



Hépatites médicamenteuses hors paracétamol : analyse des dossiers pris en charge par le service d'hépatogastro-entérologie du CHRU de Lille à partir des données du département d'information médicale

5ème journée régionale de pharmacovigilance et d'addictovigilance
8 octobre 2015

Diana Brasselet
Directeurs de thèse : Pr. Alexandre Louvet , Dr. Sophie Gautier

Objectifs

Objectif principal :

Quels sont les médicaments, en dehors du paracétamol, à l'origine des hépatites médicamenteuses ?

Objectif secondaire :

Quels sont les facteurs de risque associés à la survenue des hépatites médicamenteuses ?

Méthode

Hépatites médicamenteuses hors paracétamol

- ▶ Étude rétrospective :
 - ✓ Dans le service d'hépto-gastro-entérologie adulte du CHRU de Lille
 - ✓ Sur une période de 12 ans (2002-2014)
- ▶ Identification des patients :
 - ✓ Par le département d'information médicale (DIM) :
 - Codages : K71.1 : « Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique »
K71.2 : « Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë »
de la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM 10)
 - ✓ Exclusion des patients ayant présenté une hépatite au paracétamol seul
- ▶ Recueil des données :
 - ✓ Dossiers informatisés
 - ✓ Dossiers papier

Méthode

Hépatites médicamenteuses hors paracétamol

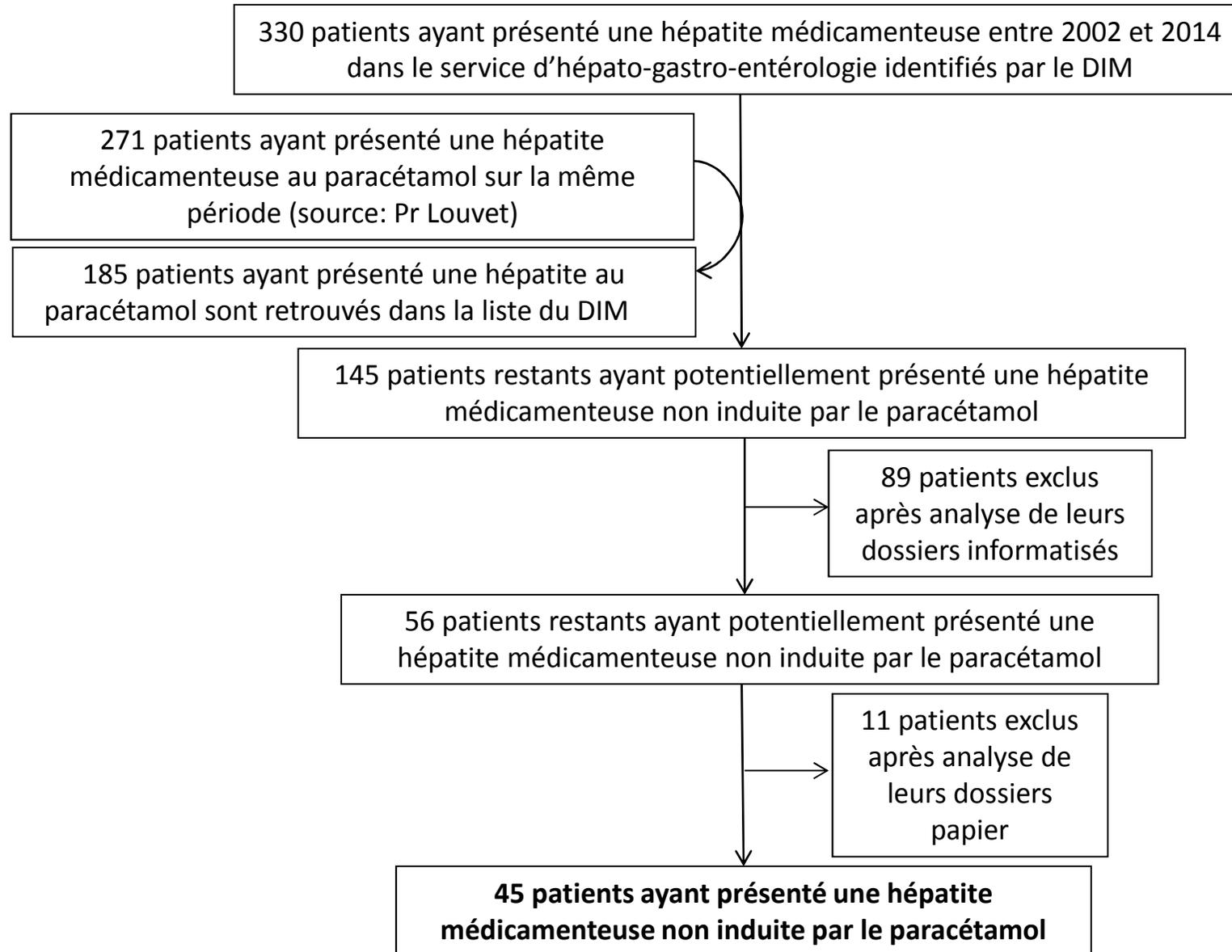
► Données recueillies :

- ✓ Âge, sexe, IMC, sérologies virales, détection des auto-anticorps, consommation d'alcool, bilan hépatique, recherche d'une encéphalopathie hépatique
- ✓ Médicaments suspectés : dénomination commune internationale, posologie, délai de survenue
- ✓ Evolution: bilan biologique une semaine après l'arrêt des médicaments suspects, survie
- ✓ Déclaration de pharmacovigilance

