

Hépatite aiguë cholestatique à l'amoxicilline-acide clavulanique ; à propos d'un cas au Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya au Burkina Faso et revue de la littérature

ZOUNGRANA S. L.¹, OUATTARA Z. D.¹, COULIBALY A.², HEMA/SOUDRE S. M.-O. B.³, SOMDA K. S.², GUINGANE N. A.², SOMBIE A. R.², BOUGOUMA A.²

Résumé

L'hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique (en anglais : *drug-induced liver injury* ou DILI) est un problème majeur de l'hépatologie moderne. Elle reste cependant sous-diagnostiquée et relativement rare. Les antibiotiques sont les substances les plus fréquemment impliquées. Nous rapportons un cas d'hépatite aiguë à l'amoxicilline-acide clavulanique en milieu hospitalier à Ouahigouya (Burkina Faso). Une femme de 39 ans, agent de crédit dans une institution de microfinance, était hospitalisée en août 2016 pour un syndrome de cholestase clinique après prise d'amoxicilline-acide clavulanique en péri opératoire d'un kyste dermoïde de l'ovaire. Nous avons retrouvé dans les antécédents une hépatite aiguë documentée à une plante médicinale *vernonia colorata* en 2014 et un ictère non documenté après prise d'amoxicilline en 2013. Il n'y avait pas de notion de consommation d'alcool. L'examen clinique mettait en évidence un ictère flamboyant, la biologie révélait des syndromes de cholestase, de cytolyse et d'insuffisance hépato-cellulaire. Les marqueurs des hépatites virales A, B, et C ainsi que ceux d'auto-immunité étaient négatifs. L'échographie hépatobiliaire et des autres organes abdominaux était normale. Sur le plan thérapeutique, et devant la cholestase la patiente a reçu de l'acide ursodésoxycholique (Delursan[®]) 250 mg à la posologie d'un (01) comprimé 3 fois par jour. L'évolution était favorable au bout de 3 mois avec une normalisation des paramètres cliniques et biologiques. Nous rapportons une observation documentée d'hépatite cholestatique liée à la prise d'amoxicilline-acide clavulanique, d'évolution favorable en l'absence de réexposition au médicament au bout de 3 mois.

Mots-clés : Hépatite aiguë, amoxicilline, acide clavulanique, Cholestase, Ouahigouya, Burkina Faso.

¹ Service d'Hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya, BP 36, Ouahigouya.

² Service d'Hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, 03 BP 7022 Ouagadougou 03.

³ Service d'Hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire Blaise Compaoré, 11 BP 104 CMS Ouagadougou 01.

* Auteur correspondant : zoungleonice@yahoo.fr

Acute cholestatic hepatitis linked to amoxicillin-clavulanic acid ; about a case report at the Regional University Hospital of Ouahigouya in Burkina Faso and review of the literature

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) is a major problem in modern hepatology. However, it remains underdiagnosed and relatively rare. Antibiotics are the most frequently involved substances. We report a case of acute hepatitis with amoxicillin-clavulanic acid in hospital at Ouahigouya (Burkina Faso). A 39-year-old female working in a microfinance institution was hospitalized in August 2016 for a clinical cholestasis syndrome after taking amoxicillin-clavulanic acid perioperatively from a dermoid ovarian cyst. In the antecedents chapter: acute hepatitis documented to a medicinal plant, *vernonia colorata* in 2014, undocumented jaundice after taking amoxicillin in 2013, no concept of alcohol consumption. The clinical examination showed generalized jaundice, the biology revealed a syndrome of cholestasis, cytolysis and hepatocellular insufficiency. Markers of viral hepatitis A, B, and C as well as those of autoimmunity were negative. Hepatobiliary ultrasonography and other abdominal organs were normal. Therapeutically, and in front of cholestasis the patient received ursodeoxycholic acid (Delursan[®]) 250 mg at the dosage of one (01) tablet 3 times daily. The evolution was favorable after 3 months with a normalization of clinical and biological parameters. We report a documented case of cholestatic liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid, with a favorable evolution without re-exposure to the drug after 3 months.

Keywords: Acute hepatitis, amoxicillin, clavulanic acid, cholestasis, Ouahigouya, Burkina Faso.

Introduction

L'hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique (en anglais : *drug-induced liver injury* ou DILI) est un problème majeur de l'hépatologie moderne. Elle reste cependant relativement rare et sous-diagnostiquée. En effet, son incidence atteint environ 1 cas /100 000 prescriptions. Les antibiotiques sont les substances les plus fréquemment impliquées. Nous rapportons un cas d'hépatite aiguë à l'amoxicilline –acide clavulanique en milieu hospitalier à Ouahigouya (Burkina Faso).

