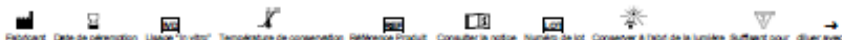
- Se référer à la Courbe Standard fournie, spécifique du lot ou

- Dresser les Courbes Standards sur papier millimétré (Absorbance) ou semi-log (% transmission) en procédant comme décrit dans le tableau 1.
- Abscisse : Unités en UI/L.

Ordonnée : Absorbance (ou pourcentages de transmission)  
Reporter les absorbances des essais ou pourcentages de transmission sur la Courbe Standard correspondante et calculer les activités TGO ou TGP en UI/L.

#### REFERENCES

- TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3<sup>e</sup> Ed. C.A. Curtis, E.R. Ashwood W.E. Saunders (1993) p. 653-657
- Clinical Guide to Laboratory Test, 4<sup>e</sup> Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 64-67 et p. 154-157
- YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 4<sup>e</sup> Ed. (1999) p. 3-8 à 3-17 et p.3-59 à 3-79.
- A colorimetric method for the determination of serum GOT and GPT, REITMAN S. and FRANKEL S., Amer. J. Clin. Path., 1957, 28 p.56-63





BIOLABO  
www.biolabo.fr  
FABRICANT :  
BIOLABO SAS,  
Les Hautes Rives  
02150, Malzy, France

## PHOSPHATASE ALCAINE (DEA)

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité phosphatase alcaline  
[ EC 3.1.3.1 ] dans le sérum ou le plasma humain

REF 92214	R1 8 x 30 mL	R2 8 x 30 mL
REF 92314	R1 10 x 100 mL	R2 10 x 100 mL

### SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES

Tel : (33) 03 23 25 15 50  
Fax : (33) 03 23 25 25 56



CODE CNQ : BY

IVD USAGE IN VITRO

### INTERET CLINIQUE (1)

Les phosphatases alcalines (PAL) sont présentes dans de nombreux tissus, dont les os, le foie, les intestins, les reins et le placenta. La détermination des PAL dans le sérum présente un intérêt particulier pour le diagnostic des maladies hépatobiliaires (hépatite, cirrhose ou cancer) ou de maladies osseuses associées à une augmentation de l'activité ostéoblastique (rachitisme chez l'enfant par carence en vit.D, maladie de Paget, hyperparathyroïdie à implication osseuse, carcinome métastatique).

La détermination des PAL par les méthodes biochimiques classiques permet de quantifier l'activité globale dans le sérum mais ne permet pas de différencier la source de l'isoenzyme. Aussi le clinicien devra prendre en considération d'autres paramètres tel que la fonction hépatique ou d'autres organes, ou une détermination plus spécifique des PAL pour connaître l'origine de l'élévation de l'activité de l'enzyme dans le sérum.

### PRINCIPE (1) (4) (5)

Méthode optimisée basée sur les recommandations de la DGKC (Société allemande de chimie clinique, 1972) et de la SCE (Société scandinave de chimie clinique).

En milieu alcalin, les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate en p-nitrophénol et phosphate.

La vitesse d'apparition du p-nitrophénol, suivie par la variation de l'absorbance à 405 nm, est proportionnelle à l'activité PAL dans le spécimen.

### REACTIFS

Flacon (R1)	TAMPON
Tampon D.E.A. (Diéthanolamine) pH 10 (25°C)	1 mol/L
Chlorure de Magnésium	0,5 mmol/L
Conservateur	

Flacon (R2)	SUBSTRAT
p-nitrophénylphosphate	10 mmol/L

### PRECAUTIONS

Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage in vitro.

- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
  - Utiliser des équipements de protection (gants, lunettes).
  - Ne pas pipeter avec la bouche.
  - En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.
  - Les réactifs contiennent de l'acide de sodium (concentration < 0,1%) qui peut réagir avec les métaux tel que le cuivre ou le plomb des canalisations. Rincer abondamment.
  - La fiche de données de sécurité peut être obtenue sur simple demande.
  - Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectueux. Respecter la législation en vigueur.

### PREPARATION DES REACTIFS

**Flacon R2 :** Utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule. Verser sans délai le contenu du flacon R2 (Substrat) dans le flacon R1 (Tampon). Mélanger doucement et attendre la dissolution complète avant d'utiliser le réactif (environ 2 minutes).

### STABILITE ET CONSERVATION

Stocker à 2-8°C dans le flacon d'origine bien rebouché et à l'abri de la lumière.

- Avant ouverture, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées.
- En l'absence de contamination, le réactif de travail est stable au moins 30 jours.
- Ne pas utiliser le réactif s'il est trouble ou si l'absorbance à 405 nm est > 0,800.
- Ne pas utiliser le réactif de travail après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

### PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2)

Sérum non hémolysé ou plasma hépariné, immédiatement réfrigéré. L'activité PAL est stable dans le spécimen :  
• 2 à 3 jours à 2-8°C.  
• 1 mois à -20°C.

### INTERFERENCES (3)

Les sérums hémolysés sont à proscrire.

Triglycérides :	Pas d'interférence significative jusqu'à 10 g/L.
Hémoglobine :	Pas d'interférence significative jusqu'à 16 g/L.
Bilirubine totale :	Pas d'interférence significative jusqu'à 150 mg/L.

Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

### REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

- Équipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
- Sérums de contrôle normaux et pathologiques.

### CALIBRATION

La validité des résultats dépend de l'exactitude de la calibration de l'instrument, du juste décompte du temps, du respect du rapport volume réactif/volume spécimen et du contrôle de la température.

- Utiliser le facteur théorique (3) **CALCUL**.
- ou BIOLABO Multicalibrator REF 95015 (valeur attribuée par traitement statistique, sous contrôle métrologique).
- ou tout calibrant raccordé sur une méthode ou un matériau de référence.

### CONTRÔLE DE QUALITE

CODE CNQ : BY

- BIOLABO EXATROL-N Taux I REF 95010.
- BIOLABO EXATROL-P Taux II REF 95011.
- Tout autre sérum de contrôle tiré pour cette méthode.
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
  - Au moins un contrôle par 24 heures.
  - Changement de flacon de réactif.
  - Après opération de maintenance sur l'analyseur.
- Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance indiquées, appliquer les actions suivantes :
- Répéter l'opération en utilisant le même contrôle.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un sérum de contrôle fraîchement reconstitué et répéter le test.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, vérifier les paramètres de l'analyse : longueur d'onde, température, volume spécimen/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre flacon de réactif et répéter le test.
  - Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

### INTERVALLES DE REFERENCE (3)

U/L à 37°C	Homme	Femme
20-29 ans	100-320	70-260
30-39 ans	90-320	70-260
40-49 ans	100-360	80-290
50-59 ans	110-360	110-380
60-69 ans	120-450	110-380
> 69 ans	120-480	90-430

Chez l'enfant, les valeurs sont augmentées (jusqu'à 3 fois pendant la puberté).

Exemple de valeurs données à titre indicatif : 245-768 U/L à 37°C

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de référence pour la population concernée.

### PERFORMANCES

Les valeurs ont été déterminées avec un ratio Spécimen/Réactif 15/1000 à 37°C.