► Analyse descriptive

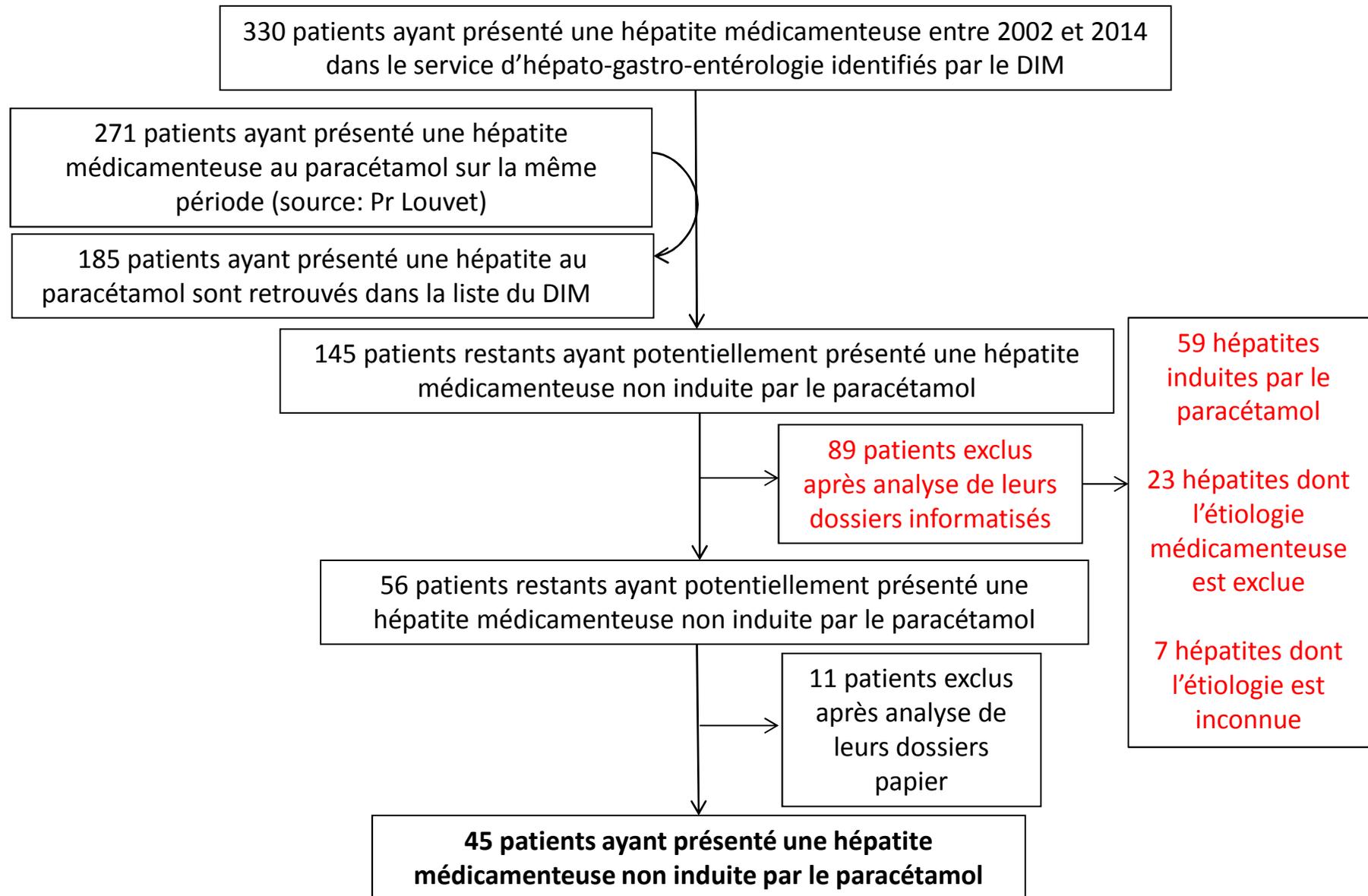
Résultats

Flow-chart



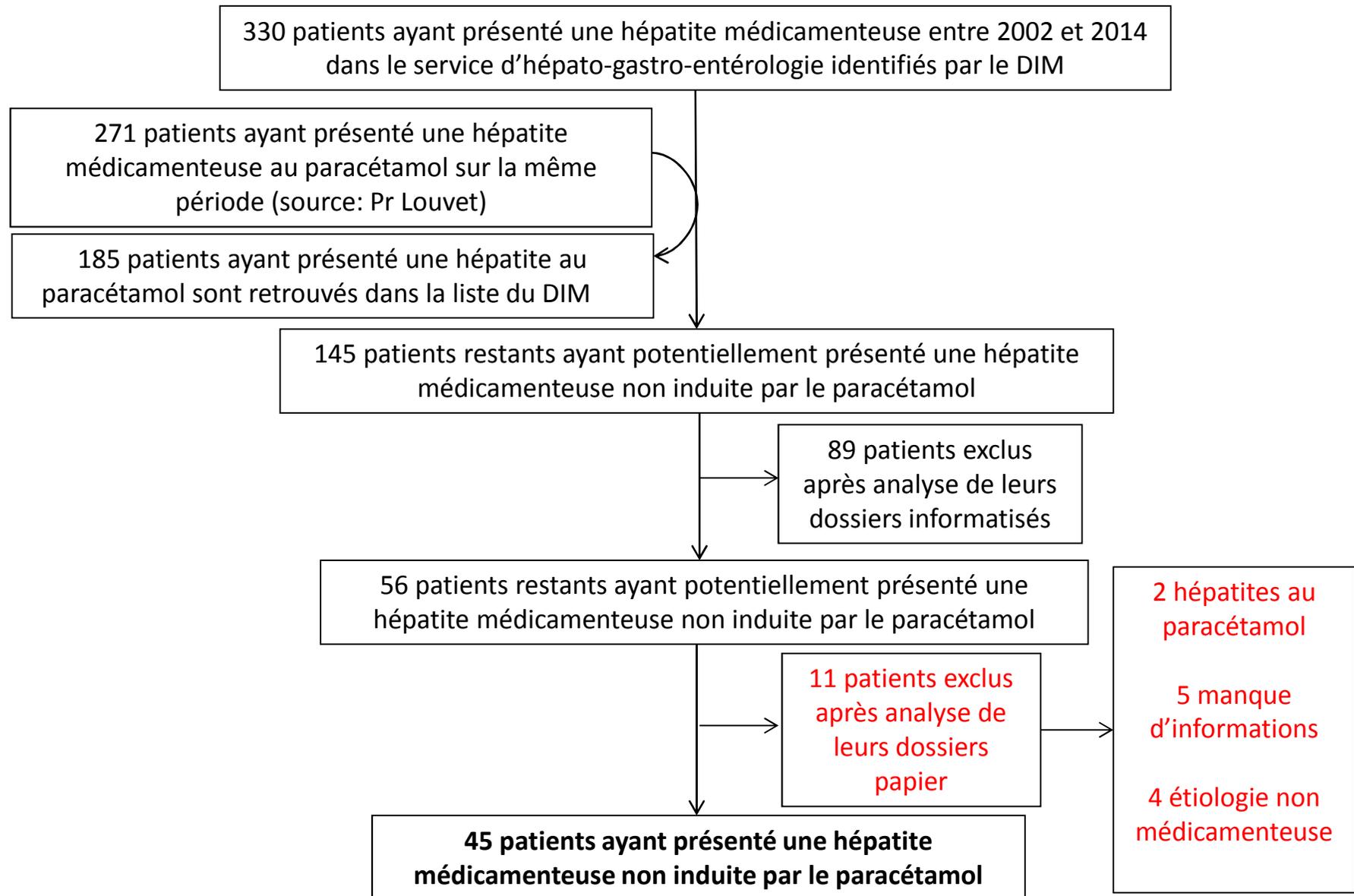
Résultats

Flow-chart



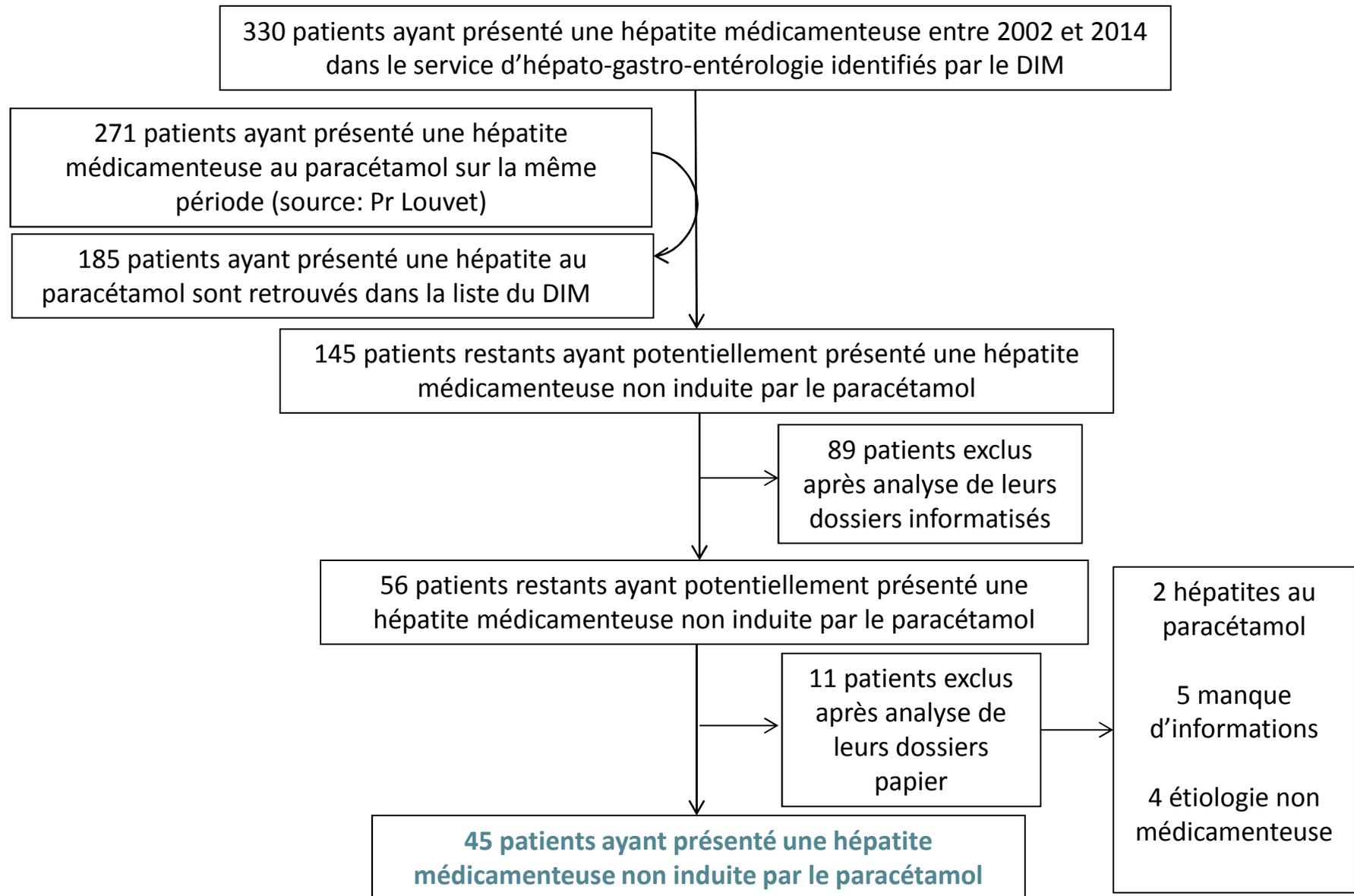
Résultats

Flow-chart



Résultats

Flow-chart



Résultats

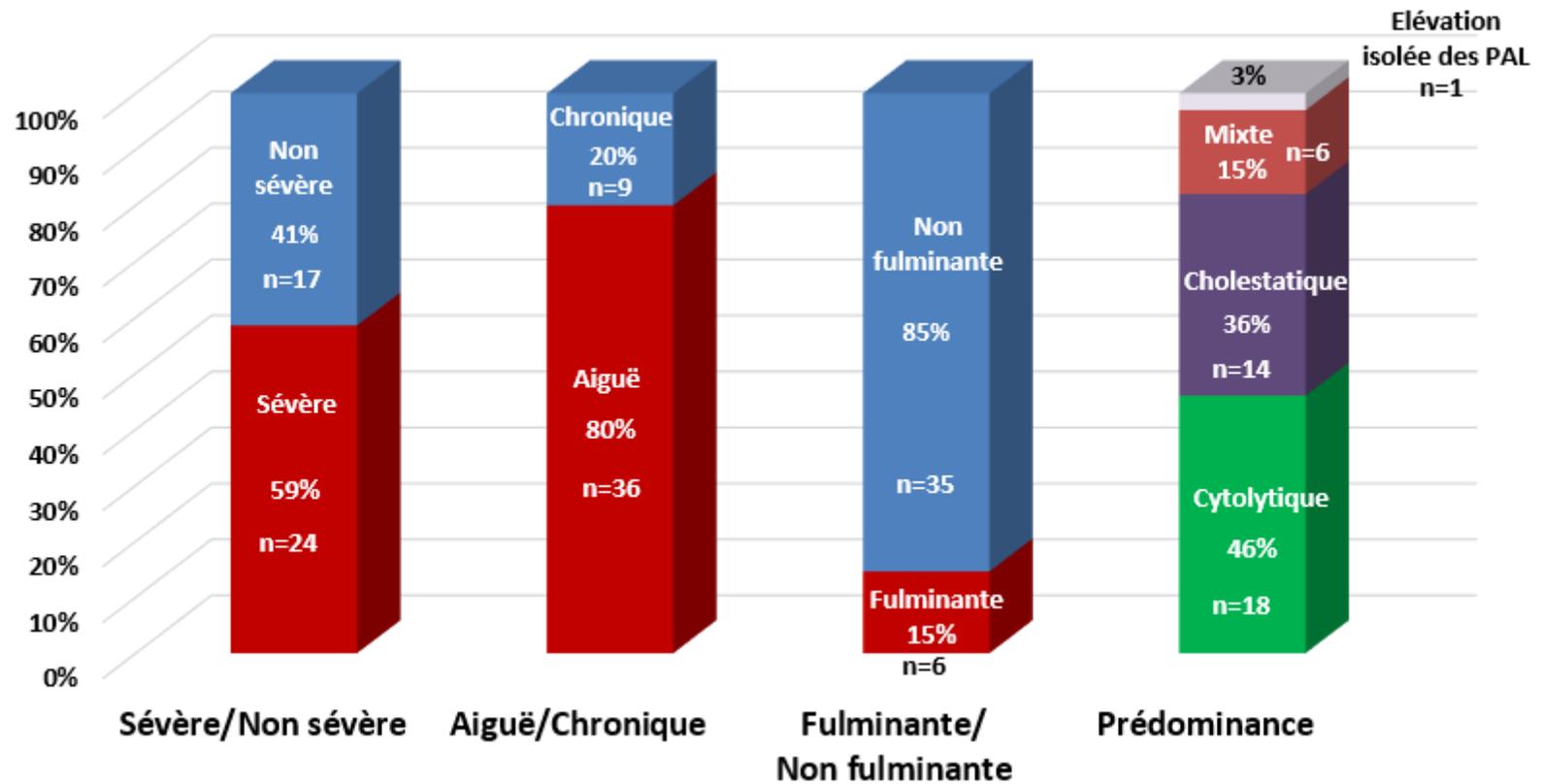
Description de la population

- ▶ Age moyen: 43,2+/- 21,2 ans [16 ans et 90 ans]
- ▶ Prédominance féminine : 60%

- ▶ Comorbidités :
 - ✓ IMC : surpoids n=5/17 (29%), obèses n=5/17 (29%)
 - ✓ Sérologies virales positives : n=8/43 (19%)
 - ✓ Présence d'autoanticorps : n=1/28 (4%)
 - ✓ Consommation d'alcool :
 - au moment de l'hépatite médicamenteuse : n=3/42 (7%)
 - chronique : n=23/32 (72%) dont < aux seuils de l'OMS: n=15/23 (33%) ,
> des seuils de l'OMS : 4/32 (13%) et cirrhose alcoolique : n=4/32 (13%)

