

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hépatite cholestatique après administration de pipéracilline

M. A. DIETZE (1), P. MARTIN (2), N. SCHAAF-LAFONTAINE (3)

RÉSUMÉ : Une femme de 58 ans, avec bronchopathie chronique obstructive post-tabagique connue, est hospitalisée pour décompensation respiratoire. Un traitement par pipéracilline (Pipcil®) est instauré, à la posologie de quatre fois quatre grammes par jour par voie intraveineuse, et maintenu pendant 10 jours. A partir du 2^e jour après l'arrêt du Pipcil®, l'apparition d'un ictère est observée. Le bilan biologique révèle une atteinte hépatique mixte : cholestatique et cytolytique. Après exclusion d'autres possibilités étiologiques, l'hypothèse d'une hépatite médicamenteuse est évoquée. L'évolution est tout à fait favorable, avec disparition progressive de l'ictère et normalisation du bilan biologique. La patiente est autorisée à quitter l'hôpital alors qu'elle est en très bon état général. Un contrôle biologique effectué deux mois après la sortie ne révèle aucune anomalie du bilan hépatique. Afin de confirmer l'hypothèse diagnostique, un test de transformation lymphocytaire est effectué à distance, démontrant une réaction immunoallergique de la patiente à la pipéracilline. Nous concluons qu'un traitement par pipéracilline peut provoquer une hépatite aiguë, comparable à celles engendrées par l'amoxicilline-acide clavulanique et les pénicillines résistantes aux pénicillinases.

CHOLESTATIC HEPATITIS AFTER ADMINISTRATION OF PIPERACILLIN SUMMARY : We describe a patient suffering from infection of the upper respiratory tract, who was treated with a dose of 4 x 4 g of piperacillin over 10 days. Two days after the end of the treatment, she developed jaundice and had elevated alkaline phosphatase, gammaglutamyltransferase and transaminases. After exclusion of viral hepatitis, a vascular problem, and gall stone disease, the possibility of piperacillin-induced hepatitis was discussed. Lymphocyte transformation test for piperacillin was positive, suggesting an immunological mechanism for the observed hepatopathy. The patient was discharged a few days after in good clinical condition and with reduced liver values. Cholestasis gradually decreased but was detectable for several weeks. The patient had a full clinical and biochemical recovery after 2 months. We conclude that short-term therapy with piperacillin can lead to the same type of hepatopathy as described for amoxicillin/clavulanic acid or antistaphylococcal penicillins. Positive lymphocyte transformation is compatible with an immunological mechanism.

KEYWORDS : *Bronchopathy – Piperacillin – Hepatitis – Lymphocyte transformation test*

HISTOIRE

Une femme de 58 ans, souffrant de bronchopathie chronique obstructive post-tabagique connue, est hospitalisée pour décompensation respiratoire, avec bronchospasme sévère.

Dans ses antécédents, on note plusieurs embolies pulmonaires après thrombophlébites profondes. Elle est sous traitement anti-coagulant par acenocoumarolum (Sintrom®) depuis plusieurs années.

Elle suit également un traitement au long cours par lisinopril (Zestril®) pour une hypertension artérielle, par méthylprednisolone (Medrol®), par formotérol (Foradil®) et bénéficie d'inhalations associant β 2-sympathomimétiques et anticholinergiques.

Le traitement initial comprend corticoïdes par voie intraveineuse et aérosols à posologie élevée. Une antibiothérapie empirique par amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) est instaurée d'emblée. L'analyse des expectorations met par la suite en évidence une infection à *Pseudomonas aeruginosa* avec une sensibilité à la pipéracilline. L'Augmentin® est dès lors remplacé après 48 heures et un traitement par pipé-

racilline (Pipcil®) est instauré, à la posologie de quatre fois quatre grammes par jour par voie intraveineuse. Un traitement par amikacine (Amukin®) y est associé. L'évolution est tout à fait favorable sur le plan clinique, le syndrome inflammatoire régresse et l'image radiologique reste sans particularités. Le traitement par Pipcil® est maintenu pendant 10 jours, l'Amukin® interrompu après 5 jours. A partir du 2^e jour après l'arrêt du Pipcil®, nous observons une coloration jaunâtre des conjonctives, puis des téguments. La patiente présente pourtant un excellent état général, notamment sans la moindre douleur abdominale. Les selles ne sont pas décolorées, les urines ont un aspect normal. La patiente reste apyrétique, garde un appétit satisfaisant et ne se plaint pas de démangeaisons. Le bilan biologique révèle une élévation des phosphatases alcalines, de la γ -glutamyltransférase et des transaminases, permettant de définir une atteinte hépatique mixte : cholestatique et cytolytique (1). Les paramètres de cholestase et les transaminases atteignent leurs valeurs maximales autour du 15^e jour après l'arrêt du Pipcil® (tableau I).

