

CAS CLINIQUE DU MOIS

HÉPATITE CHOLESTATIQUE AIGÜE ASSOCIÉE À L'OLANZAPINE CHEZ UNE PATIENTE BIPOLAIRE

ECHATER S (1), HASNAOUI M (1), EL BOUCHALI W (1), ELGHAZOUANI F (2)

RÉSUMÉ : *Introduction :* Une élévation transitoire des enzymes hépatiques est rapportée chez 9 % des patients sous olanzapine. Cependant, de rares cas d'hépatotoxicité symptomatique associée à l'utilisation de l'olanzapine ont été rapportés dans la littérature. Le but de ce rapport de cas est de présenter un cas d'hépatite aiguë induite par l'utilisation de l'olanzapine et de comparer ce cas avec les données de la littérature. *Observation :* Patient âgée de 43 ans, suivie pour trouble bipolaire type I sous valproate de sodium 1.500 mg/j, hospitalisée pour prise en charge d'un accès maniaque. Son bilan hépatique à l'admission était sans particularité. Dès son hospitalisation, la patiente a été mise, en plus du valproate de sodium 1.500 mg/j, sous olanzapine 10 mg/j, dose qui a été augmentée à 20 mg/j en 2 semaines et ajout de diazépam. Trois jours après l'augmentation d'olanzapine à 20 mg, la patiente a présenté un ictère cutanéomuqueux, des urines foncées avec un prurit et des vomissements, avec une perturbation du bilan hépatique. Aucune étiologie n'a été trouvée pour expliquer cette hépatotoxicité, à part l'origine médicamenteuse. *Conclusion :* Nous soulignons la nécessité de faire un bilan hépatique de base avant de commencer le traitement par olanzapine et de surveiller régulièrement les taux d'enzymes hépatiques, en particulier chez les patients à risque.

MOTS-CLÉS : Hépatite aiguë - Cholestase - Ictère - Olanzapine - Toxicité médicamenteuse

ACUTE CHOLESTATIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH OLANZAPINE IN A PATIENT WITH BIPOLAR DISORDER

SUMMARY : *Introduction :* Transient elevation of liver enzymes is reported in 9 % of patients on olanzapine. However, rare cases of symptomatic hepatotoxicity associated with olanzapine use have been reported in the literature. This case report describes a woman who presented acute hepatitis linked to the use of olanzapine. Similar reports in the literature are also analyzed. *Observation :* A 43-year-old female patient, treated for bipolar disorder type I by sodium valproate 1500 mg/d, was admitted to hospital for management of a manic episode. Her liver tests at admission were normal. As soon as she was admitted to hospital, the patient was treated by olanzapine 10 mg/day, which was increased to 20 mg/day over 2 weeks, and diazepam, in addition to the sodium valproate 1500 mg/d. Three days after the increase of olanzapine to 20 mg, the patient presented with mucocutaneous jaundice, dark urine with pruritus and vomiting, and a marked alteration of liver enzymes. No etiology was found to explain this hepatotoxicity other than drug origin. *Conclusion :* This case report emphasizes the need for a baseline hepatic evaluation before starting olanzapine therapy and regular monitoring of liver enzyme levels, especially among at risk patients.

KEYWORDS : Acute hepatitis - Cholestasis - Jaundice - Olanzapine - Drug-induced liver injury

INTRODUCTION

De nombreux médicaments entraînent une hépatotoxicité clinique ou biologique. Les médicaments neuropsychiatriques constituent 16 % de ces médicaments (1). Selon la littérature, la prise d'antipsychotiques peut provoquer une élévation des enzymes hépatiques, le plus souvent bénigne (jusqu'à trois fois la norme) et asymptomatique et qui n'impose pas l'arrêt du traitement (2). Pourtant, ces antipsychotiques peuvent rarement induire une toxicité hépatique grave (3). Une élévation transitoire des enzymes hépatiques est rapportée chez 9 % des patients sous olanzapine (2). Cependant, de rares cas d'hépatotoxicité symptomatique associée à l'utilisation de l'olanzapine ont été rapportés dans la littérature (4). Nous rapportons le cas d'une

patientte qui a présenté une hépatite aiguë cholestatique avec ictère cutanéomuqueux après deux semaines d'utilisation de l'olanzapine