Résultats

L'hépatite médicamenteuse



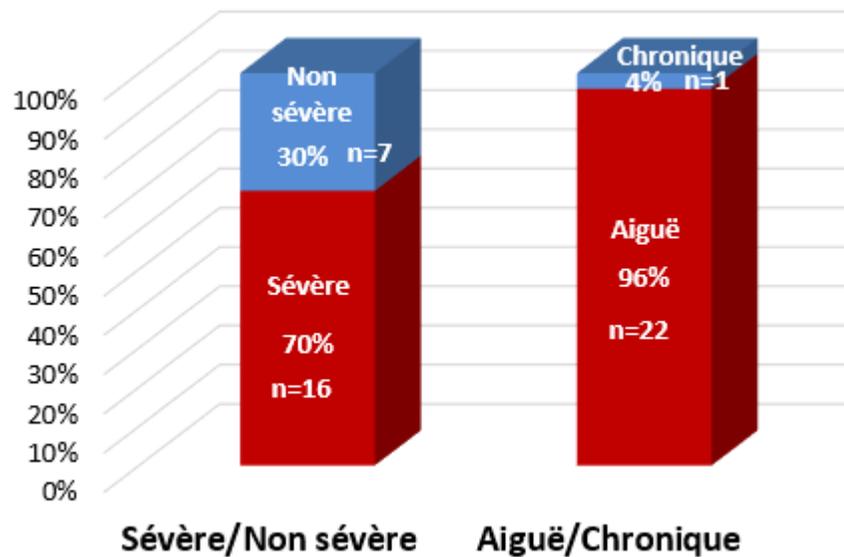
Résultats

Les médicaments suspectés

- ▶ Pour 45 patients : 80 médicaments (ou produit de phytothérapie sans compter le paracétamol) étaient suspectés
 - tous arrêtés au cours de la prise en charge
- ▶ Plusieurs médicaments suspectés (2 à 8) : 47% (n=21/45)
- ▶ Paracétamol associé dans plus d'un quart des cas : (27%, n=12/45)
- ▶ Principales classes médicamenteuses suspectées :
 - ✓ Antalgiques (hors paracétamol) : 29% (n=23/80)
 - ✓ Antibiotiques : 19 % (n=15/80)

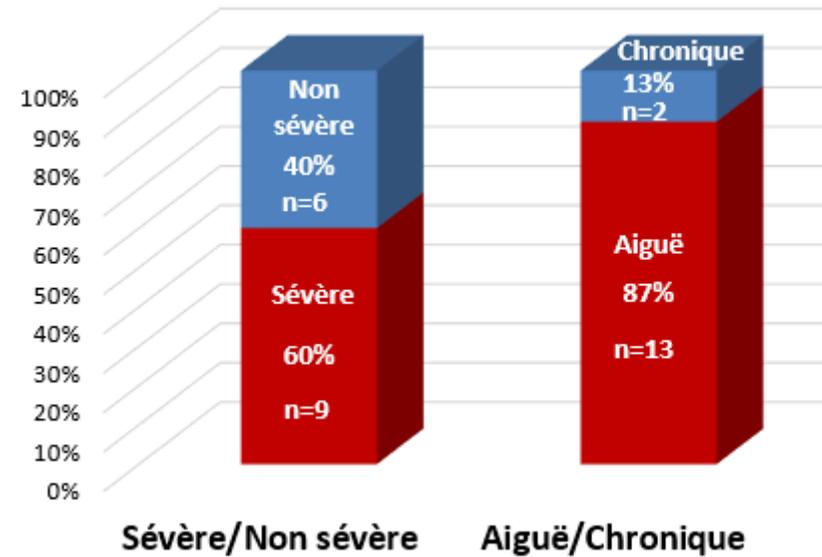
Résultats

Les médicaments suspectés : antalgiques et antibiotiques



Antalgiques

- ✓ tramadol (n=6)
- ✓ ibuprofène (n=5)
- ✓ dextropropoxyphène (n=4)
- ✓ kétoprofène (n=4)
- ✓ diclofénac (n=1)
- ✓ flurbiprofène (n=1)
- ✓ nefopam (n=1)
- ✓ nimésulide (n=1)

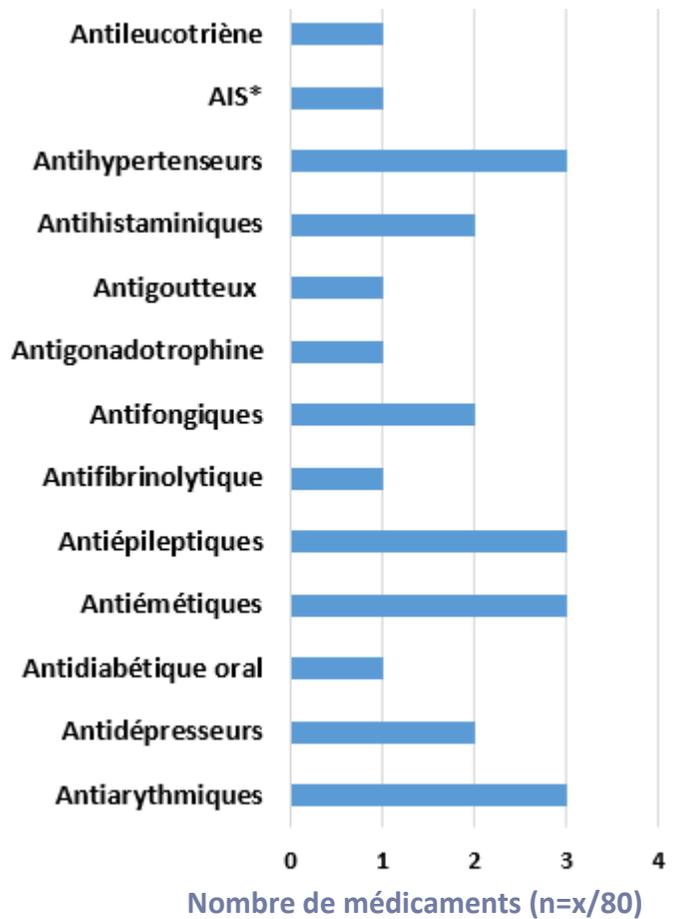


Antibiotiques

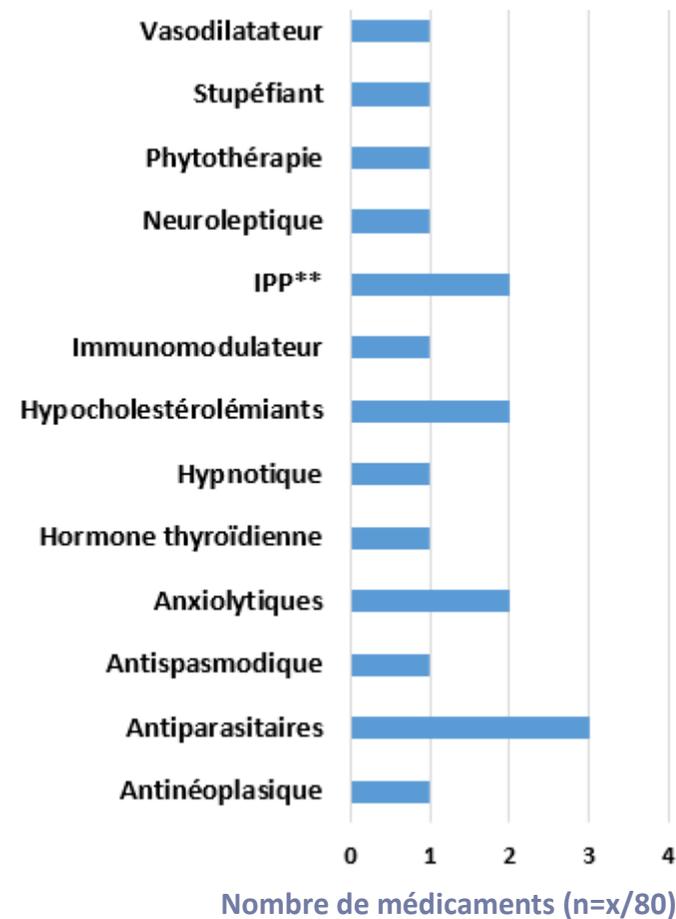
- ✓ amoxicilline seule (n=2)
- ✓ amoxicilline / acide clavulanique (n=5)
- ✓ céphalosporines (n=2)
- ✓ pipéracilline (n=1)
- ✓ ciprofloxacine (n=1)
- ✓ antituberculeux (n=3)
- ✓ josamycine (n=1)

