

Un cas rare d'hépatotoxicité en gériatrie

A rare case of hepatotoxicity in geriatrics

C. El Kahi¹, V. Martinet², J.-P. Praet² et T. Pepersack³

¹Service de Gériatrie, Hôpital de Nivelles, ²Service de Gériatrie, CHU Saint-Pierre, ³Service d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, ULB

RESUME

Nous présentons le cas d'un patient de 81 ans qui développe une hépatotoxicité après l'introduction de deux médicaments dans son traitement. La présence d'une perturbation du bilan hépatique à l'introduction d'un nouveau médicament doit faire évoquer une hépatotoxicité médicamenteuse. Les manifestations des effets secondaires médicamenteux ne sont généralement pas spécifiques. Dans ce contexte, le problème le plus important pour le clinicien est d'établir la probabilité d'une relation causale entre l'effet et le médicament suspecté. Le calcul du score de Naranjo permet d'aider le clinicien dans l'évaluation de la probabilité d'une relation causale entre un médicament et la suspicion de l'apparition d'un effet secondaire.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 164-5
Doi : 10.30637/2018.17-018*

ABSTRACT

We report a case of hepatotoxicity following the introduction of two drugs to treat a 81 years old man. The presence of liver alterations following the introduction of a new drug must suggest an adverse drug reaction. Manifestations of adverse drug reactions are often non-specific. Thus, the most important problem in assessing adverse drug reactions is establishing whether there is a causal association between the suspected drug and the untoward clinical event. The use of the Naranjo score could help the clinician to assess the probability of a causal relationship between a drug and the suspected adverse drug reaction.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 164-5
Doi : 10.30637/2018.17-018*

Key words : adverse drug event, allopurinol, hepatotoxicity

INTRODUCTION

Un patient de 81 ans est admis pour crise de goutte du pied droit traitée par colchicine en aigu, ensuite allopurinol à 100 mg par jour avec évolution favorable. De plus, il présente une fibrillation auriculaire paroxystique *de novo* avec une indication à débiter une anticoagulation (score CHADS2-VASC 5, HAS-BLED 3). Le rivaroxaban est instauré avec une dose adaptée à la fonction rénale. Son traitement habituel comprend gliquidone, atorvastatine, enalapril, Felodipine, aténolol et acide acétylsalicylique. A la suite de l'instauration du traitement par allopurinol et rivaroxaban, l'examen sanguin effectué fortuitement met en évidence une perturbation mixte du bilan hépatique avec augmentation des enzymes cytolitiques à sept fois la normale (SGOT 300 UI/l ; SGPT 391 UI/l), phosphatases alcalines 158 UI/l ; gamma GT 201 UI/l), une bilirubine totale normale ; les sérologies virales actives reviennent négatives (IgM HAV <0,8 ; Ag HBs négatif ; Anti HBs<10 ; IgG Hbc négatif ; CMV et EBV négatifs). Le patient est symptomatique. Un

arrêt de l'allopurinol et du rivaroxaban est marqué par la normalisation du bilan hépatique. La reprise du rivaroxaban n'entraîne pas de perturbation hépatique. Une hépatite médicamenteuse à l'allopurinol est suspectée.

DISCUSSION

L'hépatotoxicité médicamenteuse est définie selon essentiellement trois éléments¹ : la réalité de l'atteinte hépatique, une relation chronologique établie entre la prise du médicament et l'atteinte hépatique et l'absence de cause non médicamenteuse évidente. Il s'agit d'une situation rare, mais rapportée dans de nombreuses études de pharmacovigilance et essais cliniques avec les nouveaux anticoagulants (NOAC). Sa fréquence varie entre 0,1 % et 1 % pour tous les NOACs confondus et s'élève à 2,3 % avec le rivaroxaban². Une évolution parfois fatale avec morbi-mortalité élevée a été surtout notée avec le dabigatran et le rivaroxaban. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas encore bien élucidé et les auteurs ont

convenu à la notion " d'hépatotoxicité idiosyncratique " survenant à la dose thérapeutique et dont le mécanisme est indépendant de l'action pharmacologique des NOACs. Dans certains cas, l'utilisation de l'apixaban s'est avérée une bonne alternative³.