Notre observation

Une femme de 39 ans agent de crédit dans une institution de microfinance , était hospitalisée dans notre service en août 2016 pour un syndrome de cholestase clinique d'apparition progressive depuis 1 mois (juillet), fait d'un ictère cutanéomuqueux, associé à un prurit féroce, des urines foncées et des selles décolorées. La patiente était très asthénique. Elle avait reçu 3 mois auparavant (avril 2016) en pré et post opératoire d'un kyste dermoïde de l'ovaire, 2 g d'amoxicilline-acide clavulanique par voie parentérale puis en per os pendant une dizaine de jours à domicile. Il n'avait pas été retrouvé une notion de consommation d'alcool ou d'autres médicaments hépato-toxiques dans les jours et semaines ayant précédé l'apparition de l'ictère.

Nous avons retrouvé dans les antécédents une hépatite aiguë documentée à une plante médicinalement *vernonia colorata* en 2014 et un ictère non documenté après prise d'amoxicilline en 2013. Il n'y avait pas de notion de consommation d'alcool.

L'examen clinique à l'admission révélait un ictère flamboyant, un foie et une rate de tailles normales, et l'absence d'encéphalopathie hépatique sans autre anomalie.

Le bilan biologique mettait en évidence une cytolyse avec des ASAT à 261,3 UI/l et des ALAT à 369,4 UI/l, une cholestase avec une bilirubine totale à 498,2 $\mu\text{mol/l}$ dont 318,53 $\mu\text{mol/l}$ de bilirubine directe. Les phosphatases alcalines étaient à 380 UI/l (1,5N), le taux de prothrombine à 60,1 %.

Les recherches de l'antigène HBs, de l'anticorps anti-HBc, de l'IgM anti-VHA, de l'anticorps anti-VHC et d'ARN du virus de l'hépatite C par PCR étaient négatives. Les sérologies VIH 1 et 2 étaient négatives. Les recherches d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-muscles lisses et d'anticorps anti-LKM1 étaient négatives.

L'échographie hépato-biliaire et des autres organes intra abdominaux était normale.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a reçu de l'acide ursodésoxycholique (Delursan[®]) 250 mg à la posologie d'un (01) comprimé 3 fois par jour.

Sur le plan évolutif, on notait une régression complète des signes cliniques et biologiques au bout de 3 mois. La cholestase avait connu une évolution favorable sous acide ursodésoxycholique.

L'évolution était marquée par une régression de l'ictère au bout d'un mois, du prurit et de l'asthénie au bout de 2 mois et une normalisation complète de ces symptômes au bout de 3 mois. Sur le plan biologique, Le taux de prothrombine s'était normalisé à 114 % au bout d'un mois, les transaminases et les marqueurs de cholestases au bout de 3 mois. L'utilisation d'amoxicilline, et d'amoxicilline-acide clavulanique ainsi que de toutes les bêtalactamines a été contre indiquée par précaution chez cette patiente.

Discussion

Le diagnostic d'hépatopathie médicamenteuse est difficile, car la relation entre l'exposition au médicament et l'atteinte hépatique n'est pas toujours évidente. Cependant, il existe plusieurs scores permettant d'imputer la toxicité à un médicament avec des critères objectifs dont le score RUCAM (1,2).

Dans cette observation, le diagnostic de DILI est hautement probable pour l'amoxicilline –acide clavulanique avec un score d'imputabilité de RUCAM (Roussel-Uclaf causality assessment method) coté à 6 :

- Délai d'apparition de l'ictère : 90 jours, compatible avec une DILI = 1 point ;
- Décours clinique (après retrait du traitement) : suggestif d'une DILI = 2 points ;
- Facteurs de risque (alcool ou âge sup 55 ans) : aucun = 0 point ;
- Diagnostic alternatif d'origine non médicamenteuse : diagnostic alternatif exclu (pas d'hépatite A, B ou C ; pas de rapport ASAT/ALAT sup ou égal à 2 ; pas de lithiases ou de maladie des voies biliaires à l'ultrason ; pas d'hypotension récente) = 2 points ;
- Hépatotoxité du médicament : médicament potentiellement hépatotoxique = 1 point ;
- Réponse à la re exposition médicamenteuse : le patient n'a pas été réexposé au médicament = 0 point.

Sur le plan épidémiologique, l'incidence de la DILI reste largement sous-estimée et le diagnostic n'est pas aisé, à cause de la variabilité des manifestations cliniques et paracliniques.

L'hépatotoxicité médicamenteuse, toutes substances confondues (médicaments, phytothérapies), oscille entre 1 cas/10 000 et 1 cas/100 000 personnes exposées.