Résultats

Les médicaments suspectés : les autres classes médicamenteuses



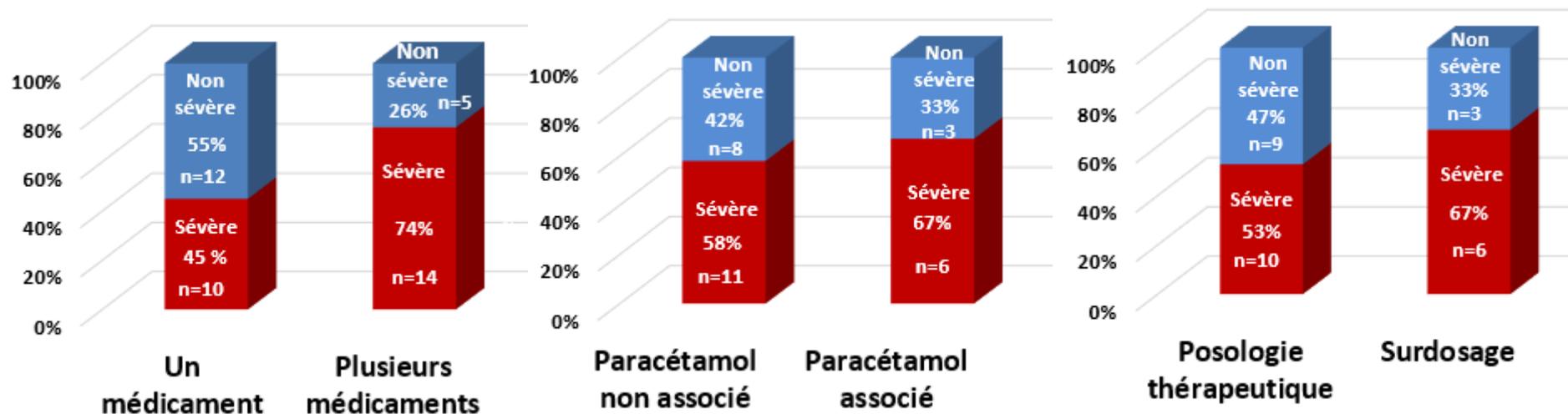
* AIS= anti-inflammatoire stéroïdien



**IPP = inhibiteurs de la pompe à protons

Résultats

Les médicaments suspectés et sévérité



Sévérité et nombre de médicaments suspectés

Sévérité et association au paracétamol

Sévérité et surdosage

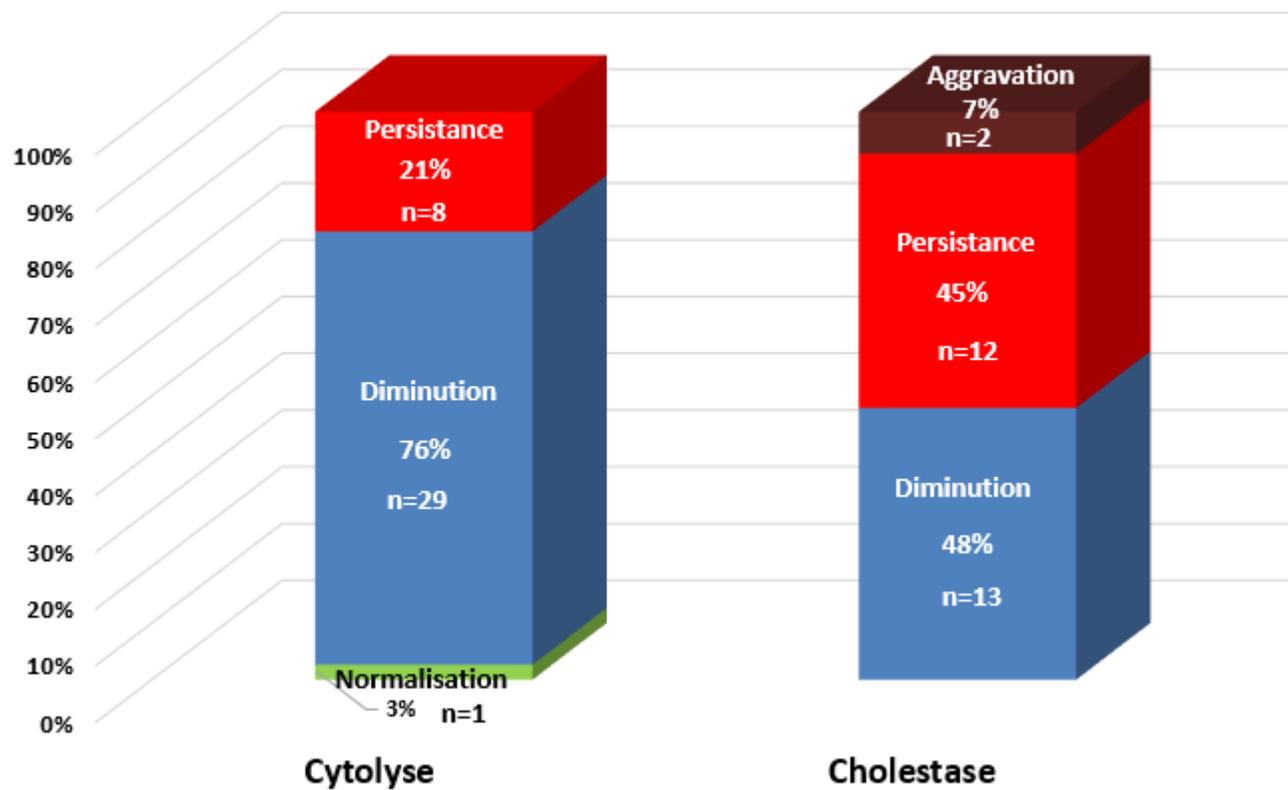
Hépatites fulminantes et médicaments suspectés (n=10/80) :

carbamazépine (n=2) , paracétamol (n=2), caspofungine (n=1), ciprofloxacine (n=1), metformine (n=1), clonazépam (n=1), loxapine (n=1), ibuprofène (n=1)

