

Hépatotoxicité liée à l'irbésartan : à propos d'un cas

Hélène Bernier

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'hépatotoxicité probablement associée à la prise d'irbésartan.

Résumé du cas : Il s'agit d'une patiente de 72 ans qui a consulté à l'urgence d'un centre hospitalier régional pour des nausées persistantes ayant débuté quelques semaines plus tôt mais qui se sont aggravées durant les quatre derniers jours. Deux nouveaux médicaments avaient été introduits quelques mois auparavant, soit l'irbésartan et le diclofénac, mais la prise de ce dernier avait été interrompue un mois et demi auparavant. Son bilan hépatique montrait une augmentation de la phosphatase alcaline et des transaminases ainsi qu'une bilirubinémie dans les valeurs normales. Après l'arrêt de la prise de l'irbésartan, le bilan hépatique s'est rapidement normalisé.

Discussion : Une douzaine de cas d'hépatotoxicité liée aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont décrits dans la documentation scientifique. Cinq de ces cas impliquent l'irbésartan. Le plus souvent, une atteinte hépatique secondaire à la prise d'irbésartan, se traduit par une cholestase. De plus, un cas d'hépatotoxicité ressemble à celui présenté dans cet article.

Conclusion : Selon l'algorithme de Naranjo, la réaction présentée par cette patiente est probablement liée à l'irbésartan. Même si le nombre de cas décrits dans la littérature médicale est faible, nous savons que beaucoup de patients sont exposés à cette classe de produits et que les effets indésirables liés aux médicaments sont sous-déclarés. Il faut donc demeurer vigilant en présence d'une personne recevant un médicament de cette classe et dont le bilan hépatique est perturbé.

Mots clés : irbésartan, hépatotoxicité, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Introduction

L'irbésartan est un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA) indiqué pour traiter l'hypertension et la néphropathie diabétique¹. L'hyperkaliémie et l'hypotension orthostatique sont les effets indésirables que l'on rencontre le plus souvent en présence de ce médicament¹. On rapporte quelques cas d'hépatotoxicité dans la

documentation scientifique en relation avec l'irbésartan, mais aussi avec le losartan, le candésartan et le valsartan^{2,4 6,9,10}.

Présentation du cas

Une femme de 72 ans, ayant comme antécédents un diabète de type 2, de l'hypertension et une dyslipidémie, se présente à l'urgence d'un centre hospitalier régional pour des nausées qui durent depuis environ quatre semaines mais qui se sont aggravées au cours des derniers jours. En effet, depuis quatre jours, elle est incapable de s'alimenter, mais elle réussit tout de même à prendre ses médicaments. Elle n'a pas de diarrhée, ni de vomissements, ni d'ictère, et sa température est normale. Elle ne souffre pas, et l'examen physique ne révèle rien de particulier. La patiente ne fume pas, ne prend que très rarement de l'alcool et n'a pas d'allergie aux médicaments. Elle n'a pas non plus d'antécédents de maladie hépatique.

L'histoire médicamenteuse complète est présentée au tableau I. On note que, trois mois auparavant, elle a souffert de douleurs à l'épaule pour lesquelles son médecin lui a prescrit du diclofénac, qu'elle a utilisé pendant six semaines consécutives environ, et une injection de triamcinolone un mois plus tard. Elle ne prend donc plus de diclofénac depuis un mois et demi environ. L'irbésartan 150 mg une fois par jour lui a été prescrit deux jours avant l'introduction du diclofénac, pour traiter une hypertension récente. La patiente prend l'acide acétyl salicylique (AAS), l'atorvastatine, le gliclazide et la metformine depuis au moins deux ans. Il lui arrive d'utiliser l'acétaminophène en automédication pour des douleurs arthritiques. Elle a aussi utilisé du collagène, un produit de santé naturel, pour soulager ses douleurs, mais elle n'en prend plus depuis plusieurs semaines. Les résultats détaillés des examens et analyses sanguines sont présentés au tableau I. On remarque une élévation importante de la phosphatase alcaline et des enzymes hépatiques aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT). La bilirubinémie demeure toutefois dans les valeurs normales, et les gamma-glutamyltransférases (GGT) n'ont pas été dosées. L'échographie abdominale montre une stéatose hépatique légère ne pouvant expliquer une telle perturbation du bilan hépatique. Les éosinophiles sont normaux, et les tests de dépistage pour

