

CLINIQUE

HÉPATITES MINEURES POUVANT ÊTRE DUES A L'AMODIAQUINE

Par G. CHARMOT & C. GOUJON (*) (**)

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent huit cas d'hépatite probablement due à l'amodiaquine prise à dose prophylactique. Il s'agissait 7 fois de formes mineures, avec vomissements, nausées et élévation des transaminases entre 3 et 8 fois la normale. Le huitième cas s'accompagnait d'ictère. Les troubles ont régressé rapidement après remplacement de l'amodiaquine par la chloroquine. Un test de sensibilisation in vitro, pratiqué une seule fois, a été positif.

Mots-clés : AMODIAQUINE, HÉPATITE MÉDICAMENTEUSE.

SUMMARY

Minor hepatitis probably due to amodiaquine.

The authors present eight cases of hepatitis probably due to amodiaquine taken at a prophylactic dose. Seven cases were minor forms with vomiting, nausea and 3 to 8 fold rise in transaminases. One case had jaundice. The symptoms regressed when amodiaquine was replaced by chloroquine. An in vitro test done once was positive.

Key-words : AMODIAQUINE DRUG, INDUCED HEPATITIS.

Les observations de J. P. BENHAMOU (1) sur des hépatites apparemment induites par l'amodiaquine (Flavoquine®) nous ont incités à rechercher l'existence de faits analogues chez des voyageurs ou des expatriés s'étant soumis à une prophylaxie anti-palustre par cet anti-malarique et se présentant à leur retour à la consultation de l'Hôpital Pasteur.

MALADES ET MÉTHODES

Ont été retenus 24 sujets qui, soit se plaignaient de troubles quelconques (12 cas), soit demandaient un bilan de retour (12 cas) souvent motivé par un épisode diarrhéique antérieur. Ont été exclus ceux qui présentaient un syndrome aigu fébrile évocateur d'une affection pouvant s'accompagner d'une hépatite

(*) Hôpital de l'Institut Pasteur.

(**) Séance du 12 novembre 1986.

telle qu'arbovirose ou toxi-infection alimentaire. Il s'agit donc d'une étude prospective limitée à la clientèle d'une consultation spécialisée.

Les examens suivants ont été pratiqués :

— Transaminases (SGOT, SGPT, γ GT), numération-formule sanguine, vitesse de sédimentation des hématies et recherche de parasites dans les selles dans tous les cas.

— Une coproculture dans six cas de diarrhée.

— Une recherche d'IgM anti-A, d'IgM anti-CMV, d'antigène HBs et d'anti-HBc dans quatre des cas d'hépatite.

— Un dosage dans le sang total de monodéséthyl-amodiaquine, métabolite de l'amodiaquine seul présent dans le sang (F. VERDIER et E. PUSSARD, INSERM U 13) chez 6 patients dont 4 cliniquement suspects d'hépatite, le prélèvement ayant été fait le jour de la consultation (dosage en HPLC).

Le test *in vitro* de sensibilisation des lymphocytes à l'amodiaquine (Dr ROUVEIX⁽¹⁾) n'a été malheureusement pratiqué qu'une seule fois.

RÉSULTATS

Huit cas d'hépatite ont été observés, dont 7 pendant l'automne 1985, dans le groupe des 12 patients présentant des signes cliniques.

L'absence de nouveaux cas à partir de janvier 1986 (sauf le n° 8) s'explique par le fait que dès la fin de 1985, nous avons cessé de recommander l'amodiaquine comme prophylaxie du paludisme dans les zones de chloroquino-résistance.

Les manifestations cliniques des hépatites consistaient toujours en asthénie, anorexie, nausées avec deux fois des vomissements, diarrhée (3 cas) et amaigrissement modéré (4 cas). Il n'y avait ni fièvre, ni hépatomégalie, ni ictère, sauf pour le cas n° 8.

Le taux des transaminases était 8 fois modérément élevé entre 3 et 8 fois la normale pour les 7 premiers cas, mais l'était beaucoup plus, pour le huitième (tableau I). L'hypertransaminasémie s'accompagnait toujours de symptômes cliniques.