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patientte marocaine, âgée de 43 ans, suivie depuis 3 ans pour trouble bipolaire de type I, traitée sous valproate de sodium 1.500 mg/j avec une mauvaise observance thérapeutique. Elle a été hospitalisée pour prise en charge d'un accès maniaque.

L'examen clinique à l'admission objective une excitation psychomotrice avec logorrhée, fuite d'idées, humeur euphorique, désinhibition avec un délire de grandeur. L'examen général est sans particularité, on ne note pas chez elle un antécédent médical ou chirurgical particulier. Elle consomme tabac et alcool de façon chronique. Un bilan biologique est réalisé à l'admission (bilan hépatique, bilan rénal, ionogramme, hémogramme, TSH, bilan lipidique) et revient sans particularité.

(1) Service de Psychiatrie, CHU Mohammed VI-Oujda, Université Mohammed I^{er}, Oujda, Maroc.

(2) Laboratoire de recherche sur la santé materno-infantile et la santé mentale, Université Mohammed I^{er}, Oujda, Maroc.

Dès son hospitalisation, la patiente est mise, en plus du valproate de sodium 1.500 mg/j, sous olanzapine 10 mg/j, dose qui est augmentée à 20 mg/j en 2 semaines. Du diazépam est ajouté avec une posologie maximale de 30 mg/j, diminuée par paliers de 5 mg/semaine.

Trois jours après l'augmentation d'olanzapine à 20 mg, la patiente présente un ictère cutané-muqueux, des urines foncées, des selles décolorées, un prurit et des vomissements. Le bilan de la biochimie hépatique montre une élévation de la bilirubine totale à 14,6 mg/dl (N : 0,2-1,2 mg/dl) et de la bilirubine directe à 10,4 mg/l (0-0,5 mg/dl). Les enzymes hépatiques, à la fois cytolitiques et cholestatiques, sont fortement accrues : gamma-glutamyl transférase à 646 UI/L (9-36 UI/L), phosphatases alcalines à 782 UI/L (40-150 UI/L), aspartate aminotransférase à 443 UI/L (5-34 UI/L) et alanine aminotransférase à 370 UI/L (0-55 UI/L). Tous ces tests de biochimie hépatique étaient sans particularité avant le début du traitement par l'olanzapine.

Devant ce tableau, toute médication a été arrêtée immédiatement. Une échographie abdominale a été faite qui a montré une absence de dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra-hépatiques, avec une discrète stéatose hépatique. Le bilan biologique a été complété à la recherche d'une étiologie, à savoir les sérologies hépatiques (anticorps anti-HAV, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs, antigène HBs, anticorps anti-HCV), les tests d'hépatite auto-immune (Ac anti-noyaux, Ac anti-muscle lisse). Aucune étiologie n'a été trouvée pour expliquer cette hépatotoxicité, à part

l'origine médicamenteuse. Une surveillance des enzymes hépatiques a été faite régulièrement. L'évolution fut marquée par une diminution, puis la disparition de l'ictère au bout de 10 jours, avec normalisation des enzymes hépatiques à la quatrième semaine après arrêt du traitement. (Figure 1).

Le diagnostic d'une hépatite aiguë cholestatique d'origine médicamenteuse a été retenu après avoir obtenu une amélioration clinique et biologique après l'arrêt du traitement et l'absence d'une autre cause qui pourrait expliquer l'hépatotoxicité. L'olanzapine a été suspectée comme étant la molécule causale, vu l'apparition des signes cliniques et biologiques de l'hépatotoxicité dans les jours suivant l'initiation du traitement et l'augmentation des doses de l'olanzapine. Le rôle potentialisateur de l'olanzapine lorsqu'il est associé au valproate de sodium chez une patiente alcoolique a également été discuté.