Intra-série N = 23	Taux normal	Taux élevé	Intersérie N = 23	Taux normal	Taux élevé
Moyenne U/L	133	306	Moyenne U/L	147	762
S.D. U/L	2,26	3,95	S.D. U/L	2,52	11,42
C.V. %	1,7	1,29	C.V. %	1,71	1,5

Limite de détection : environ 30 U/L.

Sensibilité pour 10 U/L : environ 0,002 ΔAbs/min à 405 nm.

Comparaison avec réactif du commerce :

$$y = 0,9793 x + 3,1281 \quad r = 0,9982$$

### LIMITE DE LINEARITE

La réaction est linéaire jusqu'à 1200 U/L (20 μkat/L).

Si ΔAbs/min > 0,225, diluer le spécimen avec une solution NaCl à 9 g/L, et refaire le dosage en tenant compte de la dilution dans le calcul du résultat. La limite de linéarité dépend du rapport de dilution spécimen/réactif.



Fonction : Date de péremption Usage in vitro Température de conservation Référence Produit Consulter la notice Numéro de lot Consigner à l'abri de la lumière Substrat pour diluer avec

### MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)

Porter le réactif et les spécimens à température ambiante.

Introduire dans une cuve thermostatisée de 1 cm de trajet optique :	
Réactif	1 mL
Laisser la température s'équilibrer à 37°C puis ajouter :	
Spécimen	10 μL
Mélanger. Après 1 minute, lire l'absorbance à 405 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.	
Calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute (ΔAbs/min).	

Remarque : Des procédures spécifiques sont disponibles pour les analyseurs automatiques. Contacter le service technique BIOLABO.

### CALCUL

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

**Avec facteur théorique :**

$$U/L = (\Delta Abs/min) \times 5450$$

$$\mu kat/L = \frac{U/L}{60}$$

**Avec multicalibrateur sérique :**

$$Activité PAL = \frac{(\Delta Abs/min) \text{ Dosage}}{(\Delta Abs/min) \text{ Calibrant}} \times \text{Concentration du Calibrant}$$

### REFERENCES

- TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3<sup>e</sup> Ed. C.A. Burts, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1998) p. 875-894 et p. 1429-1431.
- Clinical Guide to Laboratory Test, 4<sup>e</sup> Ed. N.W. Tietz (2006) p. 80-83
- YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 4<sup>e</sup> Ed. (1995) p. 3-36 à 3-37
- Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation (1974), vol.33, p.291-306
- Recommendations of the German Society for Clin. Chemistry Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. (1972) 11, p.290-291



## AST TGO (IFCC) Monoréactif

Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité aspartate amino transférase (AST)  
[EC 2.6.1.1] dans le sérum ou le plasma humain

REF 80025	R1 20 X 10 mL	REF 80125	R1 8 x 30 mL
REF 80225	R1 10 x 125 mL	REF 80325	R1 8 x 200 mL

CODE CNQ : 8B

## SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES

Tel : (33) 03 23 25 15 00

Fax : (33) 03 23 256 256



USAGE IN VITRO

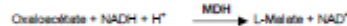
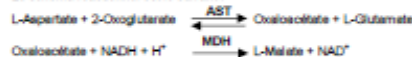
## INTERET CLINIQUE (1) (2)

L'AST est rependue dans tous les tissus du corps, mais la plus forte activité est mesurée dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques et dans les érythrocytes. Dans le sang, les reins et le pancréas, on mesure une activité plus faible. Bien que l'activité de l'AST et de l'ALT dans le sérum soient augmentées dans tous les cas où l'intégrité des cellules hépatiques est atteinte (hépatite virale, nécrose hépatique, cirrhose), une augmentation de l'activité AST dans le sérum ou le plasma apparaît après un infarctus du myocarde dans 97% des cas. Une activité AST élevée (et occasionnellement ALT) peut être rencontrée dans des cas de dystrophie musculaire progressive, embolie pulmonaire, pancréatite aigüe...

## PRINCIPE (1) (2)

Méthode développée par Karmen et AL, et optimisée par Henry et AL (conforme aux recommandations de l'IFCC).

Le schéma réactionnel est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, est proportionnelle à l'activité AST dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.

L'absence de P<sub>2</sub>P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué.

## REACTIFS

Flacon R1

## REACTIF DE TRAVAIL

EDTA	5 mmol/L
2-Oxoglutarate	12 mmol/L
L-Aspartate	200 mmol/L
MDH	495 U/L
LDH	820 U/L
NADH	≤ 0,18 mmol/L
Tampon Tifs	80 mmol/L
pH à 30°C	7,80 ± 0,1
Conservateur	

Avant reconstitution : 30, NaCl

R20-01 : NaCl en cas d'ingestion. Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.

Après reconstitution : Néant

R20-02 : Ne pas respirer les poussières. Après contact avec le peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.

## PREPARATION DES REACTIFS

REF 80025 : Utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule. Ajouter sans délai au contenu du flacon la quantité d'eau déminéralisée indiquée sur l'étiquette.

Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif (environ 2 minutes).

## PRECAUTIONS

Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage in vitro. Utiliser des équipements de protection (blouse, gants, lunettes).

- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
  - Ne pas pipeter avec la bouche.
  - En cas de contact avec le peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.
  - Les réactifs contiennent de l'azide de sodium (concentration < 0,1%) qui peut réagir avec les métaux tels que le cuivre ou le plomb des consommations. Rincer abondamment.
  - La fiche de données de sécurité peut être obtenue sur simple demande.
  - Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur.
- Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

## STABILITE ET CONSERVATION

Stockier à l'abri de la lumière, dans le flacon d'origine bien bouché à 2-8°C.

- Avant ouverture, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées.
- Après reconstitution, le réactif de travail est stable 60 jours en l'absence de contamination.
- Ne pas utiliser le réactif de travail s'il est trouble ou si l'absorbance mesurée à 340 nm est < 1,000.
- Ne pas utiliser le réactif de travail après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

## PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2)

Sérum non hémolysés. Ne pas utiliser de plasmas hépatinés

L'AST est stable dans le sérum ou le plasma :

- 24 heures à température ambiante
- 28 jours à 2-8°C
- ou moins un an à -20°C.

L'ajout de pyridoxal phosphate (0,1 mM) permet de porter à 7 jours la stabilité à température ambiante.

## INTERFERENCES (3) (4)

Hémoglobine : Interférence positive à partir de 150 µmol/L.  
Hémolyse : Interférence positive due à l'AST contenue dans les érythrocytes.

Turbidité : Pas d'interférence.  
Bilirubine totale : Interférence négative à partir de 200 µg/L.

La LDH contenue dans le réactif permet, pendant la phase de préincubation, de réduire le pyruvate endogène qui sinon produirait une interférence positive.

De même, l'oxaloacétate, produit de la réaction, peut être décarboxylé pour former du pyruvate. Celui-ci sera lui aussi consommé par la LDH présente dans le réactif et n'interférera pas avec le dosage.

Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

## REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

- Équipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
- Sérum de contrôle normal et pathologiques.
- Eau déminéralisée pour la reconstitution du réactif.

## CALIBRATION

La validité des résultats dépend de l'exactitude de la calibration de l'instrument, du juste décompte du temps, du respect du rapport volume réactif / volume spécimen et du contrôle de la température.

