

Une hépatite cholestatique probable chez une personne âgée sous l'effet de l'imipénem-cilastatine

Sabrina Goffin, Louise Mallet

Résumé :

Objectif : Présentation d'un cas d'hépatite cholestatique probable chez une personne âgée sous l'effet de l'imipénem-cilastatine.

Résumé du cas : Il s'agit d'une femme de 98 ans qui développe un abcès splénique à la suite de sa récente pancréatectomie partielle. On effectue un drainage chirurgical et on instaure un traitement à l'imipénem-cilastatine avec une posologie de 500 mg chaque six heures par voie intraveineuse. L'état général de la patiente se détériore rapidement. Les résultats biologiques révèlent une élévation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transférase et des transaminases. On diminue la posologie de l'imipénem-cilastatine à 500 mg, deux fois par jour, puis on cesse le traitement sept jours plus tard. Les résultats biologiques se normalisent rapidement, et la patiente récupère sans séquelles.

Discussion : On note l'hépatite cholestatique en présence d'une augmentation importante des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transférase, d'une élévation moindre des transaminases. Le tableau clinique peut révéler des malaises, de la nausée, de l'anorexie, de la fatigue, et un ictère avec prurit. Il est rare de constater une hépatite cholestatique quand le patient est sous l'effet de l'imipénem-cilastatine. Différents mécanismes ont été envisagés pour expliquer ce cas, soit un dysfonctionnement direct des canaux biliaires ou un mécanisme immunologique.

Conclusion : Nous avons tenu l'imipénem-cilastatine responsable de la survenue de l'atteinte hépatique chez notre patiente. En utilisant l'échelle de Naranjo, nous avons obtenu un score d'imputabilité de huit (8), ce qui signifie la présence d'une hépatite cholestatique probable sous imipénem-cilastatine. Cet effet indésirable rare, lié à l'imipénem-cilastatine, reste peu décrit dans la littérature médicale et a été réversible chez cette patiente.

Mots clés : Imipénem-cilastatine, hépatite aiguë cholestatique, cholostase

Introduction

Les antibiotiques représentent une cause importante et fréquente d'hépatotoxicité¹⁻³. L'amoxicilline combinée avec l'acide clavulanique a été souvent associée à la présence d'hépatite cholestatique⁴⁻⁶. Une recherche sous

MEDLINE a révélé deux cas d'hépatotoxicité associés à l'utilisation d'imipénem-cilastatine^{7,8}. Nous rapportons un cas d'hépatite cholestatique chez une personne âgée, lié à la prise de l'imipénem-cilastatine.

Présentation du cas

Une femme âgée de 98 ans est hospitalisée pour une résection d'un insulinome ; on pratique donc une pancréatectomie partielle. À la suite de nombreuses complications antérieures et postérieures à la chirurgie, la patiente est transférée en juin à l'Unité de gériatrie pour bénéficier de services de réadaptation.

Dans ses antécédents, on note une histoire d'hypertension, d'angine, d'angioplastie et la pose d'une endoprothèse vasculaire dans l'artère coronaire droite ainsi que des diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Lors de son transfert à l'Unité de gériatrie, elle prend les médicaments suivants : de la nitroglycérine, un timbre de 0,4 mg à appliquer une fois par jour le matin à 8 h et à enlever le soir à 20 h, du furosémide, 40 mg une fois par jour, le matin, de l'amlodipine, 5 mg une fois par jour, de l'acétaminophène, 650 mg quatre fois par jour au besoin, de la dompéridone, 10 mg trois fois par jour, de la vancomycine, 500 mg quatre fois par jour et du lorazépam, 1 mg une fois par jour au coucher au besoin. La patiente ne présente aucune allergie. Son poids à l'admission à l'Unité de gériatrie est de 43 kg. Sa clairance à la créatinine calculée à son admission à l'Unité de gériatrie est de 22 ml par minute. On effectue un ajustement de ses médicaments, soit un sevrage graduel de la vancomycine et l'arrêt de la dompéridone et du lorazépam.

La période de réadaptation se passe plutôt bien, et la patiente est prête à quitter l'hôpital pour s'en aller dans une résidence pour personnes semi-autonomes. Le 15 août, elle présente des frissons et se plaint soudainement de crampes abdominales associées à des nausées. La

Sabrina Goffin, D. Pharm., au moment de la rédaction de l'article, Sabrina Goffin était étudiante en 5^e année à la Faculté de sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Paris V. Elle est présentement pharmacienne en officine à Paris

Louise Mallet, B.Sc. Pharm, Pharm.D., CGP, est professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne en gériatrie au Centre Universitaire de Santé McGill

patiente est agitée et fait un pic fébrile à 39°C. On suspecte alors une septicémie. On lui administre 650 mg d'acétaminophène, quatre fois par jour, pour diminuer la température. Le 18 août, un second épisode de frissons et de fièvre apparaît.