DISCUSSION

Les antipsychotiques atypiques provoquent souvent une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques. Ainsi, une telle augmentation a été observée chez 50 % des patients traités avec des antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine (3). Les hépatites symptomatiques associées à l'olanzapine ont rarement été rapportées dans la littérature. Jusqu'à présent, le mécanisme exact de cette hépatotoxicité associée à l'olanzapine n'est pas bien connu (4).

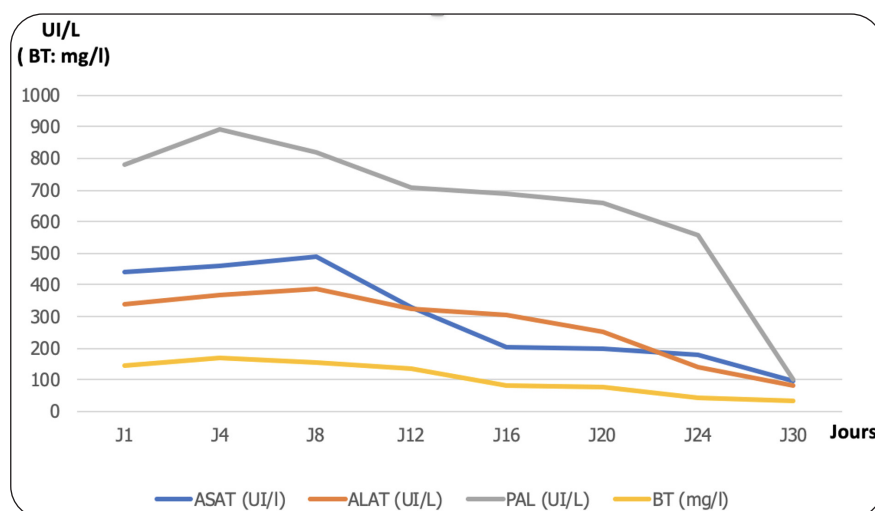


Figure 1. Évolution de la bilirubine totale et de trois enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par olanzapine (J1)

ASAT : Aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : phosphatase alcaline, BT : bilirubine totale

L'hépatotoxicité induite par les médicaments se définit par toute atteinte hépatique provoquée par la prise d'un médicament. Ses manifestations peuvent aller d'une simple élévation asymptomatique des enzymes hépatiques (cytolytiques et/ou cholestatiques) à des atteintes hépatiques sévères avec manifestations cliniques (1, 2). Le diagnostic d'une hépatite d'origine médicamenteuse est un diagnostic d'élimination. Toute autre cause doit d'abord être écartée. La cinétique d'apparition de l'atteinte hépatique de même que l'amélioration des manifestations cliniques ou de la biochimie hépatique après l'arrêt du médicament orientent vers l'origine médicamenteuse (2).

Cette patiente a rempli les critères d'une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse : la normalité de l'échographie du foie (hormis une modeste stéatose) et des voies biliaires, l'absence de preuves sérologiques d'hépatite virale ou auto-immune, les enzymes hépatiques normales juste avant l'introduction de l'olanzapine et leur augmentation deux semaines après l'utilisation de l'olanzapine à la dose de 20 mg, ainsi que l'amélioration clinique et biologique après l'arrêt du traitement. La patiente présentait également certains facteurs de risque comme un alcoolisme chronique dont témoigne sans doute la stéatose hépatique découverte fortuitement à l'échographie réalisée lorsque la patiente a

Tableau I. Résumé des cas rapportés dans la littérature d'hépatite symptomatique induite par l'olanzapine