- Utiliser le facteur théorique (§ CALCUL).
- ou REF 95015 BIOLABO Multicalibrateur (valeur attribuée sous contrôle métrologique, par traitement statistique des données)
- ou un multicalibrateur sérique enzymatique raccordé sur une solution ou une méthode de référence

## CONTRÔLE DE QUALITE

CODE CNQ : 8B

- BIOLABO EXATROL-N Taux I REF 95010.
- BIOLABO EXATROL-P Taux II REF 95011.
- Tout autre sérum de contrôle tiré pour cette méthode.
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
- Au moins un contrôle par 24 heures.
- Changement de façon de réactif.
- Après opérations de maintenance sur l'analyseur.

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance indiquées, appliquer les actions suivantes :

- Répéter l'opération en utilisant le même contrôle.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un sérum de contrôle fraîchement reconstitué et répéter le test.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, vérifier les paramètres de l'analyse : longueur d'onde, température, volume spécimen/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre façon de réactif et répéter le test.
- Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

## INTERVALLES DE REFERENCE (1) (2)

U/L	à 30°C	à 37°C
Nouveau né	25-75	39-117
Enfant	15-60	23-94
Adulte	8-20	13-31

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence pour la population concernée.

## PERFORMANCES

Intra-série N = 30	Taux normal	Taux élevé	Intra-série N = 30	Taux normal	Taux élevé
Moyenne U/L	31,6	191,1	Moyenne U/L	34,4	179,3
S.D. U/L	1,22	3,06	S.D. U/L	0,50	2,62
C.V. %	3,85	1,60	C.V. %	1,69	1,46

Limite de détection : environ 5 U/L.

Sensibilité pour 17 U/L : environ 0,010 Abz/min à 340 nm.

Comparaison avec réactif du commerce :

$$y = 1,0285 x + 0,9906 \quad r = 0,9983$$

## LIMITE DE LINEARITE

La réaction est linéaire jusqu'à 350 U/L.

Si  $\Delta\text{Abz/min} > 0,200$ , diminuer le volume spécimen ou diluer le spécimen avec NaCl 9 g/L, en tenant compte du facteur de dilution dans le calcul du résultat. La limite de linéarité dépend du rapport de dilution spécimen/réactif.

## MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique :

Réactif	1 mL
Spécimen	100 µL

Mélanger. Après 1 minute, lire l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 minutes.

Calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute ( $\Delta\text{Abz/min}$ ).

Remarques : Des procédures spécifiques sont disponibles pour les analyseurs automatiques. Contacter le service technique BIOLABO.

## CALCUL

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

Avec facteur théorique :

$$\text{U/L} = (\Delta\text{Abz/min}) \times 1748$$

$$\mu\text{kat/L} = \frac{\text{U/L}}{60}$$

Avec multicalibrateur sérique :

$$\text{Activité AST} = \frac{(\Delta\text{Abz/min}) \text{ Dosage}}{(\Delta\text{Abz/min}) \text{ Calibrant}} \times \text{Concentration du Calibrant}$$

## REFERENCES

- TIEZT N.W. Text book of clinical chemistry, 3<sup>e</sup> Ed. C.A. Burke, E.R. Ashwood W.D. Saunders (1993) p. 653-659
- Clinical Guide to Laboratory Test, 4<sup>e</sup> Ed., N.W. TIEZT (2006) p. 154-159
- YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 4<sup>e</sup> Ed. (1995) p. 348 to 3-79
- HENRY R. J. et al. Am J Clin Path (1963), 34, 381-390
- IFCC Method for L-Aspartate aminotransferase. J. Clin. Chem. Clin. Biochem (1996), 24, p.497-510.
- M. MATHIEU et al. SFCC. Comité de Standardisation. Recommandations pour la mesure de l'activité catalytique de l'Aspartate aminotransférase dans le sérum à 30°C. Ann. Biol. Clin. 1976, 34, 291-297





## GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE

REF 7D65-21  
30-4281/R2

ARCHITECT / AEROSSET

# GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE

This package insert contains information to run the Gamma-Glutamyl Transferase assay on the ARCHITECT c Systems and the AEROSSET System.

## NOTE: Changes Highlighted

NOTE: This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

## Customer Support

United States: 1-877-4ABBOTT  
 Canada: 1-800-387-8378 (English speaking customers)  
 1-800-465-2675 (French speaking customers)  
 International: Call your local Abbott representative

## Symbols in Product Labeling

<b>CONC</b>	Concentration	<b>REF</b>	Catalog number/List number
<b>EC/REP</b>	Authorized Representative in the European Community	<b>SN</b>	Serial number
<b>INGRED</b>	Ingredients		Consult instructions for use
<b>IVD</b>	In vitro diagnostic medical device		Manufacturer
<b>LOT</b>	Batch code/Lot number		Temperature limitation
<b>R1</b>	Reagent 1		Use by/Expiration date
<b>R2</b>	Reagent 2		

## NAME

GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE

## INTENDED USE

The Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) assay is used for the quantitation of gamma-glutamyl transferase in human serum or plasma.

## SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Gamma-glutamyl transferase was first identified in kidney tissue. Even though renal tissue has the highest level of GGT, the enzyme present in serum appears to originate primarily from the hepatobiliary system, and GGT is elevated in many forms of liver disease. Elevations in GGT levels are seen earlier and are more pronounced than those with other liver enzymes in cases of obstructive jaundice and metastatic neoplasms. It may reach 5 to 30 times normal levels in intra- or post-hepatic biliary obstruction. Only moderate elevations in the enzyme level (2 to 5 times normal) are observed with infectious hepatitis; therefore, GGT measurements are less useful diagnostically than transaminase determinations with this condition.

## PRINCIPLES OF PROCEDURE

GGT catalyzes the transfer of the gamma-glutamyl group from the donor substrate (L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide) to the glycylglycine acceptor to yield 3-carboxy-4-nitroaniline. The rate of the absorbance increase at 412 nm (416 nm for  $\epsilon$ 4000 and  $\epsilon$ 16000) is directly proportional to the GGT in the sample. The GGT procedure is a modification of the method described by Theodorson et al.<sup>1</sup>

**Methodology:** L-Gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide Substrate

## REAGENTS

## Reagent Kit

**REF** 7D65 Gamma-Glutamyl Transferase is supplied as a liquid, ready-to-use, two-reagent kit which contains:

**R1** 5 x 46 mL  
**R2** 5 x 15 mL

Estimated tests per kit: 1,500

Calculation is based on the minimum reagent fill volume per kit.

Reactive Ingredients	Concentration
<b>R1</b> Glycylglycine	191 mmol/L
<b>R2</b> L-gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide, ammonium salt	30.6 mmol/L
Sodium Azide	0.1%

## REAGENT HANDLING AND STORAGE

## Reagent Handling

Remove air bubbles, if present in the reagent cartridge, with a new applicator stick. Alternatively, allow the reagent to sit at the appropriate storage temperature to allow the bubbles to dissipate. To minimize volume depletion, do not use a transfer pipette to remove the bubbles.

**CAUTION:** Reagent bubbles may interfere with proper detection of reagent level in the cartridge, causing insufficient reagent aspiration which could impact results.

## Reagent Storage

Unopened reagents are stable until the expiration date when stored at 2 to 8°C.

Reagent stability is 27 days if the reagent is uncapped and onboard.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

## Precautions for Users

- For in vitro diagnostic use.
- Do not use components beyond the expiration date.
- Do not mix materials from different kit lot numbers.
- This product contains sodium azide; for a specific listing, refer to the REAGENTS section of this package insert. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.