Le 19 août, une échographie abdominale révèle un abcès splénique probablement associé à sa récente pancréatectomie partielle. Le 20 août, on effectue un drainage chirurgical. Aucune complication n'apparaît, et on prélève 120 ml de liquide de couleur jaune verdâtre aux fins d'analyse. En attendant les résultats biologiques et après que la patiente a reçu une consultation en infectiologie, on a commencé une antibiothérapie empirique à l'imipénem-cilastatine, par voie intraveineuse, avec une posologie de 500 mg chaque six heures, ceci en raison du large spectre d'action du produit. Outre le traitement à l'antibiotique, on a procédé au drainage de l'abcès à l'aide d'un cathéter de drainage pigtail. La patiente était cliniquement stable. Les résultats biologiques montrent alors un taux élevé de globules blancs, soit 26,75 x 10⁹/L, et des phosphatases alcalines : 361 U/L.

Le 23 août, la patiente se plaint soudainement de nausées, de douleurs abdominales et d'anorexie. Elle demeure apyrétique. Le bilan biologique révèle une élévation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl-transférase, des transaminases et de la bilirubine totale (tableau I).

Le bilan étiologique effectué le 24 août comprend une tomodensitométrie abdominale des canaux biliaires : aucune anomalie du parenchyme hépatique n'est visible. La même journée, on diminue la posologie d'imipénem-cilastatine à 500 mg par voie intraveineuse, deux fois par jour, et l'antibiotique est discontinué le 31 août. L'évolution clinique de la patiente est favorable, on observe la disparition des symptômes après la diminution et l'arrêt du traitement à l'imipénem-cilastatine. Un bilan biologique effectué quelques jours après l'arrêt de

l'imipénem-cilastatine révèle le retour à la normale du bilan hépatique.

Discussion

On a tenu l'imipénem-cilastatine pour responsable dans la survenue de l'atteinte hépatique chez notre patiente. En utilisant l'échelle de Naranjo⁹, un score d'imputabilité de huit (8) a été obtenu. L'état de la patiente était stable lorsque celle-ci était sous l'influence des autres médicaments administrés depuis quelques mois. Le bilan hépatique et les autres tests biologiques étant tous normaux lors de son admission à l'unité de gériatrie, ils n'ont pas été mis en cause dans la survenue de l'hépatite cholestatique.

La patiente a reçu un traitement par imipénem-cilastatine, administré à raison de 500 mg, quatre fois par jour, par voie intraveineuse, pendant quatre jours pour voir la posologie ajustée selon sa fonction rénale¹⁰ à raison de 500 mg deux fois par jour pendant sept jours. On a noté une élévation des marqueurs biologiques à partir du 2^e jour du traitement ; les signes et symptômes cliniques (nausées, douleurs abdominales et anorexie) quatre jours après le début du traitement. On a constaté le retour à la normale du bilan hépatique une journée après la diminution de la posologie d'imipénem-cilastatine et le total rétablissement de la patiente trois jours après l'arrêt de l'administration du médicament.

Les toxicités hépatiques médicamenteuses peuvent prendre diverses formes. La cholestase pure représente une manifestation fréquente d'une atteinte hépatique associée à un médicament. Il s'agit d'une diminution et parfois d'un arrêt total de l'écoulement de la bile à l'intérieur des canaux biliaires situés dans le foie. La production de la bile est associée à un processus complexe de transport, dans les canalicules biliaires, des anions organiques comme le glutathion, les acides biliaires, les phospholipides et le cholestérol des hépatocytes^{2,11}.