Auteurs	Sexe	Age	Diagnostic	Comorbidité	Co-médication	Dose Olanzapine (mg)	Durée de traitement par olanzapine	ASAT	ALAT	PAL	Bilirubine mg/dl	Symptômes
Raz et al. (2001) (9)	♂	34	Schizophrénie paranoïde	RAS	RAS	20	60 j	245	518		T : 11 D : 0,5	Fièvre Prurit sévère Eosinophilie
Jadallah et al. (2003) (10)	♀	78	Trouble dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques	RAS	RAS	10	13 j	964	965		T : 9,1	Fièvre Malaise Arthralgie Anorexie, Nausées Douleurs abdominales hautes
Tchernichovsky et Sirota (2004) (8)	♀	37	Schizophrénie	Stéatose hépatique, herpès labial, anémie ferriprive, duodénite	Lithium, clonazépam, bipéridène	20	19 j	461	354		T : 5,4 D : 4,78	Fièvre Faiblesse Arthralgie Nausées Leucopénie
Ozcanli et al. (2006) (11)	♀	44	Trouble bipolaire type 1	RAS	RAS	10	3 ans	471	710		Normale	Malaise Nausées Manque d'appétit Douleurs abdominales hautes
Hung et al. (2009) (4)	♀	63	Schizophrénie	Goutte, hypertension, hyperlipidémie	Fluoxétine, valsartan, sulfapyrazone	10	3 ans	390	304		T : 9,8	Nausées Vomissements Ictère cutanéomuqueux Urine foncée
Lui et al. (2009) (12)	♂	17	Schizophrénie	RAS	RAS	10	10 j		120	241	T : 7,25	Ictère hépatomégalie Splénomégalie Urine foncée
Notre cas (2021)	♀	43	Trouble bipolaire	Obésité, alcoolisme chronique, stéatose hépatique	Diazépam, Acide valproïque	20	17 j	443	370	782	T : 14,6 D : 10,4	Ictère cutanéomuqueux Prurit Urine foncée Asthénie Fièvre

ASAT : Aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine aminotransférase, PAL : phosphatase alcaline, T : bilirubine totale, D : bilirubine directe

présenté l'ictère. Par ailleurs, la patiente était également traitée par valproate de sodium, psychotrope qui peut entraîner une toxicité mitochondriale, avec une élévation des enzymes hépatiques et une stéatose (2). Il est généralement très difficile de confirmer quel médicament est à l'origine de l'hépatotoxicité lorsqu'il y a l'association des deux, mais les taux des enzymes hépatiques de notre patiente étaient normaux au début, lorsqu'elle prenait le valproate de sodium seul. Dès lors, cette hépatotoxicité pourrait avoir été induite par l'olanzapine seule mais il est possible que l'interaction médicamenteuse entre le valproate de sodium et l'olanzapine pourrait avoir contribué à aggraver cette hépatotoxicité. Une étude a évalué l'élévation des enzymes hépatiques chez 52 enfants pendant le traitement par olanzapine et valproate de sodium et leur association. Des élévations asymptomatiques ont été enregistrées pendant le traitement avec l'un ou l'autre des médicaments administrés séparément. Cependant, l'association olanzapine et valproate de sodium était davantage associée à une élévation des enzymes hépatiques (5). D'après nos connaissances, une hépatite cholestatique induite par la co-administration de l'olanzapine et de l'acide valproïque n'a jamais été rapportée.

Dans un échantillon de 2.000 patients recevant de l'olanzapine, au cours d'une période de suivi de 6 mois, aucun cas d'ictère ou d'hépatite avec des manifestations cliniques n'a été signalé (6). Le même résultat a été trouvé par Tollefson et coll. dans leur étude portant sur 1.336 patients traités par olanzapine. Les enzymes hépatiques étaient modérément élevées dans 7,9 % des cas, mais aucun cas d'hépatite aiguë symptomatique n'a été rapporté (7). Jusqu'à présent, six cas d'hépatotoxicité symptomatique associée à l'utilisation de l'olanzapine ont été rapportés dans la littérature (**Tableau I**) (4, 8-12).