**NOTE:** Refer to Section 8 of the instrument-specific operations manual for proper handling and disposal of reagents containing sodium azide.

- CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.<sup>2</sup> Biosafety Level 2<sup>3</sup> or other appropriate biosafety practices<sup>4,5</sup> should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

## SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

## Suitable Specimens

Serum and plasma are acceptable specimens.

- Serum:** Use serum collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes with or without gel barriers. Ensure complete clot formation has taken place prior to centrifugation. When processing samples, separate serum from blood cells or gel according to the specimen collection tube manufacturer's instructions.

Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may take longer to complete their clotting processes. Fibrin clots may subsequently form in these sera and the clots could cause erroneous test results.

- Plasma:** Use plasma collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes. Acceptable anticoagulants are lithium heparin (with or without gel barrier) and sodium heparin. Ensure centrifugation is adequate to remove platelets. When processing samples, separate plasma from blood cells or gel according to the specimen collection tube manufacturer's instructions.

For total sample volume requirements, refer to the instrument-specific ASSAY PARAMETERS section of this package insert and Section 5 of the instrument-specific operations manual.

## Specimen Storage

## Serum and plasma

Temperature	Maximum Storage	Bibliographic Reference
20 to 25°C	7 days	6
2 to 8°C	7 days	6, 7
-20°C	> 1 year	6

Guder et al.<sup>6</sup> suggest storage of frozen specimens at -20°C for no longer than the time interval cited above. However, limitations of laboratory equipment make it necessary in practice for clinical laboratories to establish a range around -20°C for specimen storage. This temperature range may be established from either the freezer manufacturer's specifications or your laboratory standard operating procedure(s) for specimen storage.

**NOTE:** Stored specimens must be inspected for particulates. If present, mix and centrifuge the specimen to remove particulates prior to testing.

CE ABBOTT LABORATORIES  
 Abbott Park, IL 60064, USA

**EC/REP** ABBOTT  
 Max-Planck-Ring 2  
 65205 Wiesbaden  
 Germany  
 +49-6122-580

Abbott  
 Diagnostics

March 2009  
 ©2008, 2009 Abbott Laboratories

**PROCEDURE****Materials Provided**

**[REF]** 7D65 Gamma-Glutamyl Transferase Reagent Kit

**Materials Required but not Provided**

- Control Material
- Saline (0.85% to 0.90% NaCl) for specimens that require dilution

**Assay Procedure**

For a detailed description of how to run an assay, refer to *Section 5* of the instrument-specific operations manual.

**Specimen Dilution Procedures**

The ARCHITECT cSystems and the AEROSSET System have automatic dilution features; refer to *Section 2* of the instrument-specific operations manual for additional information.

Serum and plasma: Specimens with GGT values exceeding 1,543 U/L (9,256 U/L for Flex Rate Linearity) are flagged and may be diluted using the Automated Dilution Protocol or the Manual Dilution Procedure.

**Automated Dilution Protocol**

If using the Automated Dilution Protocol, the system performs a dilution of the specimen and automatically corrects the enzyme activity value by multiplying the result by the appropriate dilution factor. To set up the automatic dilution feature, refer to *Section 2* of the instrument-specific operations manual for additional information.

**Manual Dilution Procedure**

Manual dilutions should be performed as follows:

- Use saline (0.85% to 0.90% NaCl) to dilute the sample.
- The operator must enter the dilution factor in the patient or control order screen. The system uses this dilution factor to automatically correct the enzyme activity value by multiplying the result by the entered factor.
- If the operator does not enter the dilution factor, the result must be multiplied by the appropriate dilution factor before reporting the result.

**NOTE:** If a diluted sample result is flagged indicating it is less than the linear low limit, do not report the result. Rerun using an appropriate dilution.

For detailed information on ordering dilutions, refer to *Section 5* of the instrument-specific operations manual.

**CALIBRATION**

Calibration is stable for approximately 27 days (648 hours) and is required with each change in reagent lot number. Verify calibration with at least two levels of controls according to the established quality control requirements for your laboratory. If control results fall outside acceptable ranges, recalibration may be necessary.

A calibration factor must be entered.

- ARCHITECT cSystems—**Configure assay parameters** window, **Calibration** view
- AEROSSET System—**Assay Configuration** screen, **Calibration** page

For a detailed description of how to calibrate an assay, refer to *Section 6* of the instrument-specific operations manual.

**QUALITY CONTROL**

The following is the recommendation of Abbott Laboratories for quality control. As appropriate, refer to your laboratory standard operating procedure(s) and/or quality assurance plan for additional quality control requirements and potential corrective actions.

- Two levels of controls (normal and abnormal) are to be run every 24 hours.
- If more frequent control monitoring is required, follow the established quality control procedures for your laboratory.
- If quality control results do not meet the acceptance criteria defined by your laboratory, patient values may be suspect. Follow the established quality control procedures for your laboratory. Recalibration may be necessary.
- Review quality control results and acceptance criteria following a change of reagent lot.

**RESULTS**

Refer to the instrument-specific operations manual for information on results calculations.

- ARCHITECT System Operations Manual—*Appendix C*
- AEROSSET System Operations Manual—*Appendix A*

Representative performance data are given in the EXPECTED VALUES and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections of this package insert. Results obtained in individual laboratories may vary.

**LIMITATIONS OF THE PROCEDURE**

Refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections of this package insert.

**EXPECTED VALUES****Reference Range****Serum/Plasma<sup>a</sup>**

	Range (U/L)
Male	12 to 64
Female	9 to 36

It is recommended that each laboratory determine its own reference range based upon its particular locale and population characteristics.

**SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS****Linearity**

GGT is linear up to 1,543 U/L (1,417 U/L using IFCC factor).

Flex Rate Linearity is 9,256 U/L (8,500 U/L using IFCC factor). To use Flex Rate Linearity, the operator must edit the linear high value to 9,256 on the appropriate screen.

- ARCHITECT cSystems—**Configure assay parameters** screen, **Results** view
- AEROSSET System—**Assay Configuration** screen, **Outline** page

Linearity was verified using Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) protocol NCCLS EP6-P.<sup>9</sup>

**Limit of Detection (LOD)**

The LOD for GGT is 2.5 U/L. The LOD is the mean concentration of an analyte-free sample + 2 SD, where SD = the pooled, within-run standard deviation of the analyte-free sample. A study performed on an ARCHITECT cSystem and the AEROSSET System produced an LOD for GGT of 1.0 U/L.

**Limit of Quantitation (LOQ)**

The LOQ for GGT is 3.3 U/L. The LOQ is the analyte concentration at which the CV = 20%.

**Interfering Substances**

Interference studies were conducted using CLSI protocol NCCLS EP7-P.<sup>10</sup> Interference effects were assessed by Dose Response and Paired Difference methods, at the medical decision level of the analyte.

Interfering Substance	Interferent Concentration	N	Target (U/L)	Observed (% of Target)
Bilirubin	15 mg/dL (257 μmol/L)	4	47.5	92.5
	30 mg/dL (513 μmol/L)	4	47.5	88.1
Hemoglobin	250 mg/dL (2.5 g/L)	4	42.6	91.6
	500 mg/dL (5.0 g/L)	4	42.6	82.6
Intralipid	1,000 mg/dL (10.0 g/L)	4	45.1	99.8
	2,000 mg/dL (20.0 g/L)	4	45.1	103.2

Bilirubin solutions at the above concentrations were prepared by addition of a bilirubin stock to human serum pools. Hemoglobin solutions at the above concentrations were prepared by addition of hemolysate to human serum pools. Intralipid solutions at the above concentrations were prepared by addition of Intralipid to human serum pools.

