

CHOLESTASE HÉPATIQUE AIGUE INDUITE PAR L'ASSOCIATION AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE

ACUTE CHOLESTATIC HEPATITIS INDUCED BY AMOXYCILLIN-CLAVULANIC ACID COMBINATION

H. Ghozzi¹, Ch. Marrakchi²,
Z. Sahnoun¹, A. Hakim¹, S. Hammami¹,
L. Ben Mahmoud¹, H. Affes,
M. Benjema², Kh. Zeghal¹.

1- Laboratoire de pharmacologie, Faculté de Médecine de Sfax. Tunisie
2- Service des maladies infectieuses, Hôpital Hédi Chaker, Sfax. Tunisie

Correspondance :

Hanène Ghozzi,
Laboratoire de Pharmacologie.
Faculté de Médecine de Sfax.
3029, Sfax.
E-mail : ghozzihanne2001@yahoo.fr

Article reçu le 23/07/2009, accepté le 18/05/2010.

Résumé :

La cholestase hépatique aigue liée à l'association amoxicilline-acide clavulanique est probablement sous-estimée. L'intervalle libre entre l'arrêt du traitement et l'apparition des premiers symptômes peut être trompeur. Nous rapportons un cas de cholestase hépatique induite par l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Un enfant de 15 ans sans antécédents pathologiques particuliers a reçu pendant 10 jours une association amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN)[®] pour une bronchite aigue. Neuf jours après l'arrêt de cet antibiotique, il a développé un ictère et une fièvre. La biologie a révélée une hyperbilirubinémie à 23 mg/dl sans cytolyse hépatique. Une obstruction sur les voies hépato-biliaires a été éliminée. De même, la recherche d'une atteinte virale a été négative. L'ictère a disparu en dix jours.

Le mécanisme de cette atteinte est probablement immuno-allergique. L'acide clavulanique est probablement en cause. Les cliniciens devraient penser à l'origine médicamenteuse face à ces symptômes d'atteinte hépatique même à distance de la prise médicamenteuse.

Mots clés : Amoxicillin- acide clavulanique, cholestase, ictère.

Abstract:

Cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid is probably underestimated. The time interval between stopping treatment and the first manifestations may hinder diagnosis. We report a case of cholestatic hepatitis induced by the association amoxicillin-clavulanic acid.

A 15-year-old man without significant past medical history received a six-day-course of amoxicillin-clavulanic acid for acute bronchitis. Nine days after completing his treatment, he developed a jaundice with fever. The biological tests showed conjugated bilirubin of 23 mg/dl without hepatic cytolysis. Extrahepatic obstruction and viral causes were excluded. The clinical symptoms resolved within ten days. The mechanism of amoxicillin-clavulanic- acid-induced hepatitis is probably immunoallergic. Clavulanic acid component of the combination is most likely the cause of hepatitis. Symptoms may appear even a few weeks after stopping the drug. So practitioners should think about this risk, if such symptoms appear even after stopping the drug.

Key words : Amoxicillin-clavulanic acid, cholestasis, jaundice.

INTRODUCTION

L'association amoxicilline-acide clavulanique est largement prescrite dans le traitement de plusieurs infections. Elle est généralement bien tolérée mais de rares cas d'hépatites ont été décrits dans la littérature [1]. Nous rapportons un cas de cholestase hépatique aiguë liée à la prise de cet antibiotique.

OBSERVATION

Un enfant de 15 ans sans antécédents pathologiques particuliers a reçu pendant 10 jours une association amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN)[®] pour une bronchite aiguë. L'évolution s'est faite neuf jours après l'arrêt de cet antibiotique, vers l'installation progressive d'une fièvre associée à un ictère de plus en plus franc et à une asthénie. L'examen physique a objectivé une fièvre à 38,4°C et un ictère cutanéomuqueux évident. Le foie était de taille normale, il n'y avait ni splénomégalie ni adénopathies ni stigmates d'hémorragie.

Le bilan biologique a montré un syndrome inflammatoire modéré attesté par une VS à 45 mm à la 1^{ère} heure et une CRP à 24 mg/l. La numération-formule sanguine était normale.

Le bilan hépatique a montré des transaminases normales mais une cholestase attestée par une élévation des phosphatases alcalines à 320 UI/l et par une hyperbilirubinémie à 23 mg/dl (normal = 1-2,5 mg/dl) à prédominance conjuguée (18 mg/dl). Les examens à visée étiologiques étaient restés négatifs.

Une obstruction sur les voies hépato-biliaires a été éliminée par l'échographie abdominale. Les sérologies virales des hépatites A, B, C et E ainsi que celles du CMV et de l'EBV étaient toutes négatives, de mêmes pour les sérologies de *Mycoplasma pneumoniae*, de *Chlamydia pneumoniae* et de *Coxiella burnetii*. La recherche d'anticorps anti-nucléaire, anti-muscle lisse, anti-LKM1 et anti-mitochondrie était négative.