Dans ces cas, le temps d'apparition de l'hépatite est très variable, allant de quelques jours à trois ans après l'introduction de l'olanzapine. Lui et coll. ont rapporté le cas d'un jeune homme qui a développé une hépatite, avec cholestase et splénomégalie, dix jours après l'introduction de l'olanzapine (12). Tchernichovsky et Sirota ont décrit le cas d'une patiente âgée de 37 ans qui a développé une hépatite hépatocellulaire dix-neuf jours après le début du traitement par l'olanzapine (8). Alors que dans les cas rapportés par Hung et coll. (4) et Ozcanli et coll. (11), l'hépatite est survenue tardivement, après 3 ans de traitement par olanzapine. La réapparition de l'hépatite après la réadministration de l'olanzapine chez certains de ces patients a confirmé le lien de causalité (4, 8). Ce test dit de «rechalleng

», qui donne le plus haut taux de certitude quant à une relation de causalité entre la manifestation indésirable et la prise du médicament, n'a pas été réalisé chez notre patiente pour des raisons de sécurité évidentes.

IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE

- La toxicité hépatique médicamenteuse est régulièrement mentionnée dans les rapports de pharmacovigilance.
- Le clinicien doit être attentif à ce problème, notamment en cas de prescription de psychotropes, de polymédications, et en particulier chez des patients présentant déjà des facteurs de risque.
- L'imputation d'une hépatotoxicité à un médicament est une démarche souvent difficile (causalité *versus* coïncidence), même si certains éléments chronologiques sont hautement suspects, renforcés par des éléments connus de la littérature.
- Il s'agit généralement d'un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminé les autres causes classiques d'atteinte hépatique (obstruction des voies biliaires, alcool, virus, auto-immunité).
- Un bilan hépatique de base est utile avant la prescription d'un médicament potentiellement hépatotoxique et une surveillance régulière peut être recommandée.

CONCLUSION

Ce cas illustre la nécessité de faire un bilan hépatique de base avant de commencer un traitement par antipsychotiques, en général, et par l'olanzapine, en particulier. Par ailleurs, il convient de surveiller régulièrement les taux d'enzymes hépatiques plus particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque associés ou une maladie hépatique préexistante. Les médecins devraient être conscients de l'hépatotoxicité de l'olanzapine et les patients doivent être informés de ses effets indésirables potentiels et de leurs complications éventuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dönmez YE, Özcan Ö, Soylu N, et al. Management of hepatotoxicity induced by the use of olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;**27**:293-4.
2. Galani V, Prada P, Besson M. Psychotropes et perturbation des tests hépatiques: conduite à tenir. *Rev Med Suisse* 2018;**14**:331-4.

3. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: A chart review study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;**31**:1255-60.
4. Hung CC, Wei IH, Huang CC. Late-onset cholestatic hepatitis induced by olanzapine in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;**33**:1574-5.
5. Gonzalez-Heydrich J, Raches D, Wilens TE, et al. Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their ombination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;**42**:1227-33.
6. Gómez JC, Sacristán JA, Hernández J, et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). Pharmacoeconomic study of olanzapine in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;**61**:335-43.
7. Tollefson GD, Beasley Jr C, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;**154**:457-65.
8. Tchernichovsky E, Sirota P. Hepatotoxicity, leucopenia and neutropenia associated with olanzapine therapy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004;**8**:173-7.
9. Raz A, Bergman R, Eilam O, et al. A Case Report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci* 2001;**321**:156-8.
10. Jadallah KA, Limauro DL, Colatrella AM. Acute hepatocellular-cholestatic liver injury after olanzapine therapy. *Ann Intern Med* 2003;**138**:357-8.
11. Ozcanli T, Erdogan A, Ozdemir S, et al. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: A case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;**30**:1163-6.
12. Lui SY, Tso S, Lam M, Cheung EF. Possible olanzapine-induced hepatotoxicity in a young Chinese patient. *Hong Kong Med J* 2009;**15**:394-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Echater S, Service de Psychiatrie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc.
Email : dr.sara919@gmail.com