Interferences from medications or endogenous substances may affect results.<sup>11</sup>

**SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS (Continued)****Precision**

The imprecision of the GGT assay is ≤ 4.8% Total CV. Representative data from studies using CLSI protocol NCCLS EP5-A<sup>12</sup> are summarized below.

Control	Level 1	Level 2
N	80	80
Mean (U/L)	46.2	201.0
Within Run	SD	1.07
	%CV	2.3
Between Run	SD	0.60
	%CV	1.3
Between Day	SD	0.59
	%CV	1.3
Total	SD	1.36
	%CV	2.9

**Method Comparison**

Correlation studies were performed using CLSI protocol NCCLS EP9-A.<sup>13</sup>

Serum results from the GGT assay on the AEROSSET System were compared with those from a commercially available gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide substrate methodology.

Serum results from the GGT assay on an ARCHITECT cSystem were compared with the GGT assay on the AEROSSET System.

	AEROSSET vs. Comparative Device	ARCHITECT vs. AEROSSET
N	80	87
Y - Intercept	-0.680	-0.90
Correlation Coefficient	0.997	1.000
Slope	1.271	1.13
Range (U/L)*	13.8 to 1,240.8	11.8 to 7,582.1

\*AEROSSET Range

**BIBLIOGRAPHY**

- Theodoresen L, Stromme JH. Gamma-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide: the substrate of choice for routine determinations of gamma-glutamyl-transferase activity in serum? *Clin Chim Acta* 1976;72:205.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. *Bloodborne Pathogens*.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Sewell DL, Bove KE, Callihan DR, et al. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition (M29-A3)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- Guder WG, da Fonseca-Wolheim F, Heil W, et al. *The Quality of Diagnostic Samples*. Darmstadt, Germany: GIT Verlag; 2001:30-1.
- US Pharmacopoeial Convention, Inc. General notices. In: *US Pharmacopoeia National Formulary*, 1995 ed (USP 23/NF 18). Rockville, MD: The US Pharmacopoeial Convention, Inc; 1994:11.
- Thomas L. *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 1998:80-6.
- Passy RB, Bee DE, Caffo A, et al. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Analytical Methods; Proposed Guideline (EP6-P)*. Villanova, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
- Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline (EP7-P)*. Villanova, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
- Young DS. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*, 4th ed. Washington, DC: AACC Press; 1995:3-296-3-300.
- Kennedy JW, Carey RN, Coolen RB, et al. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (EP5-A)*. Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.
- Kennedy JW, Carey RN, Coolen RB, et al. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (EP9-A)*. Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995.

**TRADEMARKS**

The ARCHITECT cSystem family of instruments consists of c4000, c8000, and c16000 instruments.

AEROSSET, ARCHITECT, c8000, and c16000 are registered trademarks of Abbott Laboratories.

c4000 and cSystem are trademarks of Abbott Laboratories.

All other trademarks, brands, product names, and trade names are the property of their respective companies.


**ARCHITECT® / AEROSET®**

# TOTAL BILIRUBIN

This package insert contains information to run the Total Bilirubin assay on the ARCHITECT cSystems™ and the AEROSET System.

## NOTE: Changes Highlighted

**NOTE: This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.**

## Customer Support

**United States:** 1-877-4ABBOTT  
**Canada:** 1-800-387-8378 (English speaking customers)  
 1-800-465-2675 (French speaking customers)  
**International:** Call your local Abbott representative

Symbols in Product Labeling			
CAL 1-2	Calibrators 1 and 2	REF	Catalog number/List number
CONC	Concentration	SN	Serial number
EC REP	Authorized Representative in the European Community	i	Consult instructions for use
INGRED	Ingredients	Manufacturer	Manufacturer
IVD	In vitro diagnostic medical device	Temperature limitation	Temperature limitation
LOT	Batch code/Lot number	Use by/Expiration date	Use by/Expiration date
R1	Reagent 1	Do not shake/agitate	Do not shake/agitate
R2	Reagent 2	Protect from light	Protect from light



**TOTAL BILIRUBIN**  
 REF 6L45-20 and 6L45-40  
 30-3972/R4

## NAME

TOTAL BILIRUBIN

## INTENDED USE

The Total Bilirubin assay is used for the quantitative analysis of total bilirubin in human serum or plasma of adults and neonates.

## SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Red blood cells at the end of their circulating lives are broken down in the reticuloendothelial system, mainly the spleen. The resulting heme is converted to bilirubin upon removal of iron. This process accounts for about 80% of the 500 µmol (292 mg) of bilirubin formed daily. Other sources of bilirubin include the breakdown of myoglobin and cytochromes and the catabolism of immature red blood cells in the bone marrow.

Once formed, bilirubin is transported to the liver bound to albumin. This fraction of bilirubin is referred to as indirect or unconjugated bilirubin. In the liver, bilirubin is conjugated to glucuronic acid (mono- and diglucuronides) by the enzyme uridyl diphosphate glucuronyl transferase to form conjugated bilirubin. Conjugated bilirubin or direct bilirubin is excreted via the biliary system into the intestine, where it is metabolized by bacteria to a group of products known collectively as stercobilinogen. Elimination is almost complete and serum levels are normally negligible. Total bilirubin is the sum of the unconjugated and conjugated fractions. Total bilirubin is elevated in hepatitis, cirrhosis, hemolytic disorders, several inherited enzyme deficiencies, and conditions causing hepatic obstruction.

Neonatal bilirubin quantitation is used to monitor diseases causing jaundice in the newborn, chiefly erythroblastosis fetalis (also called hemolytic disease of the newborn or HDN). HDN is caused by maternal alloimmunization to RhD, antibodies involving additional blood groups, and ABO incompatibility.<sup>1</sup>

The average full-term newborn infant has a peak serum bilirubin concentration of 5 to 6 mg/dL (86 to 103 µmol/L). Physiologic jaundice is seen at serum bilirubin concentrations from 7 to 17 mg/dL (120 to 291 µmol/L). Serum bilirubin concentrations greater than 17 mg/dL may be pathologic. The primary concern is the potential for bilirubin encephalopathy or kernicterus. The term "kernicterus" was introduced in the early 1900s to refer to the yellow staining of the basal ganglia observed in infants who died with severe jaundice.<sup>2</sup>

Additional causes of neonatal jaundice are hematoma/hemorrhage, hypothyroidism, Crigler-Najjar syndrome, obstructive jaundice, galactosemia, sepsis, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, rubella, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) deficiency, pyruvate kinase deficiency, and spherocytosis.<sup>1,2</sup>

## PRINCIPLES OF PROCEDURE

Traditional methods of measuring bilirubin are based on the reaction of bilirubin with a diazo reagent to form the colored compound azobilirubin. The diazo reaction can be accelerated by the addition of various chemicals. For example, Malloy-Evelyn<sup>3</sup> used methanol, Jendrassik-Grof<sup>4</sup> used caffeine, and Walters-Gerarde<sup>5</sup> used dimethyl sulfoxide (DMSO). Modifications of these methods included the addition of surfactants as solubilizing agents.<sup>6</sup>

Total (conjugated and unconjugated) bilirubin couples with a diazo reagent in the presence of a surfactant to form azobilirubin. The diazo reaction is accelerated by the addition of surfactant as a solubilizing agent. The increase in absorbance at 548 nm due to azobilirubin is directly proportional to the total bilirubin concentration.