Hélène Bernier, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CSSS de Rimouski-Neigette

Tableau I : Histoire médicamenteuse et résultats des analyses sanguines

MÉDICAMENTS							Hospitalisation 14 déc. 06					
	Jan 05	Fév 06	Août 06	Sep 06	Oct 06	Nov 06	J 0	J 2	J 4	Fév 07	Jui 08	Déc 08
AAS 80 mg 1 fois/j	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Atorvastatine 10 mg 1 fois/j	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓
Gliclazide 40 mg 2 fois/j	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓
Metformine 500 mg 2 fois/j	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Irbésartan 150 mg 1 fois/j	-	-	-	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-
Diclofénac 50 mg 3 fois/j	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
Triamcinolone inj	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-
Cyclobenzaprine au besoin	?	?	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Célécoxib 200 mg 1 fois/j	?	?	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amlodipine 5 mg 1 fois/j	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓
Acétaminophène au besoin	?	?	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓
Ibuprofène au besoin	?	?	-	-	-	-	-	-	-	?	?	✓
AAS-butalbital-codéine au besoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	?	?
LABORATOIRES												
AST (U/L)		18					871	381	99	15	16	
ALT (U/L)		21					1557	954	524	17	16	
Phosphatase alcaline (U/L)		92					450	367	364	-	85	
Bilirubine totale (µmol/L)							18	10	8	7	-	
Formule sanguine							N					
RIN							1,0					

AAS : Acide acétyl salicylique; j : jour; AST : Aspartate aminotransférase; ALT : Alanine aminotransférase; N : Normale; RIN : Ratio international normalisé

l'hépatite A, B et C, le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) sont tous négatifs. On suspecte une hépatite d'origine médicamenteuse, et le médecin interrompt arbitrairement la prescription d'atorvastatine, de gliclazide et d'irbésartan.

On remarque que, dès la première journée d'hospitalisation de la patiente, les enzymes hépatiques AST et ALT ont diminué significativement ainsi que la phosphatase alcaline. Pour cette raison, une investigation médicale

plus poussée n'était pas nécessaire. Au congé de l'hôpital, soit quatre jours après son admission, la patiente ne présente plus de symptômes, et seul l'irbésartan n'est pas réintroduit. Deux mois après l'hospitalisation, les enzymes hépatiques et la phosphatase alcaline sont revenus à leur niveau de base, et le bilan hépatique est demeuré normal au cours des deux années qui ont suivi l'épisode. La patiente n'a jamais repris d'irbésartan ni d'autres ARA et a utilisé de l'ibuprofène occasionnellement pour remplacer le diclofénac.

Analyse

De façon générale, deux grands mécanismes sont proposés pour expliquer la toxicité hépatique liée aux médicaments : l'hépatotoxicité intrinsèque et l'hépatotoxicité idiosyncratique. Dans la première forme, l'hépatocyte est détruit directement par une réaction physico-chimique induite par une toxine ou indirectement si la toxine interfère avec le métabolisme de la cellule (cytolytique) ou son processus sécrétoire (cholestatique). La toxicité survient après une courte exposition au médicament et est liée à la dose utilisée. Elle est donc prédictible¹¹.

L'hépatotoxicité idiosyncratique est, quant à elle, imprévisible et peut être causée par une réaction d'hypersensibilité ou une réaction métabolique. Dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité, les symptômes se développeront habituellement après une semaine et jusqu'à un an après l'exposition au médicament et seront accompagnés d'un rash, de fièvre et d'une éosinophilie. Lors d'une réexposition, les symptômes réapparaîtront rapidement¹¹.