Une grande étude prospective française sur trois ans a rapporté une incidence de 14 cas/100 000 personnes traitées (3). Pourtant, une étude postérieure rapporte qu'un pour cent des patients hospitalisés développent une telle pathologie durant leur séjour (4) Les antibiotiques sont clairement le plus souvent incriminés, représentant jusqu'à 45,5 % des cas (5) Parmi ceux-ci, la co-amoxiciline est la substance la plus fréquemment hépatotoxique avec une incidence de 1 à 17 cas/100 000 prescriptions. La substance hépatotoxique est l'acide clavulanique et l'atteinte hépatique est de type cholestatique dans trois quarts des cas. Notre patiente a pris cette molécule et l'atteinte hépatique était effectivement cholestatique.

Suivant l'âge et le sexe, il existe des susceptibilités variables aux médicaments. Par exemple, dans une étude espagnole avec la co-amoxicilline, le profil « cholestatique/mixte » apparaît plutôt chez les personnes de plus de 55 ans, tandis que le profil « hépatocellulaire » prédomine chez les plus jeunes (2). Ce phénomène reste encore incompris. Les femmes seraient plus susceptibles de souffrir de lésions de type hépatocellulaire (5). Dans notre observation la patiente était jeune (39 ans) et présentait un profil plutôt de type cholestatique.

Sur le plan clinique, les premières manifestations apparaissent entre 5 et 90 jours après le début du traitement. Elles vont de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aiguë, passant par l'ictère.

Dans cette observation le diagnostic d'hépatite aiguë cholestatique idiosyncrasique repose sur les éléments suivants : 1) survenue d'une atteinte hépatique aiguë après mise en route d'un traitement par amoxicilline-acide clavulanique isolée chez un malade ayant des antécédents d'ictère après prise d'amoxicilline et d'hépatite liée à une plante médicinale ; 2) absence d'argument pour une migration lithiasique ; 3) élimination d'une hépatite aiguë A, B, ou C ; 4) absence d'argument pour une hépatite auto immune.

La biologie oriente vers une hépatite aiguë cholestatique du fait d'un rapport ALAT/Phosphatase alcaline <2 (0,97). Cette forme est retrouvée dans trois quart des cas d'hépatite à l'amoxicilline-acide clavulanique (2).

Sur le plan de la pathogenèse, les métabolites des médicaments subissent et engendrent une foule de réactions biochimiques, selon le polymorphisme génétique propre à chaque patient.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a reçu de l'acide ursodésoxycholique 250 mg à la posologie d'un (01) comprimé 3 fois par jour.

Sur le plan évolutif, on notait une régression complète des signes cliniques et biologiques au bout de 3 mois. La cholestase avait connu une évolution favorable sous acide ursodésoxycholique. Cette évolution favorable de la forme cholestatique est retrouvée dans plusieurs études (7, 8, 9).

Conclusion

Nous rapportons une observation documentée d'atteinte hépatique cholestatique liée à l'amoxicilline-acide clavulanique, d'évolution favorable en l'absence de réexposition au médicament au bout de 3 mois. Il ne faut donc pas omettre la nécessité de pousser les investigations en cas d'ictère dans un contexte de prise médicamenteuse notamment des antibiotiques, pour établir l'imputabilité et permettre une prise en soins adaptée et des mesures préventives.

Références bibliographiques

1. **DANAN G.** Atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses. Qu'apportent les échelles diagnostiques ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : B21-5.
2. **RHYNER G., ZAHEDI K., STADLER P., HAYOZ D.** Hépatotoxicité médicamenteuse due aux antibiotiques. *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 2180-7
3. **SGRO C., CLINARD F., OUAZIR K. et al.** Incidence of drug induced hepatic injuries : A French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451.
4. **MEIER Y., CAVALLARO M., ROOS M., et al.** Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:135-43.
5. **CHALASANI N., FONTANA R., BONKOVSKY M. D., et al.** Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.
6. **TARANTINO G., DI MINNO M. N., CAPONE D.** Drug-induced liver injury : Is it somehow foreseeable ? *World J Gastroenterol* 2009;15:2817-33.
7. **DAGHFOUS R., EL AÏDLI S., BEN MAMI N., AMRANI R. et al.** Hépatite cholestatique précoce après prise d'amoxicilline - acide clavulanique. *Thérapie*, 2004 Novembre-Décembre ,Vol 59, Num 6, pp 658-60.
8. **PADDA M. S., SANCHEZ M., AKHTAR A. J., BOYER J. L.** Drug-induced cholestasis. *Hepatology*.2011 ; 53 :1377-87
9. **GARCIA RODRIGUEZ L. A., STRICKER B. H., ZIMMERMAN H. J.** Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 1327-32.