Le repos était conseillé et tout traitement a été proscrit. L'évolution spontanée s'est faite vers une régression progressive de l'ictère qui a disparu en dix jours. La normalisation du bilan hépatique a été obtenue après deux semaines. L'origine médicamenteuse de cette cholestase hépatique a été retenue sur plusieurs arguments :

- L'absence d'une autre cause d'atteinte hépatique.
- La présence de fièvre, argument en faveur d'un mécanisme immuno-allergique des lésions hépatiques.
- La normalisation biologique spontanée.

L'association amoxicilline-acide clavulanique a été incriminée dans la genèse de cette cholestase avec un score d'imputabilité intrinsèque I2 (relation plausible) selon la méthode française d'imputabilité [1].

DISCUSSION

La cholestase hépatique induite par l'association amoxicilline-acide clavulanique survient avec une fréquence faible, de l'ordre de 1 à 1,7 pour 100000 prescriptions. En revanche, d'autres auteurs ont suggéré une fréquence plus importante [2]. La constatation d'un intervalle libre entre l'arrêt de l'association amoxicilline-acide clavulanique et le début des premiers symptômes cliniques est bien décrite avec cet antibiotique et peut être trompeuse. Gresser, qui a analysé les caractéristiques de 208 cas d'atteintes hépatiques induites par l'association amoxicilline-acide clavulanique, décrits de 1987 à 2000, a rapporté la possibilité d'apparition des premiers

symptômes après un intervalle libre après l'arrêt du traitement. Cet intervalle peut atteindre 45 jours [3].

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés à cette entité à savoir, un âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, une interaction médicamenteuse, une durée du traitement supérieure à 2 semaines et certains groupes HLA [2, 3, 4, 5]. La présence de l'haplotype DRB1*1501 a été associée à la survenue d'une hépatite induite par l'association amoxicilline-acide clavulanique, mais elle n'est associée ni à la sévérité de l'atteinte, ni à son pronostic [4].

Dans notre cas, l'âge jeune du patient et la durée du traitement inférieure à deux semaines suggère plutôt une prédisposition génétique.

Le tableau clinique est le plus souvent celui d'une cholestase hépatique aiguë, plus rarement mixte ou cytolytique. Les manifestations cliniques peuvent parfois simuler une obstruction aiguë des voies biliaires (association de douleurs abdominales, d'une fièvre et d'un ictère) [6].

La physiopathologie précise n'est pas connue. Il s'agit très probablement d'un mécanisme immuno-allergique, l'amoxicilline seule n'est pas hépatotoxique [7]. Plusieurs lésions histopathologiques du foie peuvent être observées. La cholestase canaliculaire ou hépatocytaire est très fréquente, et est souvent associée à une inflammation des espaces portes avec présence de polynucléaires éosinophiles.

La nécrose hépatocytaire est inconstante et d'intensité modérée. Des granulomes épithélioïdes sont parfois rapportés [2]. Ces atteintes, à type de cholangite, peuvent être d'intensité sévère [2].

À l'arrêt du traitement, la guérison est observée en quelques semaines dans la très grande majorité des cas. Cependant, la cholestase peut être prolongée, et il peut exceptionnellement y avoir une évolution vers la ductopénie [8, 9].

L'évolution de cette atteinte hépatique due à l'association amoxicilline-acide clavulanique est habituellement favorable, même si l'aspect histopathologique des lésions hépatiques est proche de celui observé dans certaines maladies biliaires chroniques, comme la cirrhose biliaire primitive [10]. Cependant, un cas d'atteinte hépatique induit par l'association l'amoxicilline-acide clavulanique et évoluant vers l'insuffisance hépatique a été décrit [11].

Références

- 1- Begaud B, Evreux JC, Jouglar J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus aux toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 411-5.
- 2- Thomson JA, Fairley CK, Ugoni AM, Forbes AB, Purcell PM, Desmond PV et al. Risk factors for the development of amoxicillin-clavulanic acid associated jaundice. *Med J Aust* 1995 ; 162 : 638-40.
- 3- Gresser U. amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res* 2001 ; 6 : 139-49.
- 4- Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1181-6.
- 5- Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 1135-51.
- 6- Larrey D, Michel H. Pathologie biliaire due aux médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17: H59-65.
- 7- Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 60 : 121-6.

- 8- Richardet JP, Mallat A, Zafrani ES, Blazquez M, Bognel JC, Campillo B. Prolonged cholestasis with ductopenia after administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1999 ; 44 : 1997-2000.
- 9- Bralet MP, Zafrani ES. Hépatites dues à l'association amoxicilline-acide clavulanique. Un exemple d'hépatotoxicité biliaire des médicaments. *Ann Pathol* 1996 ; 16 : 425-9.
- 10- Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am J Otolaryngol* 2007 ; 28 : 28-30.
- 11- Ferrando Vela J, Sanz Moncasi P, Sevilla Redondo G, Figueras Villalba P, Martín Algora I. Hepatic failure secondary to hepatitis due to amoxicillin-clavulanic acid. Treatment with corticoids. *An Med Interna* 2002 ; 19 : 551-2.