L'aberration d'une voie métabolique pourrait aussi expliquer l'hépatotoxicité idiosyncratique. Dans ce cas, il n'y a pas de signes d'allergie. Les signes de toxicité peuvent se manifester une semaine après l'exposition au médicament et jusqu'à plus de 12 mois après celle-ci ainsi que lors d'une réexposition; les symptômes réapparaîtront généralement après plusieurs doses. Que l'idiosyncrasie soit immunologique ou métabolique, la réaction pourrait être de nature cytolytique ou cholestatique¹¹. Dans le cas présenté ici, puisque la prise d'AAS et de metformine n'a jamais été interrompue, même durant l'hospitalisation, ces médicaments ont été exclus de la présente analyse d'imputabilité. De plus, la patiente prenait l'atorvastatine et le gliclazide depuis au moins deux ans, et ceux-ci ont été réintroduits dès la fin de l'hospitalisation sans que le bilan hépatique en soit perturbé. Pour cette raison, ces deux médicaments ont également été écartés de l'analyse.

La patiente ne prenait plus de diclofénac depuis environ un mois et demi au moment où elle a été hospitalisée. Même si tout porte à croire que le diclofénac n'est pas le médicament responsable de la présente hépatotoxicité, il mérite que l'on s'attarde quelques instants sur sa capacité à induire une telle réaction.

Bien que plusieurs cas d'hépatotoxicité induite par le diclofénac soient rapportés, la fréquence de ce type de réaction est très faible compte tenu du grand nombre de patients traités avec ce médicament à travers le monde¹². Dans la majorité des cas, les patients se présentent avec des nausées, une hépatomégalie et une jaunisse entre quatre semaines et 12 mois après avoir entrepris le traitement¹²⁻¹⁵. Les AST et ALT atteignent des valeurs 30 à

40 fois plus élevées que la valeur normale. La résolution des symptômes et la normalisation des marqueurs biochimiques peuvent prendre jusqu'à 16 semaines après l'arrêt de la prise du médicament¹⁵. Le diclofénac constitue l'exemple typique d'une réaction idiosyncratique de type métabolique bien qu'une réaction immunologique puisse en être le mécanisme potentiel dans une minorité de cas¹².

Très peu de cas d'hépatotoxicité induite par un ARA sont rapportés dans la littérature scientifique. Une douzaine de cas au total impliquaient le candésartan, le valsartan, le losartan ou l'irbésartan^{2,4,6,10}. Le plus souvent, les patients présentaient de l'anorexie, des douleurs abdominales et une jaunisse, une semaine à six mois après avoir commencé à prendre leur médicament³. Aucun cas de mortalité n'a été signalé³.

Cinq cas de toxicité hépatique induite par l'irbésartan ont été répertoriés, dont quatre sont exposés ici (Tableau II). Hariraj et coll. rapportent le cas d'une femme de 62 ans ayant présenté une élévation marquée de la bilirubine et de la phosphatase alcaline un mois après l'instauration de l'irbésartan 300 mg par jour². Sa condition s'est lentement améliorée, et la bilirubine est revenue à des valeurs normales 16 semaines après la suppression du médicament. Andrade et coll. citent, quant à eux, le cas d'un homme de 56 ans, s'étant présenté avec des symptômes de jaunisse et d'anorexie seulement huit jours après avoir commencé à prendre de l'irbésartan 300 mg par jour³. Les enzymes hépatiques ainsi que la bilirubine et la phosphatase alcaline étaient tous significativement élevés. La biopsie hépatique a démontré une inflammation portale modérée et une cholestase hépatique. La condition du patient s'est améliorée lentement, et des anomalies biochimiques ont persisté jusqu'à 15 mois après la suppression de l'irbésartan. Le troisième cas, celui rapporté par Annicchiarico et coll., présente un homme de 69 ans, admis pour fatigue et jaunisse un mois après avoir commencé à prendre de l'irbésartan 300 mg par jour⁴. Les taux d'enzymes hépatiques, de phosphatase alcaline, de bilirubine et de GGT avaient augmenté. Une semaine après l'arrêt du médicament, les symptômes étaient toujours présents, et les marqueurs de la fonction hépatique ne s'amélioraient pas. On a alors entrepris l'administration de prednisone, et deux mois plus tard, la fonction hépatique redevenait normale. Puis deux semaines après l'interruption de la prescription de prednisone, les symptômes sont réapparus, les marqueurs biochimiques ont augmenté, et une biopsie hépatique a montré des infiltrats inflammatoires et une cholestase sévère. L'administration de prednisone a été reprise en association avec l'azathioprine. Le traitement avec le corticostéroïde a duré cinq mois et celui avec l'immunosuppresseur, deux ans. Péron et coll. relatent le cas d'une femme de 51 ans ayant présenté une éruption cutanée urticarienne généralisée, trois semaines après le début d'un traitement par l'irbésartan 150 mg par jour⁵.