**Methodology:** Diazonium Salt

## REAGENTS

### Reagent Kit

REF 6L45 Total Bilirubin is supplied as a liquid, ready-to-use, two-reagent kit which contains:

REF 6L45-20

R1 10 x 53 mL

R2 10 x 17 mL

Estimated tests per kit: 2,750\*

REF 6L45-40

R1 8 x 93 mL

R2 8 x 28 mL

Estimated tests per kit: 3,840\*

\* Calculations are based on the minimum reagent fill volume per kit.

## REAGENTS (Continued)

### Reagent Kit (Continued)

Reactive Ingredients	Concentration
R1 Surfactants	4.51%
HCl	8.204 g/L
R2 2, 4-dichloroaniline	0.81 g/L
HCl	5.563 g/L
Sodium Nitrite	0.345 g/L
Surfactant	2.00%

## REAGENT HANDLING AND STORAGE

### Reagent Handling

**NOTE:** Do not invert reagent cartridges prior to use. Reagents are susceptible to the formation of foam and bubbles.

Remove air bubbles, if present in the reagent cartridge, with a new applicator stick. Alternatively, allow the reagent to sit at the appropriate storage temperature to allow the bubbles or foam to dissipate. To minimize volume depletion, do not use a transfer pipette to remove the bubbles.

**CAUTION:** Reagent bubbles may interfere with proper detection of reagent level in the cartridge, causing insufficient reagent aspiration which could impact results.

### Reagent Storage

Unopened reagents are stable until the expiration date when stored at 2 to 8°C and protected from light. Store Total Bilirubin reagents in the box.

Reagent stability is 21 days if the reagent is uncapped and onboard.

### Indications of Deterioration

Deterioration should be suspected if there are visible signs of leakage, extreme turbidity, microbial growth, or if quality control results are outside of the acceptable range defined by your laboratory.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

### Precautions for Users

- For in vitro diagnostic use.
- Do not use components beyond the expiration date.
- Do not mix materials from different kit lot numbers.
- R1 and R2 contain hydrochloric acid and are classified per applicable European Community (EC) Directives as: Corrosive (C). The following are the appropriate Risk (R) and Safety (S) phrases:



- R34 Causes burns.  
 S26 In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.  
 S35 This material and its container must be disposed of in a safe way.  
 S36/37/39 Wear suitable protective clothing, gloves and eye/face protection.  
 S45 In case of accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label where possible).

- CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.<sup>7</sup> Biosafety Level 2<sup>8</sup> or other appropriate biosafety practices<sup>9,10</sup> should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

**SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING****Suitable Specimens**

Serum and plasma are acceptable specimens.

- **Serum:** Use serum collected by standard venipuncture or capillary collection techniques into glass or plastic tubes with or without gel barriers. Ensure complete clot formation has taken place prior to centrifugation. Separate serum from red blood cells or gel as soon after collection as possible.

Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may take longer to complete their clotting processes. Fibrin clots may subsequently form in these sera and the clots could cause erroneous test results.

- **Plasma:** Use plasma collected by standard venipuncture or capillary collection techniques into glass or plastic tubes. Acceptable anticoagulants are lithium heparin (with or without gel barrier), sodium heparin, and EDTA. The use of tubes containing sodium fluoride/potassium oxalate is not recommended due to the potential for hemolysis with this anticoagulant. Ensure centrifugation is adequate to remove platelets. Separate plasma from red blood cells or gel as soon after collection as possible.

Refer to the specimen collection tube manufacturer's instructions for processing and handling requirements.

For total sample volume requirements, refer to the instrument-specific ASSAY PARAMETERS section of this package insert and Section 5 of the instrument-specific operations manual.

**Specimen Storage**

**Serum and plasma:** Specimens should be protected from bright light as bilirubin is photolabile.<sup>11</sup> Bilirubin is stable in serum and plasma as follows:

Temperature	Maximum Storage	Bibliographic Reference
20 to 25°C	1 day	12
2 to 8°C	7 days	12, 13
-20°C	6 months	14
-80°C	6 months	14

Limitations of laboratory equipment make it necessary in practice for clinical laboratories to establish a range around -20°C and/or -80°C for specimen storage. The temperature ranges may be established from either the freezer manufacturer's specifications or your laboratory standard operating procedure(s) for specimen storage.

**NOTE:** Stored specimens must be inspected for particulates. If present, mix and centrifuge the specimen to remove particulates prior to testing.

**PROCEDURE****Materials Provided**

**REF** 6L45-20 or 6L45-40 Total Bilirubin Reagent Kit

**Materials Required but not Provided**

- **REF** 1E66 Bilirubin Calibrator, **CAL12** 3 x 5 mL
- Control Material
- Saline (0.85% to 0.90% NaCl) for specimens that require dilution

**Assay Procedure**

For a detailed description of how to run an assay, refer to Section 5 of the instrument-specific operations manual.

**Specimen Dilution Procedures**

The ARCHITECT cSystems and AEROSSET System have automatic dilution features; refer to Section 2 of the instrument-specific operations manual for additional information.

**Serum and plasma:** Specimens with total bilirubin values exceeding 25.0 mg/dL (427.5 µmol/L) are flagged and may be diluted using the Automated Dilution Protocol or the Manual Dilution Procedure.

**PROCEDURE (Continued)****Specimen Dilution Procedures (Continued)****Automated Dilution Protocol**

If using the Automated Dilution Protocol, the system performs a 1:5 or a 1:10 dilution of the specimen and automatically corrects the concentration by multiplying the result by the appropriate dilution factor.

**Manual Dilution Procedure**

Manual dilutions should be performed as follows:

- Use saline (0.85% to 0.90% NaCl) to dilute the sample.
- The operator must enter the dilution factor in the patient or control order screen. The system uses this dilution factor to automatically correct the concentration by multiplying the result by the entered factor.
- If the operator does not enter the dilution factor, the result must be multiplied by the appropriate dilution factor before reporting the result.

**NOTE:** If a diluted sample result is flagged indicating it is less than the linear low limit, do not report the result. Rerun using an appropriate dilution.

For detailed information on ordering dilutions, refer to Section 5 of the instrument-specific operations manual.

**CALIBRATION**

Calibration is stable for approximately 14 days (336 hours) and is required with each change in reagent lot number. Verify calibration with at least two levels of controls according to the established quality control requirements for your laboratory. If control results fall outside acceptable ranges, recalibration may be necessary.

For a detailed description of how to calibrate an assay, refer to Section 6 of the instrument-specific operations manual.

For information on calibrator standardization, refer to the Bilirubin Calibrator package insert.

**QUALITY CONTROL**

The following is the recommendation of Abbott Laboratories for quality control. As appropriate, refer to your laboratory standard operating procedure(s) and/or quality assurance plan for additional quality control requirements and potential corrective actions.

- Two levels of controls (normal and abnormal) are to be run every 24 hours.
- If more frequent control monitoring is required, follow the established quality control procedures for your laboratory.
- If quality control results do not meet acceptance criteria defined by your laboratory, patient values may be suspect. Follow the established quality control procedures for your laboratory. Recalibration may be necessary.
- Review quality control results and acceptance criteria following a change of reagent or calibrator lot.