Tableau I : Résultats des tests de laboratoire

Tests	Valeurs normales	18/07	20/07	06/08	16/08	18/08	20/08	23/08	24/08	25/08	27/08	30/08	03/09
Phosphatase alcaline	25-200 U/L	167	120		128		361	812	914	632	373	298	182
Asparginase aminotransférase (AST)	6-35 U/L	13							88				
Alaninaminotransférase (ALAT)	6-45 U/L	13	12		13		25	95	66	39	20	12	8
Gamma-glutamyl transférase (GGT)	0-40 U/L	66						575					
Bilirubine Totale	1,7-18,9 µmol/L	9	6		10		14	69	30	21	13	15	12
Globules blancs	4-11,10 ⁹ /L			8,58	8,20	11,3	26,75	16,75	17,26		15,53	10,3	6,70
Neutrophiles	1,60-7,70 nmol/L						7,26	10,26	14,93		13,54	8,21	4,64
Creatinine sérique	55-110 µmol/L	73							73	75	83	73	66

Certains médicaments et/ou leurs métabolites peuvent devenir des substrats de ces transporteurs ou les inhiber et provoquer ainsi une cholostase². Les niveaux de transaminases sont généralement normaux ou peu modifiés avec une élévation importante des phosphatases alcalines et de la gamma glutamyl transférase. Le tableau clinique d'ictère avec prurit est souvent présent².

L'hépatite cholestatique est associée à une augmentation des phosphatases alcalines d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale, à une augmentation du gamma-glutamyl transférase, à une élévation moindre des transaminases soit d'au moins deux fois la limite supérieure de la normalité et à une augmentation de la bilirubine totale. Le tableau clinique peut révéler des malaises, de la nausée, de l'anorexie, de la fatigue et de l'ictère avec prurit^{2,11}. Chez notre patiente, on note des symptômes de nausées, de douleurs abdominales et d'anorexie ainsi qu'une élévation importante des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyltransférase.

De nombreux cas d'atteintes hépatiques ont été décrits dans la littérature médicale avec l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique^{4,6}. Ces atteintes hépatiques sont le plus souvent de nature cholostatiques et sont habituellement bénignes. Elles touchent plus souvent les personnes âgées de plus de 60 ans ayant subi un traitement à l'amoxicilline-acide clavulanique pendant au moins une semaine. Le mécanisme d'action n'est pas encore très bien élucidé^{4,6}. L'acide clavulanique, ou un des ses métabolites, semble être à l'origine de cette atteinte hépatique. En effet, des études ont noté l'absence d'une aggravation ou de rechute d'atteinte hépatique après l'administration de l'amoxicilline seule alors que la réintroduction de l'association amoxicilline-acide clavulanique a provoqué une récurrence des symptômes^{12,13}. Notons que des hépatites cholestatiques ont été également associées à la prise de ticarcilline-acide clavulanique¹⁴ et des modifications de tests hépatiques ainsi que l'élévation des phosphatases alcalines sont décrits avec l'association pipéracilline-tazobactam^{15,16}.

L'hépatite cholestatique sous imipénem-cilastatine est rare. Quattropani et coll. rapportent un cas d'hépatite cholestatique chez un patient de 20 ans, qui avait reçu une dose unique de 1g de pipéracilline et de l'imipénem-cilastatine à une posologie de 500 mg, trois fois par jour pendant trois jours. On a observé une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines ainsi qu'un ictère avec prurit, de la fatigue et de la fièvre deux semaines après qu'il a reçu son congé de l'hôpital. Le tableau clinique et biologique est revenu à la normale trois mois plus tard⁷. Un autre cas est celui d'une patiente de 22 ans, qui a présenté une hépatite cholestatique sous imipénem-cilastatine réversible à l'arrêt de l'administration du médicament⁸.

Dans le cas de notre patiente, il est difficile d'élucider spécifiquement le mécanisme de cette hépatite cholestatique. En effet, nous n'avons pas pu retenir l'hypothèse d'un mécanisme immunologique, puisque la patiente n'a pas présenté d'éruption cutanée et que les résultats biologiques ne montraient pas d'hyperéosinophilie. Aucune biopsie n'ayant été effectuée, nous ne pouvons pas entamer une étude approfondie du foie. De plus, la tomographie abdominale ne montre aucune obstruction des canaux biliaires, l'hypothèse n'est donc pas valide. Malheureusement aucune investigation supplémentaire n'a été effectuée chez cette patiente, et les seuls éléments que nous avons à notre disposition sont insuffisants pour expliquer le mécanisme exact de cet effet indésirable.

La diminution de la posologie d'imipénem-cilastatine a entraîné la normalisation de la quasi-totalité des constantes biologiques. Cette information appuie bien la corrélation qui existe entre la prise de médicament et l'atteinte hépatique. Cependant, il faut noter que la posologie de départ administrée à la patiente était inadaptée. En effet, la patiente était âgée et elle souffrait en outre d'insuffisance rénale grave avec une clairance à la créatinine à 22 ml/min. La posologie d'imipénem-cilastatine aurait dû être adaptée à notre patiente, une adaptation qui a d'ailleurs été effectuée le 24 août⁹. Selon la suggestion de la pharmacienne, nous avons diminué la dose d'imipénem-cilastatine à 500 mg, deux fois par jour. Le traitement antibiotique a été maintenu moyennant une surveillance régulière de la patiente et de ses constantes biologiques, car le pronostic d'un tel traitement est généralement bon. De plus, aucune étude abordant le suivi des patients souffrant de choléstase induite par un médicament n'apparaît dans la littérature médicale.