Résultats

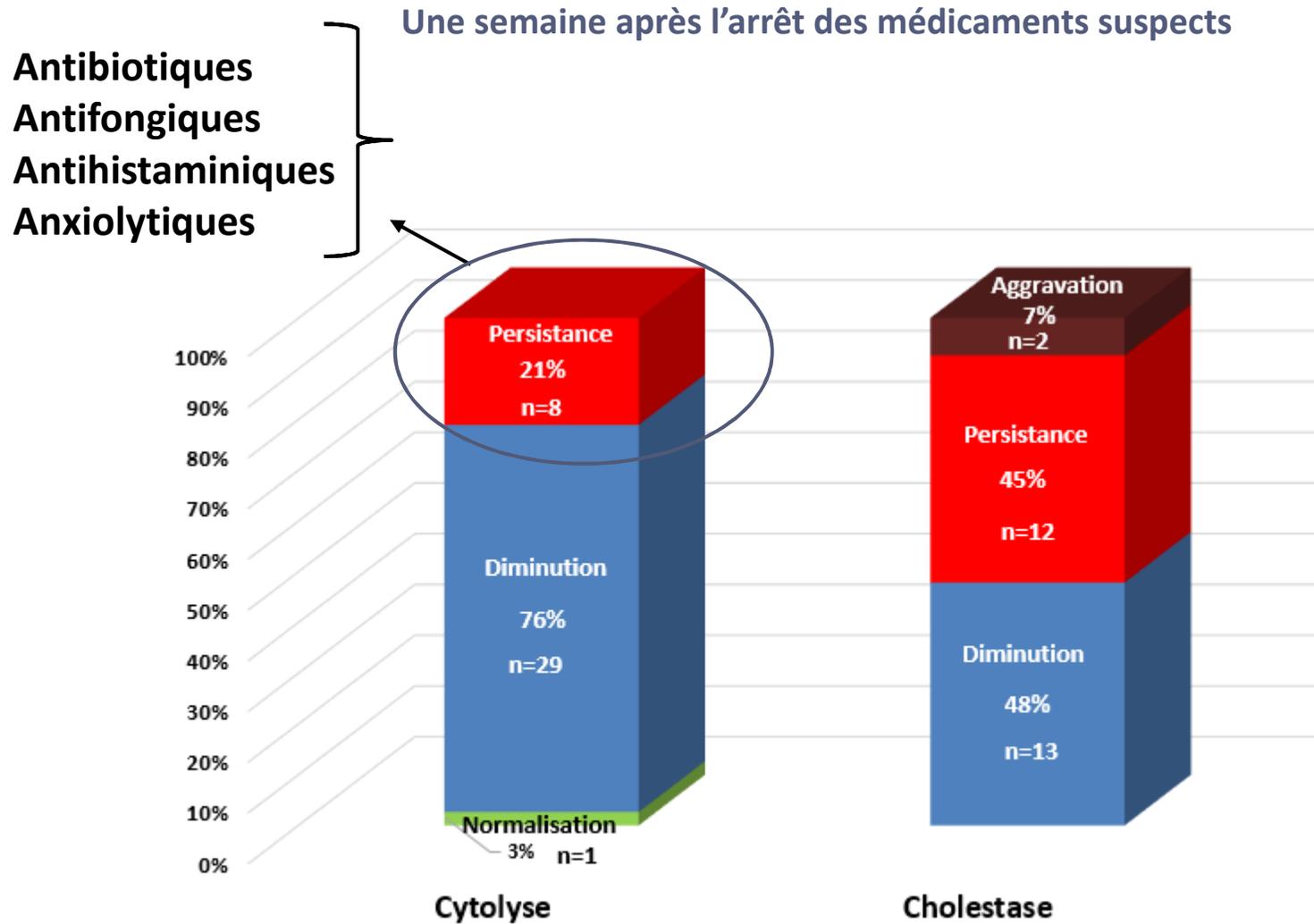
Evolution de l'hépatite médicamenteuse

Une semaine après l'arrêt des médicaments suspects



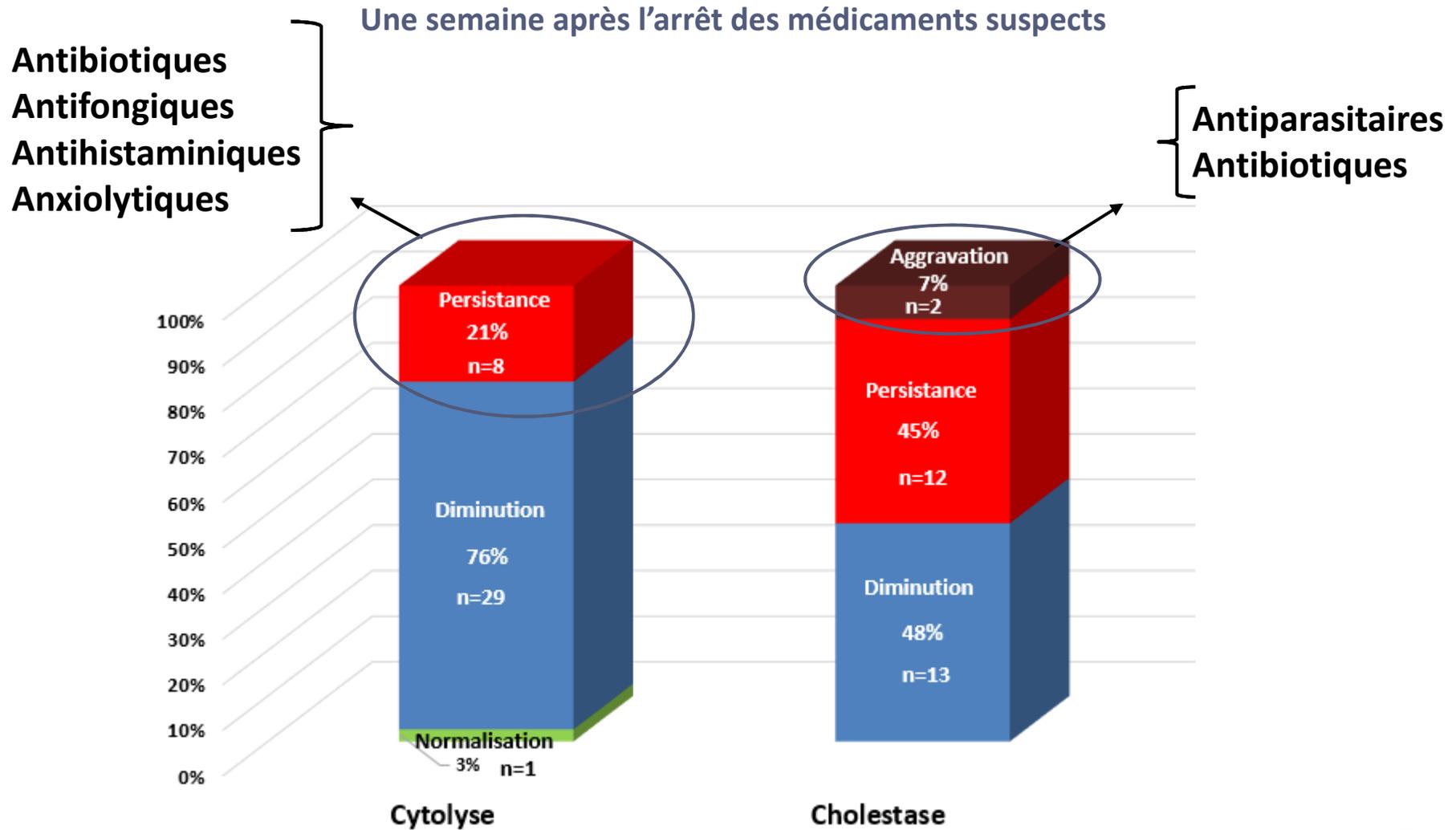
Résultats

Evolution de l'hépatite médicamenteuse



Résultats

Evolution de l'hépatite médicamenteuse



Résultats

Evolution de l'hépatite médicamenteuse

- ▶ Survie : 89% (n=40/45)

- ▶ Décès : n=5/45
- ✓ causes de décès :
 - Hépatite sévère : n=3/5
 - Sepsis suite à une transplantation hépatique: n=1/5
 - Etat de choc: n=1/5
- ✓ médicaments suspectés :
amiodarone (n=2), paracétamol (n=2), rifampicine (n=1), pyrazynamide (n=1),
isoniazide (n=1), lévothyroxine (n=1), danazol (n=1), tramadol (n=1),
dextropropoxyphène (n=1), digoxine (n=1), oméprazole (n=1), carbamazépine (n=1),
nefopam (n=1), kétoprofène (n=1), colchicine (n=1), féxofénadine (n=1)

Résultats

Seulement 9 % des cas ont été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance!

Discussion

Les médicaments suspectés

- ▶ L'Hépatotoxicité des médicaments suspectés dans cette étude est décrite dans la littérature

- ▶ Médicaments hépatotoxiques non retrouvés dans notre étude ⁽¹⁻³⁾ :
 - ✓ Furosémide
 - ✓ Héparines
 - ✓ Acide acétylsalicylique
 - ✓ Antirétroviraux
 - ✓ Anesthésiques halogénés
 - ✓ Antiparkinsoniens
 - ✓ Médicaments de rhumatologie ou de gastro-entérologie
 - ✓ Médicaments de la goutte

(1) Prescrire: <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47331/0/PositionDetails.aspx>.