**RESULTS**

Refer to the instrument-specific operations manual for information on results calculations.

- **ARCHITECT System Operations Manual—Appendix C**
- **AEROSSET System Operations Manual—Appendix A**

Representative performance data are given in the EXPECTED VALUES and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections. Results obtained in individual laboratories may vary.

**LIMITATIONS OF THE PROCEDURE**

Refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING and SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS sections of this package insert.

**For the AEROSSET System ONLY**

**REF** 6L45 Total Bilirubin must be configured on a separate line from the following reagents:

- **REF** 6L35 MULTIGENT® Amikacin
- **REF** 6L31 MULTIGENT Quinidine
- **REF** 6E44 MULTIGENT Vancomycin

**EXPECTED VALUES****Reference Range**

	Range (mg/dL)	Range (µmol/L)
Adult (serum and plasma) <sup>15</sup>	0.2 to 1.2	3.4 to 20.5

A study was conducted with a similar methodology (Total Bilirubin **REF** 8G62-20) using 135 serum samples from volunteers ranging in age from 25 to 66 years. Data were analyzed as described in Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) protocol NCCLS C28-A.<sup>16</sup> From this study, 95% of all results were within 0.2 to 1.2 mg/dL with results ranging from 0.2 to 1.8 mg/dL.

A confirmation study was conducted with **REF** 6L45 Total Bilirubin using 25 serum and plasma samples from adult volunteers. Data were analyzed as described in CLSI protocol NCCLS C28-A2.<sup>17</sup> From this study, all results were within the range of 0.2 to 0.9 mg/dL, confirming the adult reference interval of 0.2 to 1.2 mg/dL.

	Range (mg/dL)	Range (µmol/L)
Premature (serum) <sup>18</sup>		
< 24 hours	< 8.0	< 136.8
< 48 hours	< 12.0	< 205.2
3 to 5 days	< 15.0	< 256.5
7 days	< 15.0	< 256.5
Full-term Newborn (serum) <sup>18</sup>		
< 24 hours	< 6.0	< 102.6
< 48 hours	< 10.0	< 171.0
3 to 5 days	< 12.0	< 205.2
7 days	< 10.0	< 171.0

For additional information on neonatal bilirubin values, refer to the American Academy of Pediatrics recommendation in Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation.<sup>19</sup>

To convert results from mg/dL to µmol/L, multiply mg/dL by 17.1.

It is recommended that each laboratory determine its own reference range based upon its particular locale and population characteristics.

**SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS****Linearity**

Linearity for Total Bilirubin is 0.1 to 25.0 mg/dL (1.71 to 427.5 µmol/L). Linearity was verified using a modified CLSI protocol NCCLS EP6-A.<sup>20</sup>

**Limit of Detection (LOD)**

The LOD for Total Bilirubin is 0.05 mg/dL (0.86 µmol/L). LOD is the lowest amount of analyte in a sample that can be detected with 95% probability.

**Limit of Quantitation (LOQ)**

The LOQ for Total Bilirubin is  $\leq 0.1$  mg/dL ( $\leq 1.71$  µmol/L). The LOQ is the analyte concentration at which the CV = 20%.

**Interfering Substances<sup>21</sup>**

Potential interference in the Total Bilirubin assay from 1,000 mg/dL hemoglobin, 500 mg/dL Intralipid, or 0.125 mmol/L Indican (indoxyl sulfate) is  $\leq 10\%$  or  $\pm 0.3$  mg/dL, whichever is greater.

Interference effects were assessed by Dose Response method, at the medical decision levels of the analyte.

Interfering Substance	Interferer Concentration	N	Target (mg/dL)	Observed* (mg/dL)	(%)
Hemoglobin	1,000 mg/dL (10 g/L)	7	1.1	0.9	86
	2,000 mg/dL (20 g/L)	7	1.1	0.9	80
	1,000 mg/dL (10 g/L)	7	16.4	15.7	96
	2,000 mg/dL (20 g/L)	7	16.4	15.5	95
	1,000 mg/dL (10 g/L)	7	1.0	1.2	115
	2,000 mg/dL (20 g/L)	7	1.0	1.4	136
Intralipid	1,000 mg/dL (10 g/L)	7	16.6	16.6	100
	2,000 mg/dL (20 g/L)	7	16.6	16.8	101

\* Percentages have been rounded to whole numbers.

**SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS****(Continued)****Interfering Substances<sup>21</sup> (Continued)**

Hemoglobin solutions at the above concentrations were prepared by addition of hemolytate to solutions of human serum albumin. Intralipid solutions at the above concentrations were prepared by addition of Intralipid to solutions of human serum albumin.

Taki et al. reported indoxyl sulfate concentrations up to 8.62 mg/dL (0.40 mmol/L), with an average of 3.52 mg/dL (0.17 mmol/L), in 224 hemodialysis (HD) patients.<sup>22</sup> Indoxyl sulfate falsely increases bilirubin results when assayed by this methodology; however, the use of an earlier read time has been shown to reduce indican interference.<sup>23</sup> Testing at Abbott Laboratories (Main Read Time 20-22) demonstrated that addition of 0.18 mmol/L 3-indoxyl sulfate potassium salt, at a targeted total bilirubin of 1.2 mg/dL, increased the total bilirubin concentration by 0.3 mg/dL.

**Precision**

The imprecision of the Total Bilirubin assay is  $\leq 5\%$  Total CV.

Representative data from studies using CLSI protocol NCCLS EP5-A2<sup>24</sup> are summarized below.

Control	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
N	80	80	80	80
Mean (mg/dL)	0.81	4.07	6.03	16.09
Within Run	SD	0.01	0.02	0.03
	%CV	1.0	0.5	0.6
Between Run	SD	0.01	0.04	0.04
	%CV	0.7	0.9	0.6
Between Day	SD	0.01	0.08	0.10
	%CV	1.2	1.9	1.6
Total	SD	0.01	0.09	0.11
	%CV	1.7	2.1	1.8

**Method Comparison**

Correlation studies were performed using CLSI protocol NCCLS EP9-A2.<sup>25</sup>

Results from the Total Bilirubin assay on an ARCHITECT cSystem and the AEROSSET System were compared with those from a commercially available liquid 2,5-dichloro-phenylazonium tetrafluoroborate methodology.

Results from the Total Bilirubin assay on an ARCHITECT cSystem were compared with those from the Total Bilirubin assay on the AEROSSET System.

Adult	ARCHITECT vs. Comparative Method	AEROSSET vs. Comparative Method	ARCHITECT vs. AEROSSET
N	137	137	137
Y - Intercept	0.20	0.22	-0.02
Correlation Coefficient	0.999	0.999	1.000
Slope	0.95	0.96	0.99
Range (mg/dL)	0.2 to 24.4	0.2 to 24.4	0.3 to 22.8
Neonatal			
Serum*	ARCHITECT vs. Comparative Method	AEROSSET vs. Comparative Method	ARCHITECT vs. AEROSSET
N	52	52	52
Y - Intercept	0.06	0.22	-0.13
Correlation Coefficient	0.992	0.993	0.996
Slope	0.98	0.96	1.02
Range (mg/dL)	4.7 to 15.9	4.7 to 15.9	4.8 to 15.8

\* Neonatal serum samples were from patients  $\leq 5$  days old.