Les paramètres de la fonction hépatique (cholinestérase, albumine, taux de prothrombine) restent stables, de même que la fonction rénale. La formule sanguine ne montre pas d'anomalies ainsi que l'électrophorèse des protéines. Il existe un syndrome inflammatoire : hyperleucocytose atteignant 18.200/mm³; CRP 8 mg%. A la recherche

(1) Assistant, Service de Gastroentérologie, Clinique Saint Joseph, Liège.

(2) Gastroentérologue, Clinique André Renard, Herstal
(3) Professeur agrégé, Maître de Conférences, Service d'Hématologie biologique, Département de Biologie clinique, CHU de Liège.

TABLEAU I. EVOLUTION DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES.

	Valeur à l'admission	Valeur maximale	Valeur normale
γ-GT (U/l)	29	1529	<32
Phosphatases alcalines (U/l)	255	1730	<280
Bilirubine totale (mg/l)	4.3	190	<10
Bilirubine directe (mg/l)	2.0	150	<2.5
Bilirubine indirecte (mg/l)	2.3	40	<7.5
TGO (U/l)	21	243	<37
TGP (U/l)	37	624	<40

d'une hépatite d'origine virale, plusieurs sérologies sont prélevées : les anticorps anti-HAV (IgM et IgG), anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV (IgM et IgG) demeurent négatifs ainsi que les anticorps IgM de Epstein-Barr-Virus, herpès, toxoplasmose et cytomégalovirus. Les antigènes HBs et HBe ne sont pas détectés. L'ADN du virus HCV n'est pas démontré à la PCR. Le bilan étiologique comprend ensuite une tomographie abdominale et une échographie endoscopique des voies biliaires; aucune anomalie du parenchyme hépatique n'est visible, une pathologie lithiasique obstructive est écartée. La patiente ne présente pas de signes d'insuffisance cardiaque majeure. Compte tenu de ces résultats, de l'état général conservé et des circonstances de découverte avec polymédication, l'hypothèse d'une hépatite médicamenteuse est évoquée. Après étude de l'ensemble du traitement médicamenteux et de ses effets secondaires potentiels, la suspicion se dirige, par exclusion, vers la pipéracilline que la patiente avait reçue pour la première fois et dont le traitement avait été arrêté peu auparavant. L'évolution clinique est tout à fait favorable, avec disparition progressive de l'ictère après le 15^e jour, suivant l'arrêt du traitement par pipéracilline. Deux semaines plus tard, la patiente est totalement asymptomatique. Elle est autorisée à quitter l'hôpital en très bon état général. Un contrôle biologique effectué deux mois après la sortie ne révèle aucune anomalie du bilan hépatique.

Afin de confirmer l'hypothèse diagnostique, un test de transformation lymphocytaire est effectué à distance (Service d'Hématologie Biologique, Département de Biologie Clinique, CHU de Liège). Il témoigne d'une forte réaction lymphoblastique de la patiente après exposition à la pipéracilline : le niveau de transformation lymphoblastique, mesuré par incorporation de thymidine tritiée, dépasse largement les cultures témoins. Une réaction immunoallergique de la patiente à la pipéracilline est ainsi démontrée.

DISCUSSION

Seule la pipéracilline s'est avérée susceptible d'être à l'origine de la symptomatologie décrite.

Parmi les autres médicaments récemment administrés à la patiente, l'amikacine (Amukin®) le méthylprednisolone (Medrol®) ne possèdent pas de potentiel hépatotoxique. Le pantoprazole (Pantozol®), prescrit pour une oesophagite peptique, peut provoquer une élévation des enzymes hépatiques, mais seulement après un traitement de longue durée. Des cas d'hépatite sous anticoagulation orale sont connus, quoique rares, notamment pour la phenprocoumone. Cependant, l'atteinte hépatique survient dans les premiers mois après le début du traitement (2).

La patiente avait reçu pour la première fois un traitement par pipéracilline (Pipcil®), administré avec une posologie de quatre fois quatre grammes par jour, par voie intraveineuse, et cela pendant 10 jours. L'élévation des marqueurs biologiques a été constatée à partir du 10^{ème} jour du traitement, l'ictère 12 jours après le démarrage du traitement, soit 2 jours après l'arrêt de celui-ci. La pauvre symptomatologie clinique, les circonstances de sa découverte, l'évolution bénigne ainsi que l'exclusion des autres étiologies principales rendent hautement probable l'implication de la pipéracilline. De plus, le caractère immunoallergique de la molécule a été clairement démontré par test de transformation lymphocytaire. Une biopsie hépatique aurait été intéressante, mais n'a pas été réalisée par respect des intentions de la patiente.

