

**Intérêt de la ponction-biopsie hépatique précoce dans le diagnostic des hépatites médicamenteuses : exemple d'une stéatose microvésiculaire à l'aténolol.**

André-Jean REMY(1), Frédéric VEZILIER(1), Paul COZETTE(2), Faiza KHEMISSA(1), Aziz AKOUZ(3), Bernard HERAN (1).

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, (2) Service de Néphrologie, (3) Service des Urgences  
Centre Hospitalier de Perpignan, 20 avenue du Languedoc, 66046 Perpignan cedex

La stéatose microvésiculaire est une lésion hépatique rare dont l'origine médicamenteuse est l'étiologie la plus fréquente en France (tableau 1). A l'inverse, peu de médicaments en sont responsables (tableau 2). L'aténolol, un bêtabloquant très utilisé, a été incriminé dans la survenue d'hépatites aiguës cytolytiques où seul une stéatose macrovacuolaire a été décrite. La ponction-biopsie hépatique (PBH) n'est réalisée que rarement dans les hépatites médicamenteuses, le diagnostic étant le plus souvent présomptif. Nous rapportons un cas de stéatose microvésiculaire imputable à l'aténolol, associée à une stéatose macrovésiculaire sur dyslipidémie, où la PBH a permis d'affirmer le diagnostic et de guider la conduite clinique.

Un homme de 29 ans était hospitalisé le 29 juillet 1998 pour ponction-biopsie rénale pour protéinurie. L'histologie rénale était en faveur d'une glomérulonéphrite à Ig A. Il était traité depuis 7 ans par aténolol (Ténormine\*, 100 mg/j) pour hypertension artérielle essentielle. Aucun autre médicament n'avait été pris antérieurement. Il n'avait pas d'antécédents d'alcoolisme ou de transfusion. L'activité sérique des transaminases ALAT et ASAT était à 2 et 1,5 fois la limite supérieure de la normale (N). L'activité sérique de la gamma-glutamyl-transpeptidase était à 1,5 N. Les phosphatases alcalines et la bilirubinémie étaient normales. La numération formule sanguine était normale, sans hyperéosinophilie, ni augmentation du VGM. Le taux de prothrombine était de 100%, l'albuminémie à 43 g/l et la glycémie à 5,2 mmol/l. L'aténolol est interrompu le 19 novembre 1998 et remplacé par le trandolapril (Odrik\*). L'antigène HBs était négatif; les anticorps anti-HBs et anti-HBc positifs. Les IgM anti-VHA, et les anticorps anti-VHC étaient négatifs, de même que les anticorps anti-muscle lisse, anti-mitochondries, anti-microsomes et anti-nucléaires. Les dosages sériques de la ferritinémie, de la caeruloplasmine et de l'alpha1-antitrypsine étaient normaux. La triglycéridémie était à 0,97 g/l et la cholestérolémie à 2,82 g/l. L'échographie abdominale était normale. Une biopsie hépatique était réalisée par voie transpariétale le 6 janvier 1999 car le trandolapril était mal supporté et inefficace à contrôler la tension artérielle. Le patient souhaitait reprendre la ténormine. L'examen histopathologique du foie montrait une stéatose massive mixte, microvésiculaire à 40% et macrovésiculaire à 60%, panlobulaire et non systématisée. Il s'y associait des microgranulomes intralobulaires et de petits foyers de nécrose hépatocytaire focalisée, sans lésion de cholestase; il n'y avait pas de fibrose. Les transaminases étaient quasi-normalisées en janvier 1999 et réaugmentaient secondairement en mars 1999 parallèlement à une hypertriglycéridémie à 1,94 et une hypercholestérolémie à 3,86. Le diagnostic retenu est celui d'une hépatopathie mixte associant stéatose macrovésiculaire liée à la dyslipidémie mixte et une stéatose microvésiculaire qui pouvait être attribuée à l'aténolol selon les critères d'imputabilité habituels : a/ l'absence d'autre cause d'hépatopathie aiguë, virale, toxique, médicamenteuse ou auto-immune ; b/ la survenue dans un délai compatible par rapport à la prise initiale de l'aténolol ; c/ la disparition des symptômes et la normalisation transitoire des tests hépatiques après l'arrêt du traitement ; d/ l'histologie en faveur d'une hépatite médicamenteuse et permettant d'éliminer une cause biliaire. Cette observation élargit le spectre des atteintes hépatiques liées à l'aténolol et ajoute un nouveau médicament à la liste des molécules susceptibles d'entraîner une stéatose microvésiculaire. En conclusion, l'aténolol peut déterminer une stéatose microvésiculaire. La PBH a permis de faire le diagnostic par la mise en évidence d'une lésion très spécifique à l'atteinte iatrogène hépatique associée à une stéatose macrovacuolaire par dyslipidémie.

**Tableau 1 : Etiologies des stéatoses microvésiculaires**

stéatose aiguë gravidique  
syndrome de Reye  
maladie des vomissements de la Jamaïque  
multiples piqûres de Vespa orientalis  
ingestion d'huile de margousier azadirachta  
dégénérescence spumeuse alcoolique  
anomalies génétiques du cycle de l'urée  
anomalies génétiques du métabolisme des acides gras  
maladie de Wolman  
maladie de Caroli-Schiff (cholestérolose hépatique)  
hépatite fulminante D  
hépatites médicamenteuses

**Tableau 2 : Médicaments responsables de stéatose microvésiculaire :**

acide valproïque  
acide acétylsalicylique  
amineptine  
riluzole  
perhexilline  
pirprofène  
tétracyclines  
ticlopidine