Tableau II : Résumé des cas cliniques d'hépatotoxicité liée à l'irbésartan

	Sexe/ âge (ans)	Signes et symptômes	AST / ALT (U/L)	Bil (μ mol/L)	PA (U/L)	GGT (U/L)	Début des symptômes	Normalisa- tion de la fonction hépatique	Nature de la réaction	Mécanisme proposé
Hariraj et coll ² (2000)	F / 62	Hépatomé- galie Jaunisse	177 / x	403	3193	1924	1 mois	16 semaines	Cholesta- tique	Métabo- lique
Andrade et coll ³ (2002)	H / 56	Anorexie Jaunisse	1438/ 2646	129	305	384	8 jours	15 mois	Cholesta- tique	Immunoal- lergique
Annicchiar- rico et coll ⁴ (2005)	H / 69	Fatigue Jaunisse	821/ 1449	544	515	157	1 mois	Traitement 2 ans avec immunosup- presseurs	Cholesta- tique	Immunoal- lergique
Péron et coll ⁵ (2005)	F / 51	Urticaire	237 / 890	-	-	506	3 semaines	1 mois	Cytolytique	Immunoal- lergique
Bernier H (2010)	F / 72	Anorexie Nausées	871/ 1557	18	450	-	2 mois	1 mois	Cytolytique	Métabo- lique

AST : Aspartate aminotransférase; ALT : Alanine aminotransférase; Bil : bilirubine totale; F : Femme; GGT : gamma glutamyltransférase; H : Homme; PA : phosphatase alcaline

Le bilan hépatique était modérément perturbé et démontrait une élévation des AST, des ALT et des GGT. La patiente ne présentait pas de signes ictériques. Environ un mois après l'arrêt du traitement, l'activité des transaminases est redevenue normale.

Dans le cas présenté ici, la patiente ne montrait aucun symptôme d'allergie, et sa formule sanguine était normale. Les nausées sont apparues environ huit semaines après l'introduction de l'irbésartan mais deux semaines après l'arrêt de la prise de diclofénac. Les doses de tous ses médicaments étaient dans l'écart habituel, et l'apparition d'une telle réaction était imprévisible. Puisque les taux d'enzymes hépatiques étaient élevés et que ceux de la bilirubine étaient normaux, il s'agit fort probablement d'une hépatotoxicité cytolytique.

Discussion

Les signes et symptômes de la patiente ont débuté environ huit semaines après l'introduction de l'irbésartan et ont cessé rapidement après l'arrêt de son administration. Il existe donc un lien temporel fort entre les deux événements. De plus, des cas de toxicité hépatique ont été rapportés en présence des ARA, dont l'irbésartan. Le tableau II compare les quatre cas discutés plus haut avec celui dont il est question dans cet article. On note que trois patients présentaient une cholestase hépatique prolongée alors qu'un seul a eu une réaction cytolytique avec résolution rapide des symptômes et du bilan hépatique après l'arrêt de la prise du médicament. Ce dernier cas correspond davantage à la situation de la patiente citée dans cet article. Cependant, la manifestation clinique au départ était quand même différente, la patiente n'ayant pas eu de symptômes allergiques semblables à

l'urticaire. Ce qui laisse présager que le mécanisme impliqué dans la survenue de cette réaction est davantage de type métabolique qu'immunologique. D'ailleurs, trois des quatre cas mentionnés ont présenté des signes et symptômes d'allergie. Aucun des cas répertoriés ne correspond exactement à la situation de la patiente. Cependant, le faible échantillon de cas déclarés nous empêche peut-être d'en trouver un similaire.

Fait important à signaler, tous les médicaments que prenait la patiente ont été réintroduits (sauf le diclofénac et l'irbésartan) sans qu'il y ait modification du bilan hépatique, et ce, sur une période de deux ans. Même si le diclofénac peut provoquer des réactions semblables à ce qui a été décrit, le fait que son administration ait été interrompue depuis plusieurs semaines avant le moment où les symptômes se sont accentués nous empêche de l'incriminer. Selon l'algorithme de Naranjo, nous sommes en présence d'un effet indésirable probablement causé par l'irbésartan¹⁶.