La pipéracilline (Pipcil®) est une pénicilline semi-synthétique faisant partie de la classe des acyluréidopénicillines. Des effets secondaires tels que des nausées ou des vomissements apparaissent rarement. Des cas d'hypersensibilité sont décrits et se manifestent par un tableau de fièvre, arthralgies et myalgies. Des augmentations des transaminases ont été rapportées. Dans une étude de Kuye et coll. comprenant 32 patients, aucune modification biologique n'a été observée (3). Quelques rares cas d'élévations d'enzymes hépatiques ont été décrits par Stricker, mais un seul cas d'ictère cholestatique (4). Récemment, un cas d'hépatite cholestatique a été décrit après un traitement associant pipéracilline et imipenem/cilastatine. La biopsie hépatique avait, dans ce cas, montré à la fois une cholestase centrolobulaire et un infiltrat portal riche en éosinophiles associé à une cholangite, compatible avec un mécanisme immunologique sous-jacent. L'évolution de l'affection s'avérait tout à fait bénigne (5). Le potentiel hépatotoxique de la pipéracilline semble donc faible et de prévalence rare. Cette prévalence correspond aux observations de Gooding et coll. déjà publiées en 1982 (6). Le risque doit néanmoins être pris en considération devant toute sympto-

matologie hépatique. Le mécanisme exact de la physiopathologie n'est pas élucidé (4-6).

Avec l'association de la pipéracilline avec le tazobactam (inhibiteur des bêta-lactamases) (Tazocin®), de nombreux cas de perturbations de tests hépatiques ainsi que des phosphatases alcalines sont connus. La plupart des cas décrits avaient pourtant un excellent pronostic et ne donnaient aucun argument en faveur d'une hépatotoxicité (3, 7-10). Kubicka et coll. rapportent un cas d'hépatite aiguë sous pipéracilline-tazobactam (8). Dans l'étude de Kuye et coll. comprenant 845 patients traités par pipéracilline-tazobactam, une élévation des transaminases a été observée dans 4 % à 6 % des cas, sans qu'aucun dysfonctionnement hépatique significatif n'ait pu être observé. La prévalence des atteintes hépatiques semble comparable à celle des autres associations bêta-lactames/inhibiteurs de bêta-lactamases, mais largement supérieure par rapport à la pipéracilline seule. Une élévation significative des phosphatases alcalines est décrite dans 3,4 %, de la bilirubine totale dans 1,1 % (3).

Avant de conclure, il convient de rappeler l'hépatotoxicité des pénicillines en général.

La pénicilline en elle-même ne semble avoir qu'une hépatotoxicité minime. Des altérations des enzymes hépatiques peuvent accompagner les réactions généralisées d'hypersensibilité. De même, les effets hépatotoxiques semblent minimes pour les aminopénicillines : l'amoxicilline et l'ampicilline. Pour la carbenicilline et la ticarcilline, aucun cas d'hépatotoxicité n'est connu (4).

Des centaines de cas d'hépatite cholestatique ont été rapportés après utilisation d'amoxicilline-acide clavulanique (1, 3, 11, 12). Hautekeete estime la fréquence d'une hépatite à 0,01 à 0,001 % des prescriptions (14). Dans notre cas, l'implication de l'Augmentin® peut être exclue : la patiente avait reçu ce médicament maintes fois auparavant sans qu'aucun effet néfaste n'ait été observé. Néanmoins, il semble intéressant de rappeler l'hépatotoxicité de cet antibiotique qui est largement connue et démontrée, même si les mécanismes sous-jacents ne sont pas parfaitement expliqués (14). En général, l'examen histologique met en évidence une cholestase centrolobulaire associée à une inflammation portale (14). Les fréquentes manifestations cliniques d'hypersensibilité associées à la rarissime prévalence de lésions hépatiques graves à l'examen histologique, suggèrent un mécanisme immunoallergique (12). Les patients majoritairement concernés sont des hommes de plus de 60 ans ayant bénéficié d'un traitement pendant

au moins une semaine (12). Souvent, les premiers symptômes et les modifications biologiques n'apparaissent que dans un délai de une à quatre semaines après l'arrêt du médicament (12). Les phénomènes peuvent en l'occurrence réapparaître après une nouvelle exposition (15). La reprise d'une seule dose et pour une très courte durée peut entraîner une hépatite fulminante (1). Bien que l'amoxicilline seule présente une hépatotoxicité, il semble que les effets néfastes soient plutôt dus à l'acide clavulanique : après une nouvelle exposition à l'amoxicilline seule, des manifestations allergiques ne sont pas observées (1, 16, 17).