D'autre part, une atteinte hépatique parfois sévère est fréquemment observée au cours des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse ou de " *Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms* " (DRESS syndrome). Les médicaments souvent incriminés sont nombreux, entre autre l'allopurinol. Le DRESS syndrome apparaît habituellement au cours des huit premières semaines de traitement et se manifeste cliniquement par une éruption fébrile pouvant associer un œdème facial ou des extrémités, une érythrodermie, des polyadénopathies périphériques et une atteinte viscérale, l'atteinte muqueuse étant rare. Une réactivation virale (HSV-6, HSV-7, EBV, CMV) est très souvent impliquée dans la genèse de ces syndromes⁴. Une réaction à médiation immunitaire a également été retrouvée mettant en évidence une association du génotype HLA-B*58 : 01 et l'hypersensibilité induite par l'allopurinol⁵. Il survient notamment chez les sujets pour lesquels une adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine n'a pas été effectuée. Ce syndrome est rare et peut être fatal. Son apparition impose l'arrêt immédiat du traitement et contre-indique sa reprise. Une évolution favorable est souvent notée à l'arrêt du traitement.

Le cas présenté ici correspond le plus probablement à une hépatotoxicité à l'allopurinol vu la normalisation du bilan hépatique à l'arrêt de ce dernier et à l'absence d'hépatotoxicité observée à la reprise du rivaroxaban. Un syndrome DRESS n'est pas confirmé vu l'absence des critères diagnostiques⁶. De plus, le calcul du score Naranjo⁵ étudiant la probabilité qu'un effet indésirable d'un médicament soit réellement imputable à la molécule en question, est de 5 pour l'allopurinol et 3 pour le rivaroxaban. En d'autres termes, dans le cas présenté l'hépatotoxicité due à l'allopurinol est plus probable que celle liée au rivaroxaban.

CONCLUSION

La présence d'une perturbation du bilan hépatique à l'introduction d'un nouveau médicament doit faire évoquer une hépatotoxicité médicamenteuse pouvant, dans de rares cas, affecter le pronostic de vie

du patient gériatrique. Les manifestations des effets secondaires médicamenteux ne sont pas spécifiques. Le médicament suspecté est habituellement administré avec d'autres médicaments, et en gériatrie, bien souvent l'effet indésirable est difficilement distinguable de symptômes qui pourraient être attributables aux maladies sous-jacentes. Dans ce contexte, le problème le plus important pour le clinicien est d'établir une possible relation causale entre l'apparition d'un effet indésirable et le médicament suspecté. Le calcul du score de Naranjo⁵ permet d'étudier si l'effet indésirable observé est réellement lié à l'introduction de la nouvelle molécule. De plus dans le cas décrit ici, l'arrêt du médicament suspecté entraîne la normalisation du bilan hépatique. Ce cas illustre l'importance de la pharmacovigilance, qui s'avère primordiale et permet d'optimiser le suivi du rapport bénéfices/risques des médicaments.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biour M, Ben Salem C, Grangé JD, Serfaty L, Poupon R. Drug-induced liver injury; fourteenth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(8-9):720-59.
2. Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, Schmidt C, Stieger B, Hürlimann S *et al*. Rivaroxaban post marketing risk of liver injury. *J Hepatol*. 2014;61(2):293-300.
3. Anastasia, EJ, Rosenstein RS, Bergsman JA, Parra D. Use of apixaban after development of suspected rivaroxaban-induced hepatic steatosis; a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(6): 699-702.
4. Poupon R. The role of virus reactivation in idiosyncratic reactions to drugs. *Gastroenterology*. 2011;141(2):773-4.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.

Correspondance :

C. EL KAH
Hôpital de Nivelles
Service de Gériatrie
Rue Samiette, 1
1400 Nivelles
E-mail : kahi.christelle@gmail.com

Travail reçu le 16 février 2017 ; accepté dans sa version définitive le 5 juillet 2017.