Les taux sanguins de la monodéséthylamodiaquine étaient plutôt élevés compte tenu des posologies et des valeurs habituelles de ceux-ci.

Les anticorps de classe IgM contre le virus de l'hépatite A et le cytomegalovirus, l'antigène HBs, étaient absents dans les 4 cas où ils ont été recherchés.

Il n'a été observé ni granulopénie, ni syndrome mononucléosique, ni éosinophilie sanguine nette.

Enfin, le test de sensibilisation *in vitro* n'a été pratiqué que pour le patient n° 8. Cet homme qui travaillait sur un chantier en Guinée depuis octobre 1985 prenait une fois par semaine, 3 comprimés de chlorhydrate d'amodiaquine (soit environ 450 mg de base) pour un poids de 63 kg. Il a présenté le 8 juillet un syndrome fébrile rapidement suivi d'ictère qui a justifié son rapatriement sanitaire et son hospitalisation. Les recherches d'IgM anti-A, anti-CMV, d'HBsAg et d'anti-HBc, ont été négatives, de même que le MNI-test. Le test de sensibilisation

(1) Hôpital Claude-Bernard, INSERM U 13, que nous remercions vivement.

TABLEAU I

| N° | Age | Sexe | Posologie de l'amodiaquine-base dose hebdomadaire, nombre de prises | en grammes | par semaine | Intervalle entre le début de la prophylaxie et le début des troubles en jours | SGOI : N < 40 | SGPT : N < 40 | GI : N < 30 | Taux sanguin de la monodéséthyl- amodiaquine** (en n mol/l) |
|----|-----|------|---|------------|-------------|---|---------------|---------------|-------------|---|
| 1 | 39 | F | 0,300 g | | 1 | 25 | 125 | 135 | 83 | 950 |
| 2 | 38 | M | 0,450 | | 3 | 45 | 141 | 115 | 117 | |
| 3 | 56 | F | 0,300 | | 1 | 20 | 100 | 86 | 65 | |
| 4 | 21 | M | 0,450 | | 3 | 50 | 180 | 150 | 50 | 820 |
| 5 | 28 | F | 0,450 | | 6 | 35 | 185 | 577 | 87 | 1470 |
| 6 | 52 | M | 0,300 | | 1 | 300 | 280 | 268 | - | 1120 |
| 7 | 34 | F | 0,450 | | 3 | 26 | 100 | 180 | 77 | |
| 8 | 55 | M | 0,450 | | 1 | 250 | 650 | 435 | 165 | |

* Un comprimé de Flavoquine(R) : 200 mg de chlorhydrate d'amodiaquine = 152 mg d'amodiaquine-base.

** 1 nmol/l = 0,36 µg/l.

pratiqué lors de la convalescence, soit le 17 septembre, a été positif, montrant une sensibilisation immune biologique à l'amodiaquine.

La prophylaxie par l'amodiaquine a été arrêtée dès la première consultation, ou dès l'hospitalisation, et la chloroquine conseillée à sa place.

Pour les sept premiers cas, les signes cliniques ont disparu spontanément en une dizaine de jours, et le taux des transaminases était pratiquement normal lors du contrôle pratique le quinzième jour. La guérison n'a été totale qu'au bout de deux mois pour le huitième patient.

Aucun de ces huit malades n'avait pris d'amodiaquine lors de séjours tropicaux antérieurs.

DISCUSSION

L'hypothèse d'une hépatite, mineure pour les sept premiers cas, plus sévère pour le dernier, induite par les prises répétées de l'amodiaquine à dose prophylactique repose sur des critères d'ordre chronologique et évolutifs très suggestifs :

- absence de symptômes hépatiques ou d'habitudes alcooliques lors du début de la prophylaxie,
- apparition des premiers symptômes au moins 20 jours après la première prise,
- régression rapide des troubles cliniques et biologiques après l'arrêt de l'amodiaquine, sauf pour le huitième cas, plus sévère,
- absence de cas superposables hors la prise d'amodiaquine pendant la durée de l'enquête,
- disparition de ces cas après l'arrêt de la prophylaxie par cet antipaludique.