Conclusion

L'hépatite cholostatique due à l'imipénem-cilastatine reste un effet indésirable rare puisque seuls deux (2) cas ont été rapportés dans la littérature médicale^{7,8}. La patiente présentait plusieurs facteurs de risques qui ont favorisé la survenue de cet effet indésirable, tels que l'âge, une insuffisance rénale grave, la dose élevée d'antibiotique. De plus, cet effet est réversible, puisque la patiente a récupéré sans séquelles apparentes, mais il faut noter que cet épisode a entraîné la prolongation de son séjour à l'hôpital.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet

Professeure titulaire de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

C.P. 6128, Succursale Centre Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone : 514 343-7002

Télécopieur : 514 343-6120

Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Abstract

Objective: To discuss a case of probable cholestatic hepatitis in an elderly patient treated with imipenem-cilastatin.

Case Summary: A 98-year old woman developed a splenic abscess following a recent partial pancreatectomy. A surgical drain was placed and treatment with intravenous imipenem-cilastatin was initiated at a dose of 500 mg every 6 hours. The patient deteriorated rapidly. Biochemistry analysis showed elevated alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase and transaminase. The dose of imipenem-cilastatin was decreased to 500 mg twice daily and subsequently discontinued seven days later. Biochemistry values rapidly normalized and the patient recovered without any sequelae.

Discussion: Cholestatic hepatitis was observed along with major elevations in alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase and with a minor elevation in transaminase. Clinically, patients may present with malaise, nausea, anorexia, fatigue and jaundice with pruritis. Cholestatic hepatitis is rarely observed with the use of imipenem-cilastatin. Different etiologies were entertained to explain this case, such as biliary dyskinesia or an auto-immune process.

Conclusion: The use of imipenem-cilastatin was deemed to have caused the hepatic complications observed in our patient. To ascertain causality, use of the Naranjo probability scale revealed a score of 8 implying likely hepatic cholestasis under treatment with imipenem-cilastatin. This rare side effect observed with the use of imipenem-cilastatin is hardly described in the medical literature but was seen to be reversible in this patient.

Key words: Imipenem-cilastatin, acute hepatic cholestasis, cholestasis

Références

1. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207-17.
2. Mohi-ud-din R, Lwsi JH. Drug-and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:95-132.
3. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-26.
4. Mari JY, Guy C, Beyens MN, Ollagnier M. Hépatite médicamenteuse d'apparition retardée. Évoquer le rôle de l'association amoxicilline-acide clavulanique. *Thérapie* 2000;55:699-704.
5. Gresser U. Amoxicillin: clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects: review of literature. *Eur J Med Res* 2001;6:139-49.
6. Larrey D, Vial T, Micallef A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, et coll. Hepatitis associated with amoxicillin/clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368-71.
7. Quattropani C, Schneider M, Helbling A, Zimmermann A, Krähenbühl S. Cholangiopathy after short-term administration of piperacillin and imipenem/cilastatin. *Liver* 2001;21:213-6.
8. Schreiber C, May B. Cholestasis in imipenem/cilastatin treatment. *Z Gastroenterol* 1993;31(suppl 2):76-7.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
10. Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc* 1999;74 :420-34.
11. Russmann S, Lauterburg BH. Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses. *Forum Med Suisse* 2002;44:1044-50.
12. Richardet JP, Mallal 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.
13. Peroux JL, Peroux E, Jais F, Philit F, Chichmanian RM. Hépatotoxicité de l'Augmentin : responsabilité de l'acide clavulanique? A propos d'un cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;15:102-3.
14. Ryan J, Dudley FJ. Cholestasis with ticarcillin-potassium clavulanate. (lettre). *Med J Aust* 1992;156:291.
15. Gould IM, Ansary A, Harvey G, Douglas JG, Smith CC, Reid TM. Piperacillin/tazobactam in the treatment of serious acute soft tissue infection. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17:187-90.
16. Kuye O, Teal J, DeVries VG, Morrow CA, Tally FP. Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(suppl A):113-24.