(2) Reuben A et al., Hepatol Baltim Md. 2010;52:2065–76.

(3) Meier Y et al., Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61:135–43.

Discussion

Facteurs de risque

Décrits dans la littérature et retrouvés dans cette étude :

- ▶ Sexe féminin ⁽¹⁻²⁾
- ▶ Age >50 ans ⁽²⁾
- ▶ Obésité ⁽³⁻⁴⁾
- ▶ Préexistence d'une hépatite virale ⁽⁵⁻⁶⁾
- ▶ Préexistence d'une cirrhose d'origine alcoolique ⁽⁷⁾
- ▶ Association de plusieurs médicaments ⁽⁶⁾ :
 - ✓ IAM pharmacocinétique, pharmacodynamique
 - ✓ Addition ou potentialisation des effets hépatotoxiques

(1) Reuben A et al. Hepatol Baltim Md. 2010;52:2065–76.

(2) Sgro C et al. Hepatol Baltim Md. 2002;36:451–5.

(3) Inserm / Kantar Health / Roche. ObEpi 2012.

(4) Tuyama AC et al., J Diabetes. 2012;4:266–80.

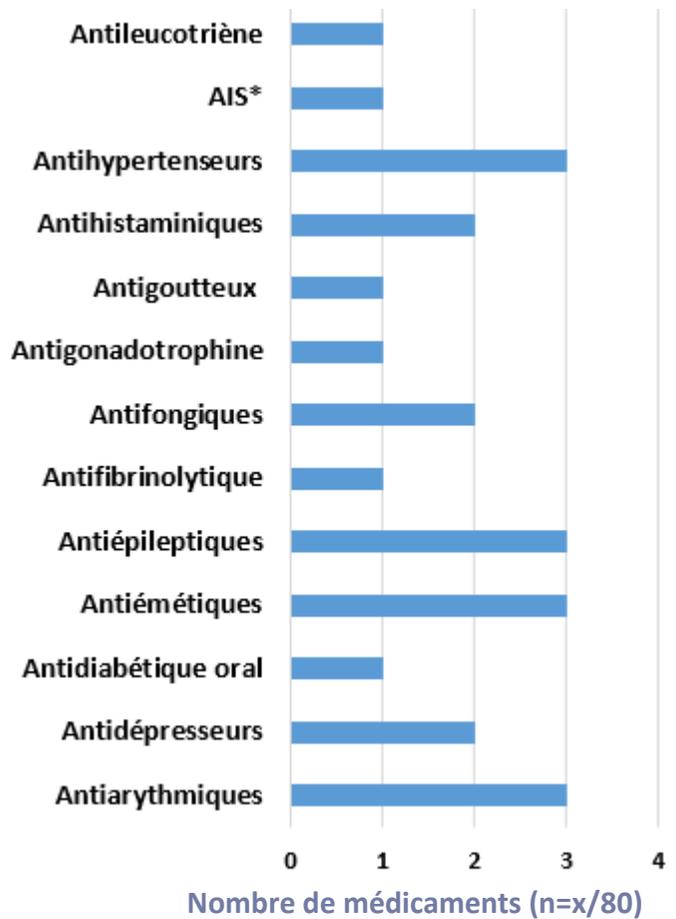
(5) INPES - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.

(6) Navarro VJ. N Engl J Med.2006;354:731–9.

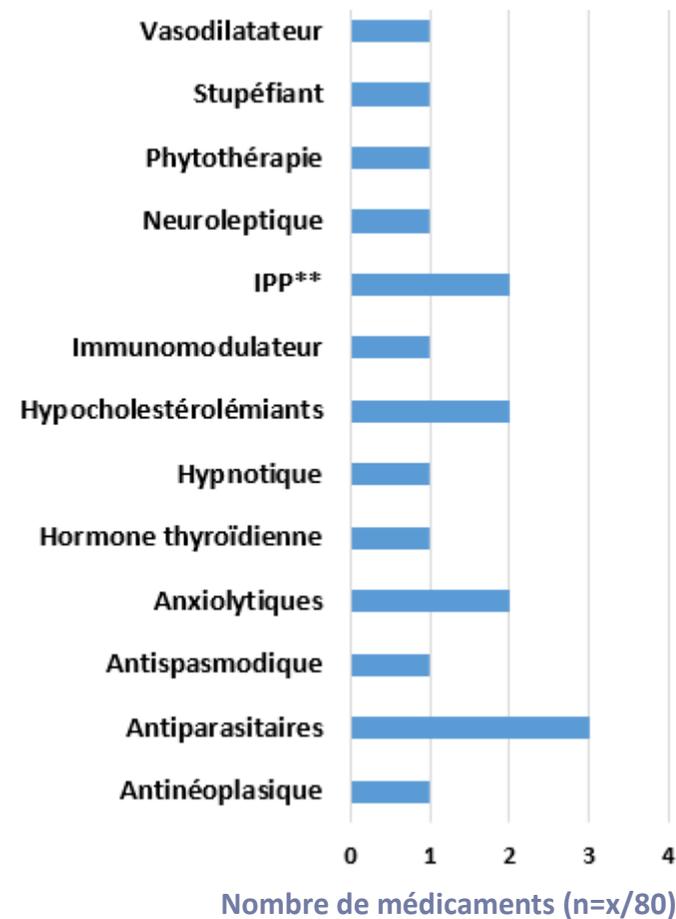
(7) Russo MW et al. Gastroenterology.2004;126:1477–80.

Discussion

Les médicaments suspectés : les autres classes médicamenteuses



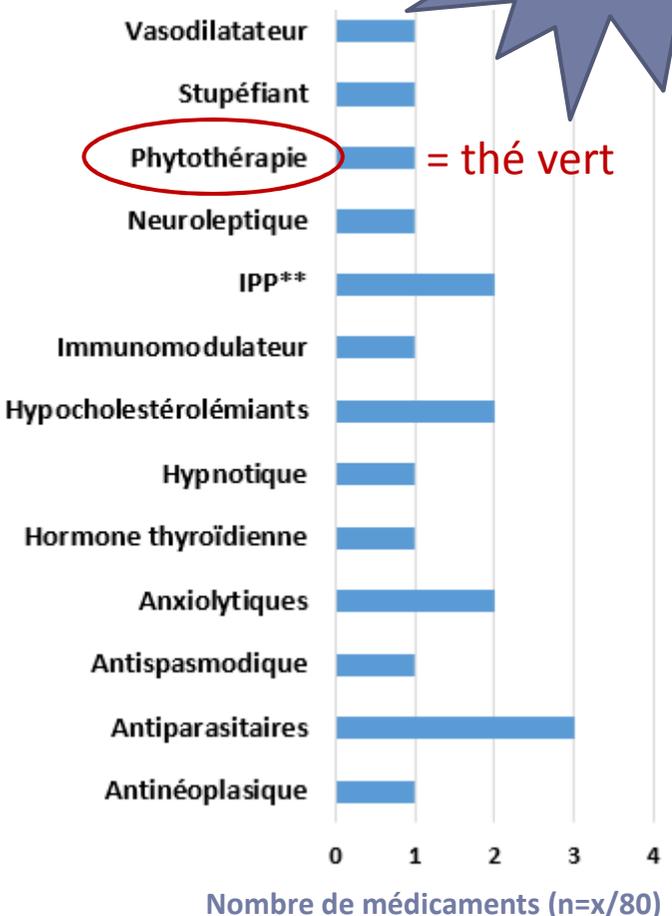
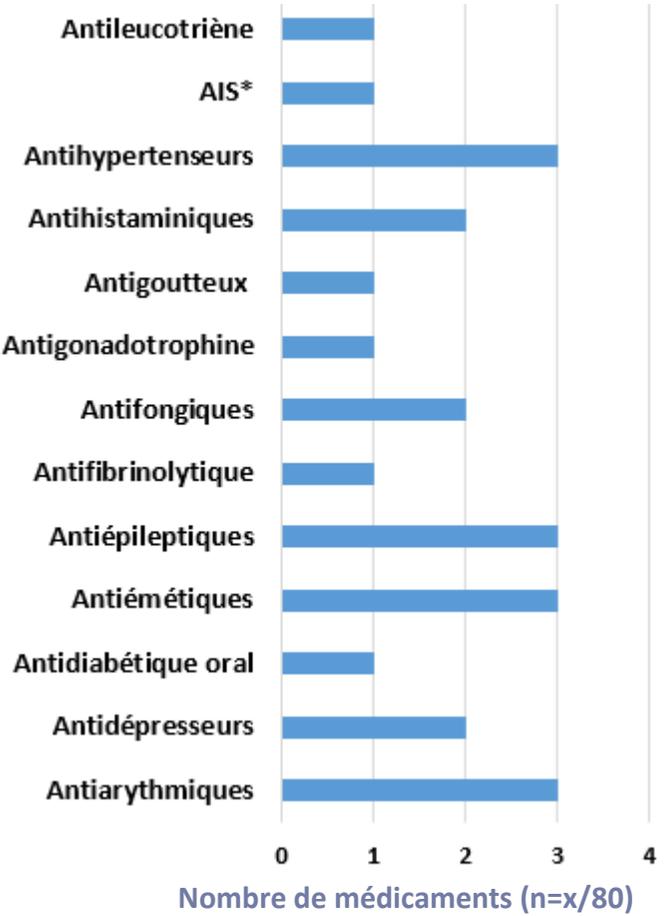
* AIS= anti-inflammatoire stéroïdien