**Annexe VI : Définition de la CIM-10**

La CIM-10 correspond à la 10e révision de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Cette classification médicale sert à coder, entre autres, les différentes maladies, symptômes et causes définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Cette liste représente pas moins de 14 400 codes, et 16 000 si l'on intègre les sous-classifications facultatives. La liste de codes CIM-10 a pour rôle principal d'encadrer et de faciliter l'action de diagnostic.

Chapitre	Codes	Titre
I	A00-B99	Certaines maladies infectieuses et parasitaires
II	C00-D48	Tumeurs
III	D50-D89	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire
IV	E00-E90	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
V	F00-F99	Troubles mentaux et du comportement
VI	G00-G99	Maladies du système nerveux
VII	H00-H59	Maladies de l'œil et de ses annexes
VIII	H60-H95	Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde
IX	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire
X	J00-J99	Maladies de l'appareil respiratoire
XI	K00-K93	Maladies de l'appareil digestif
XII	L00-L99	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
XIII	M00-M99	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif
XIV	N00-N99	Maladies de l'appareil génito-urinaire
XV	O00-O99	Grossesse, accouchement et puerpéralité
XVI	P00-P96	Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
XVII	Q00-	Malformations congénitales et anomalies chromosomiques

	Q99	
XVIII	R00- R99	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs
XIX	S00-T98	Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes
XX	V01- Y98	Causes externes de morbidité et de mortalité
XXI	Z00-Z99	Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé
XXII	U00- U99	Codes d'utilisation particulière

**Annexe VII : Evolution des paramètres biologiques dans le cas d'hépatotoxicité**

Evolution des taux d'ASAT en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P value
ASAT1a	2	30,00	17,40	<i>p</i> = 0.11, DNS
ASAT2a	2	59,00	39 ,30	
ASAT3a	2	80,50	53,12	
ASAT4a	2	114,00	66,23	

Evolution des taux d'ASAT en phase d'entretien chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P75	P25	P value
ASAT1e	4	88 ,67	67,35	129,25	18,00	<i>P</i> = 0.04, DNS
ASAT2e	4	44,67	24,83	59,00	17,75	
ASAT3e	4	34,00	21,52	50,25	13,25	

Evolution des taux d'ALAT en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P value
ALAT1a	2	43,50	26,54	<i>p</i> < 0.14, DNS
ALAT2a	2	76,50	51,95	
ALAT3a	2	169,50	131,45	
ALAT4a	2	202,00	117,18	

Evolution des taux d'ALAT en phase d'entretien chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P75	P25	P value
ALAT1e	4	142,50	153,71	277,75	6,25	<i>p</i> < 0.014, DS
ALAT2e	4	65,00	71,64	140,75	10,25	
ALAT3e	4	41,00	38,84	76,25	6,25	

Evolution des taux des PAL en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P value
PAL1a	2	126,50	91,49	<b>P= 0.11, DNS</b>
PAL2a	2	110,50	80,68	
PAL3a	2	114,50	81,55	
PAL4a	2	105,00	75,93	

Evolution des taux des PAL en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P75	P25	P value
PAL1e	4	160,50	102,28	266,25	72,25	<b>P= 0.008, DS</b>
PAL2e	4	226,50	242,67	479,50	63,00	
PAL3e	4	176,75	157,63	343,00	58,75	

Evolution des taux des GGT en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018

Paramètres	N	m	$\sigma$	P value
GGT1a	2	91,50	61,89	<b>P= 0.12, DNS</b>
GGT2a	2	125,50	85,89	
GGT3a	2	145,50	92,18	
GGT4a	2	144,00	90,89	

Evolution des taux des GGT en phase d'entretien chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P75	P25	P value
GGT1e	4	129,00	27,38	154,25	103,25	<b>p&lt; 0.026, DS</b>
GGT2e	4	135,25	35,64	172,00	112,25	
GGT3e	4	100,50	24,17	124,00	80,00	

Evolution des taux de Bilirubine totale en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga - Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P value
BILIT1a	2	5,00	2,99	<b>P= 0.39, DNS</b>
BILIT2a	2	8,00	5,23	
BILIT3a	2	10,50	6,18	
BILIT4a	2	8,50	5,31	

Evolution des taux de Bilirubine totale en phase d'entretien chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P75	P25	P value
<b>BILIT1e</b>	4	6,00	1,41	7,00	<b>4,50</b>	<b><i>p</i> &lt; 0.01, DS</b>
<b>BILIT2e</b>	4	5,75	0,95	6,75	4,50	
<b>BILIT3e</b>	4	5,75	0,95	6,75	5,00	

Evolution des taux de Bilirubine directe en phase d'attaque chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P value
<b>BILID1a</b>	2	2,00	1,15	<b><i>P</i> = 0.61, DNS</b>
<b>BILID2a</b>	2	4,00	2,83	
<b>BILID3a</b>	2	4,00	2,45	
<b>BILID4a</b>	2	3,00	1,91	

Evolution des taux de Bilirubine directe en phase d'entretien chez les patients atteints d'hépatotoxicité - SCTMR M'douha et Azazga- Déc – Avr 2018.

Paramètres	N	m	$\sigma$	P75	P25	P value
<b>BILI De</b>	4	3,25	0,95	4,00	4,50	<b><i>P</i> = 0.033, DS</b>
<b>BILI D2e</b>	4	3,50	1,29	4,75	5,00	
<b>BILI D3e</b>	4	3,75	1,70	5,50	5,00	

## Résumé

La tuberculose représente un problème de santé publique à travers le monde. Elle continue sous toutes ses formes à sévir dans les pays en voie de développement. C'est une maladie infectieuse devenue actuellement curable. Son traitement est long et associe plusieurs médicaments. L'hépatotoxicité représente l'effet indésirable prééminent. Tous les antituberculeux peuvent entraîner une atteinte hépatique. La présente étude se propose d'établir le risque potentiel d'hépatotoxicité chez 48 patients sous traitement antituberculeux suivis au niveau des 2 SCTMR d'Azazga et de Medouha. Sur l'ensemble de la population étudiée (n=48), 4 ont développé une hépatotoxicité ce qui correspond à un taux de 8.33 %.

Plusieurs facteurs prédisposent à la toxicité hépatique des antituberculeux notamment le sexe, l'âge, l'IMC, la forme clinique de tuberculose, la consommation d'alcool, la prise concomitante de paracétamol.

**Mots clés :** Tuberculose, antituberculeux, hépatotoxicité, bilan hépatique, facteurs de risque.



## Abstract

Tuberculosis is a public health problem worldwide. It continues in all its forms to operate in developing countries. It is an infectious disease that is now curable. Its treatment is long and combines several drugs. Hepatotoxicity is the pre-eminent adverse effect. All anti-tuberculosis drugs can cause liver damage. The present study aims to establish the potential risk of hepatotoxicity in 48 patients under anti-tuberculosis treatment followed at the level of Azazga and Medouha's 2 SCTMRs. Of the total population studied (n=48), 4 had developed hepatotoxicity, which corresponds to a rate of 8.33%.

Several factors predispose to hepatic toxicity of antituberculosis drugs including sex, age, BMI, clinical form of tuberculosis, alcohol consumption, concomitant use of paracetamol.

**Keywords:** Tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, hepatotoxicity, liver function, risk factors.