Une infection par le virus A ou B n'a pas été mise en évidence dans les 4 cas où elle a été recherchée et un cinquième malade avait reçu auparavant une injection IM de gamma-globulines standard et une vaccination complète contre le virus HBV.

Enfin, le caractère positif du test de sensibilisation dans le seul cas où il a été recherché apporte une présomption, au moins pour cette observation (n° 8).

Aucune prise médicamenteuse n'a été associée (en particulier, ni contraceptifs, ni antipaludiques, ni anti-inflammatoires) sauf, transitoirement des anti-diarrhéiques 4 fois (lopéramide et oxine).

Les transaminases ont été normales chez les 12 autres consultants subissant une prophylaxie par l'amodiaquine, dont 10 asymptomatiques et 2 avec une diarrhée banale.

Enfin, nous n'avons jamais observé de faits superposables chez les voyageurs ou les expatriés sous prophylaxie par la chloroquine. D'ailleurs, dans tous les cas, l'amodiaquine a été remplacée par la chloroquine sans incident.

D'autres cas d'hépatites apparemment dues à l'amodiaquine ont été récemment publiés, comme les 7 cas très documentés de LARREY (3), plus sévères que les nôtres, les 3 cas d'hépatites fulminantes de BERNUAU (2) et les 2 cas de NEFTEL (5), ces derniers publiés dans une série de 7 observations d'agranulocytose.

En effet, la reconnaissance de telles hépatites s'est faite après que l'amodiaquine eut vu, récemment, son utilisation considérablement accrue du fait de sa bonne activité sur les souches de *Plasmodium falciparum* modérément chloroquino-résistantes.

Le mécanisme des hépatites à l'amodiaquine reste inconnu ; un processus immuno-allergique, certes non prouvé, est compatible avec les faits observés alors qu'une toxicité serait plutôt en cause dans les agranulocytoses. Il faut certainement retenir dans le métabolisme de l'amodiaquine, l'importance du premier passage hépatique, qui assure sa transformation totale en dérivé monodéséthylé. Il faut aussi remarquer, dans l'ensemble des cas publiés, l'absence de prise antérieure d'amodiaquine, l'absence de surdosage et la rareté des associations médicamenteuses. Des facteurs génétiques, d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique, jouent sûrement un rôle (8) qui reste, certes, à préciser et expliquent probablement les phénomènes individuels de susceptibilité (4).

CONCLUSION

Malgré leur rareté et malgré l'absence de preuves formelles, les premiers faits rapportés en France joints aux observations d'agranulocytose, ont incité le Conseil supérieur d'Hygiène à déconseiller l'utilisation de l'amodiaquine pour la prophylaxie du paludisme, ce qui est bien évidemment tout à fait justifié. Par contre, elle peut être, sauf fait nouveau, maintenue pour le traitement des accès fébriles à *Plasmodium falciparum* chez des sujets partiellement immuns, si possible en association avec une cycline ou l'érythromycine, pour réaliser une addition d'activité.

On retiendra aussi l'intérêt de la pharmacovigilance et de la déclaration au Centre national des effets observés.

BIBLIOGRAPHIE

1. BENHAMOU (J. P.). — Communication personnelle.
2. BERNUAU (J.), LARREY (D.) & BENHAMOU (J. P.). — Hépatites fulminantes attribuées à l'amodiaquine.
3. LARREY (D.), CASTOT (A.), PESSAYRE (D.) et coll. — Amodiaquine induced hepatitis. *Ann. Int. Medic.*, 1986, 104, 801-803.
4. LARREY (D.). — Polymorphisme génétique du métabolisme hépatique des médicaments. *Med. Science*, 1986, 2, 364-372.
5. NEFTEL (K.), WOODTLY (W.) & SCMID (M.). — Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Brit. med. Journ.*, 1986, 292, 721-723.
6. PUSSARD (E.), VERDIER (F.), BLAYO (M. C.) & POCIDALO (J. J.). — Biotransformation de l'amodiaquine et prophylaxie du paludisme. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1985, 301, 383-385.
7. VESELL (E. S.). — Genetic host factors: determinants of drug response. *N. England Journ. Med.*, 1985, 313, 261-262.