**IPP = inhibiteurs de la pompe à protons

Discussion

Les médicaments suspectés : les autres classes médicamenteuses



= thé vert

* AIS= anti-inflammatoire stéroïdien

**IPP = inhibiteurs de la pompe à protons

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
- Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
- Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), Fozytec[®] (fosinopril)

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
 - Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
 - Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), Fozytec[®] (fosinopril)
- prise de thé vert en association à un régime amaigrissant

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
- Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
- Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), Fozytec[®] (fosinopril)
→ prise de thé vert en association à un régime amaigrissant

- ▶ 15 jours après → ictère, ALAT 10N, ASAT 6N, PAL 4N

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
- Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
- Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), Fozytec[®] (fosinopril)
→ prise de thé vert en association à un régime amaigrissant

- ▶ 15 jours après → ictère, ALAT 10N, ASAT 6N, PAL 4N
- ▶ Elimination des autres étiologies : sérologies virales négatives, pas de détection d'auto-anticorps
- ▶ Diagnostic : Carcinome hépato-cellulaire infiltrant?
Hépatite au thé vert?

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
- Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
- Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), Fozytec[®] (fosinopril)
→ prise de thé vert en association à un régime amaigrissant

- ▶ 15 jours après → ictère, ALAT 10N, ASAT 6N, PAL 4N
- ▶ Elimination des autres étiologies : sérologies virales négatives, pas de détection d'auto-anticorps
- ▶ Diagnostic : ~~Carcinome hépatocellulaire infiltrant?~~
→ Hépatite au thé vert

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
 - Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
 - Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), ...
- prise de thé vert en association à un régime amaigrissant
- ▶ 15 jours après → ictère, ALAT 10N, ASAT 6N, PAL 4N
 - ▶ Élimination des autres étiologies : sérologies virales négatives, pas de détection d'auto-anticorps
 - ▶ Diagnostic : Carcinome hépatocellulaire infiltrant?
 - Hépatite au thé vert : diminution de la cytolyse une semaine après l'arrêt du thé vert

Sachet de thé vert Yunnan Tuocha[®]
Quantité de thé vert consommée?

Discussion

Une hépatite au thé vert?

- ▶ Patient : 53 ans, IMC = 32,1 kg/m²
- Antécédents : Reflux gastro-œsophagien, Cirrhose d'origine éthylique (Child C12), Hypertrophie ventriculaire gauche
- Traitement associés : Mopral[®] (oméprazole), Fozytec[®]
- prise de thé vert en association à un régime amaigrissant

- ▶ 15 jours après → ictère, ALAT 10N, ASAT 6N, PAL 4N
- ▶ Elimination des autres étiologies : sérologies virales négatives, pas de détection d'auto-anticorps
- ▶ Diagnostic : Carcinome hépatocellulaire infiltrant?
 - Hépatite au thé vert : diminution de la cytolyse une semaine après l'arrêt du thé vert → **Importance de l'interrogatoire !**

Discussion

Importance de l'interrogatoire

Recherche de tous les produits potentiellement hépatotoxiques

▶ Thé vert (Camellia sinensis) :



- ✓ Effets bénéfiques et toxiques liés au gallate d'épigallocatechol = un polyphénol à propriété amaigrissante mais pro-oxydant au niveau hépatique ⁽¹⁾

✓ En 2003, l'Exolise[®] (extrait hydroalcoolique fort de thé vert) a été retiré du marché suite à des cas d'hépatites graves → mais pas de remise en question de l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation

✓ BMJ, 2015 :

- 16 ans, pas d'antécédents
- Thé vert acheté sur internet pour maigrir
- 3 tasses/j pdt 3 mois
- Ictère, ALAT 4371 UI/L (pas d'élévation des PAL)
- Evolution favorable : régression rapide de la cytolysse à l'arrêt du thé vert, normalisation lors du suivi à 2 mois

Unusual association of diseases/symptoms

CASE REPORT

Chinese green tea and acute hepatitis: a rare yet recurring theme

Sebastian Thomas Lugg,¹ Darryl Braganza Menezes,² Simon Gompertz¹

(1) Mazzanti G et al., Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(4):331-41.

Discussion

Importance de l'interrogatoire : Rechercher la prise de paracétamol

- ✓ Très utilisé et utilisation banalisée alors que sa toxicité hépatique est peu connue des patients
- ✓ Sur les 330 cas d'hépatites médicamenteuses identifiés par le DIM, 246 cas soit 75% ont été exclus parce que le médicament suspecté était le paracétamol
- ✓ Suspecté chez plus d'un quart des patients de cette étude
- ✓ Des hépatites aiguës peuvent survenir aux posologies thérapeutiques du paracétamol

Discussion

Importance de l'interrogatoire : Rechercher la prise de paracétamol

- ✓ Très utilisé et utilisation banalisée alors que sa toxicité hépatique est peu connue des patients
- ✓ Sur les 330 cas d'hépatites médicamenteuses identifiés par le DIM, 246 cas soit 75% ont été exclus parce que le médicament suspecté était le paracétamol
- ✓ Suspecté chez plus d'un quart des patients de cette étude
- ✓ Des hépatites aiguës peuvent survenir aux posologies thérapeutiques du paracétamol
- ✓ Récemment, arrivée sur le marché de nouvelles présentations d'Effergal[®] : arômes cappuccino ou vanille-fraise



Usage fréquent et banalisé !

Conclusion

- ▶ De nombreuses classes médicamenteuses peuvent être à l'origine d'hépatite :
 - ✓ antalgiques et antibiotiques principalement dans cette étude
- ▶ Nombreux facteurs de risque retrouvés
- ▶ Importance de l'interrogatoire : phytothérapie
- ▶ Rôle du paracétamol
- ▶ Enregistrement a posteriori dans la Base Nationale de Pharmacovigilance
- ▶ Très faible % de cas notifiés → Sensibilisation continue des professionnels de santé à la déclaration des évènements indésirables

Merci de votre attention