Les pénicillines pénicillinase-résistantes (oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline) possèdent un potentiel hépatotoxique relativement important : de nombreux cas d'atteintes cytolytiques ainsi que cholestatiques ont été rapportés (4). Ici aussi, un délai est observé habituellement entre l'arrêt du traitement et l'apparition des symptômes : entre 7 et 47 jours (4). La fréquence d'hépatotoxicité est estimée à environ 0,003 %, voire 0,01 %. Plusieurs facteurs de risque ont été évoqués : âge supérieur à 55 ans, sexe féminin, traitement au-delà de 14 jours (18). Généralement, l'examen histologique témoigne d'une cholangiolite. Des cas d'hépatite granulomateuse ont été observés (19). Encore une fois, la physiopathologie de ces manifestations reste mal expliquée.

CONCLUSION

Devant tout ictère cholestatique, une hépatite d'origine médicamenteuse doit faire partie du diagnostic différentiel. Il importe d'exclure l'ensemble des autres étiologies possibles. Devant la suspicion d'une réaction immunoallergique, l'arrêt du traitement est impératif. Cependant, la réaction allergique peut apparaître une fois que le médicament est arrêté. Un traitement par pipéracilline peut entraîner une hépatite aiguë. L'évolution et le pronostic en semblent tout à fait bénins, comme dans la plupart des allergies aux pénicillines. Un test de transformation lymphocytaire peut confirmer le diagnostic suspecté. Une biopsie hépatique peut être proposée en cas de diagnostic incertain ou d'évolution sévère.

RÉFÉRENCES

1. Larrey D.— Hépatites aiguës médicamenteuses. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, **19**, B57-B62.
2. Schneider-RJ, Hartmann D, Arnold JC, et al.— Phenprocoumon-assoziierte nekrotisierende Hepatitis. *Dtsch med Wchschr*, 2001, **126**, 457-459.

3. Kuye O, Teal J, De Vries VG, et al.— Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. *J Antimicrob CT*, 1993, **31** (Suppl A), 113-124.
4. Stricker BHCh.— *Drug-induced hepatic injury* (2nd Ed.). Elsevier, Amsterdam, 1992, 122.
5. Quattropani C, Schneider M, Hebling A, et al.— Cholangiopathy after short-term administration of piperacillin and imipenem/cilastatin. *Liver*, 2001, **21**, 213-216.
6. Gooding PG, Clark BJ, Sathe SS, et al.— Piperacillin : a review of clinical experience. *J Antimicrob Chemother*, 1982, **9** (Suppl B), 93-99.
7. Smith DL.— Parenteral piperacillin/tazobactam combined with amikacin in treatment of severe pulmonary infections in intensive care units. *Infect Dis Clin Pract*, 1995, **4** (Suppl 1), 33-36.
8. Kubicka J, Kryczka W, Zarebska D, et al.— Drug-induced acute hepatitis. *J Hepatol*, 1998, (Suppl 1), 136.
9. Dickinson GM, Cleary TJ, Hoffman TA, et al.— Comparative evaluation of piperacillin in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, **14**, 919-921.
10. Gould IM, Ansary A, Harvey G, et al.— Piperacillin/Tazobactam in the treatment of serious acute soft tissue infection. *Drugs Exp Clin Res*, 1991, **17**, 187-190.
11. Watteuw G, Vasilevski D, Hautekeete M, et al.— Cholestatic hepatitis due to amoxicillin-clavulanic acid association. Case report and revue of the literature. *Rev Med Brux*, 1995, **16**, 391-393.
12. Larrey D, Vial T, Micaleff A, et al.— Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination : report of 15 cases. *Gut*, 1992, **33**, 368-371.
13. Vanvolsem S.— Hepatitis na behandeling met de combinatie amoxicilline-clavulanzuur. *Tijdschr Geneesk*, 1996, **52**, 1477-1482.
14. Hautekeete ML.— Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol Belg*, 1995, **58**, 290-296.
15. Dancygier H.— *Gastroentérologie et hépatologie*. Maloine, Paris, 2000, 130.
16. Stricker BHCh, Vandenbroek JWG, Keuning J, et al.— Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin®). *Dig Dis Sci*, 1989, **34**, 1576-1580.
17. Wong FS, Ryan J, Dabkowski P, et al.— Augmentin®-induced jaundice. *Med J Aust*, 1991, **154**, 698-701.
18. Olsson R, Wiholm BE, Sand C, et al.— Liver damage after flucloxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. *J Hepatol*, 1992, **15**, 154-161.
19. Turner IB, Eckstein RP, Riley JW, et al.— Prolonged hepatic cholestasis after flucloxacillin therapy. *Med J Aust*, 1989, **151**, 701-705.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Martin, Service de Gastroentérologie, Clinique André Renard, 4400 Herstal.