Conclusion

Les ARA, dont l'irbésartan, sont des médicaments utilisés très fréquemment dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Même si le nombre de cas d'hépatotoxicité décrits dans la documentation scientifique est faible, nous savons que beaucoup de patients sont exposés à cette classe de médicaments et que les effets indésirables liés aux médicaments sont généralement sous-déclarés¹⁷. Il faut donc demeurer vigilant en présence d'une personne recevant un ARA et dont le bilan hépatique est perturbé. Dans ce cas, le retrait du médicament est alors justifié, et un suivi du bilan hépatique devrait être réalisé.

Remerciements

Je tiens à remercier Marc Parent, pharmacien au CHUQ (Pavillon SFA), pour la relecture du texte et pour ses judicieux commentaires. Je remercie également le Dr Jean-Pierre Arsenault, chirurgien au CSSS de Rivière-du-Loup, pour sa précieuse collaboration.

Pour toute correspondance :

Hélène Bernier

Département de pharmacie

CSSS de Rimouski-Neigette

150, avenue Rouleau

Rimouski (Québec) G5L 5T1

Téléphone : 418 724-3000, poste 8758

Télécopieur : 418 724-8646

Courriel : helene.bernier.csssrn@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Sanofi-Aventis. Monographie de l'irbésartan (Avapro). Laval, Canada. Décembre 2008.
2. Hariraj R, Stoner E, Jader S, Preston DM. Prolonged cholestasis associated with irbesartan. *BMJ* 2000;321:547.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Vega JL, Garcia-Cortes M, Casado M et coll. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:887-90.
4. Annicchiarico BE, Siciliano M. Could irbesartan trigger autoimmune cholestatic hepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:247-8.
5. Péron JM, Robic MA, Bureau C, Vinel JP. Hépatite aiguë cytolitique due à la prise d'irbésartan (Aprovel®) : à propos d'un cas. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:747-8.
6. Nygaard B, Strandgaard S. Marked hepatotoxicity associated with losartan treatment. *Blood Press* 1996;5:190-1.
7. Bosch X. Losartan-induced hepatotoxicity. *JAMA* 1997;278:1572.
8. Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother* 1998;32:1371.
9. Tabak F, Mert A, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G et coll. Losartan-induced hepatic injury. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:585-6.
10. González-Jiménez D, Varela JM, Calderón E, Galindo J, González de la Puente MA. Candesartan and acute liver injury. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:769-70.
11. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007;30:277-94.
12. Boelsterli UA. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;192:307-22.
13. Purcell P, Henry D, Melville G. Diclofenac hepatitis. *Gut* 1991;32:1381-5.
14. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995;22:820-7.
15. Sallie RW, McKenzie T, Reed WD, Quinlan MF, Shilkin KB. Diclofenac hepatitis. *Aust N Z J Med* 1991;21:251-5.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellus 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.
17. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C et coll. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.

Abstract

Objective: To present a case of hepatotoxicity probably related to the use irbesartan.

Case summary: A 72 year old patient presented to the emergency department of a regional hospital for persistent nausea having started a few weeks earlier, but worse over the last four days. The patient had been taking new medications for a few months, including irbesartan and diclofenac, but diclofenac had been stopped a month and half earlier. Liver function tests showed increases in alkaline phosphatase and transaminases and a normal bilirubin. Following the discontinuation of irbesartan, liver functions tests rapidly normalized.

Discussion: A dozen cases of hepatotoxicity secondary to angiotension receptor antagonists have been described in the scientific literature. Five of these cases involved irbesartan. Liver problems secondary to irbesartan most commonly involve cholestasis. In addition, one existing case of hepatotoxicity was similar to this one.

Conclusion: According to the Naranjo scale, the patient's reaction is probably related to irbesartan. Despite a paucity of cases described in the medical literature, many patients are exposed to this class of medications and adverse reactions are often under reported. One must remain vigilant with patients receiving this class of medications in the presence of abnormal liver function tests.

Key word: irbesartan, hepatotoxicity, angiotensin II receptor antagonists.