

Ce ne sont que des plantes

Complément alimentaire illégal à l'origine d'une grave lésion hépatique

Szilárd György^a; Sandra Müller^b; Marlene Zippel^c; Thorsten Meuthen^d; Stephan Brand^b; David Semela^b^a Klinik für Allgemeine Innere Medizin/Hausarztmedizin und Notfallmedizin, Kantonsspital St. Gallen; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen;^c Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen; ^d Klinik für Innere Medizin, Spital Altstätten

Rapport de cas

Une femme âgée de 29 ans a été orientée par son médecin de famille pour des examens complémentaires en présence d'une élévation des taux de transaminases (jour 1). Elle se plaignait de fatigue, perte d'appétit et nausée croissantes présentes depuis un mois. Par ailleurs, elle a rapporté des selles acholiques, des urines foncées et une fièvre nocturne jusqu'à 39 °C depuis deux semaines, sans douleur abdominale ni diarrhée. Cinq jours auparavant, un ictère et un prurit étaient en outre survenus. Deux mois avant le début de ces symptômes, elle avait enregistré une perte volontaire de poids de 8 kg en présence d'obésité (IMC 35 kg/m²), après avoir été traitée par liraglutide pendant deux mois. Le traitement avait toutefois dû être interrompu en raison d'effets indésirables tels que nausée et diarrhée. Elle continuait de prendre une préparation de vitamine D et zinc; aucun autre médicament n'avait été prescrit. Elle a déclaré ne consommer ni alcool, ni nicotine; l'anamnèse familiale était normale. L'examen clinique a révélé un ictère de la peau et des sclères. Les analyses biochimiques ont mis en évidence des valeurs hépatiques accrues avec un schéma hépatocellulaire prédominant (tab. 1).

hyperbilirubinémie (tab. 1). Dans le cas de cette patiente, la fièvre et les taux accrus de transaminases pourraient initialement indiquer une cause infectieuse; toutefois, le taux normal de CRP et le nombre normal de leucocytes s'y opposent. Une hémolyse peut être exclue en raison du taux normal d'haptoglobine, de l'hyperbilirubinémie majoritairement directe et du taux normal d'hémoglobine (tab. 1).

Examen diagnostique de l'hépatopathie

L'échographie de l'abdomen a révélé une structure hépatique normale, avec un parenchyme légèrement hyperéchogène, indiquant une stéatose hépatique, ainsi que trois foyers circulaires hyperéchogènes clairement délimités dont le diamètre allait jusqu'à 27 mm. Ceux-ci correspondaient probablement à des hémangiomes qui avaient déjà été identifiés à l'échographie cinq ans auparavant et ont alors été confirmés sur le plan morphologique à l'imagerie (IRM). Par ailleurs, les marqueurs tumoraux (alpha-fœtoprotéine, CA19-9) et la sérologie des échinocoques étaient normaux. Il n'y avait aucun signe échographique de cirrhose hépatique, ni d'abcès hépatique. L'examen sérologique a uniquement révélé une infection précoce par le virus de l'hépatite A (IgG anti-VHA positif, IgM négatif), tandis que les tests à la recherche des hépatites B, C et E (y compris PCR pour VHC et VHE) ainsi que VIH, CMV et EBV ont fourni des résultats négatifs. Une hémochromatose ou une maladie de Wilson étaient improbables au vu des valeurs normales de ferritine et de céruléo-

plasmine. Compte tenu du diagnostic jusqu'alors infructueux, la suspicion d'une hépatite auto-immune a été émise et les auto-anticorps correspondants (ANA, ANCA, IgG anti-muscle lisse, LKM, SLA) ont été recherchés. Hormis un titre d'ANA légèrement accru de 1:80, ceux-ci étaient toutefois négatifs, ce qui rend improbable une hépatite auto-immune, d'autant plus que la concentration des IgG totales dans le sérum était normale (10,2 g/l). En l'absence de diagnostic concluant et de déclencheur évident de l'hépatopathie aiguë, la patiente a rapporté, lors d'un interrogatoire ciblé, avoir pris un complément alimentaire disponible sans ordonnance portant l'appellation «ECA-Stack / Fat Burner Extreme» (1 capsule par jour pendant 20 jours, début environ un mois avant la survenue des symptômes) après l'arrêt du liraglutide. Cette information a dirigé la suite des examens vers une éventuelle hépatotoxicité médicamenteuse liée à cette préparation.

Commentaire

Le diagnostic d'une hépatotoxicité médicamenteuse, connue sous les noms de *drug-induced liver injury* (DILI) ou *herbal-induced liver injury* (HILI), est difficile. Cela est dû à l'absence de tests spécifiques, à la diversité des manifestations cliniques et au grand nombre de substances potentiellement hépatotoxiques. Les scores tels que RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) et RECAM aident à

Commentaire

Le diagnostic biochimique a mis en évidence, chez la patiente qui présentait préalablement des valeurs hépatiques normales, une lésion hépatocellulaire avec

évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre le médicament suspecté et l'hépatopathie survenue [1–3]. Avec un maximum de 14 au score de RUCAM, un résultat supérieur à 8 indique une forte probabilité de causalité [2].

Tableau 1: Valeurs biochimiques lors de la présentation initiale (jour 1)

	Valeurs normales	Jour 1
ALT	<55 U/l	671 U/l
AST	<55 U/l	151 U/l
ALP	30–120 U/l	130 U/l
GGT	<35 U/l	126 U/l
Bilirubine totale	<20 µmol/l	201 µmol/l
Bilirubine directe	<5 µmol/l	140 µmol/l
R-ratio ¹	cf. ci-dessous	11,3
CRP	<8 mg/l	2 mg/l
Leucocytes	4,0–10,0 G/l	6,1 G/l
Hémoglobine	120–160 g/l	141 g/l
Haptoglobine	0,3–2 g/l	1,74 g/l
Albumine	34–48 g/l	44,1 g/l
INR	0,9–1,1	0,9
Facteur V	0,62–1,39	3,61 (>100%)

Représentation d'une hépatite aiguë avec taux significativement accrus de transaminases (ALT > AST) et hyperbilirubinémie, la fonction hépatique de synthèse étant toutefois maintenue. Le R-ratio, un paramètre simple pour déterminer le schéma lésionnel du foie, indique ici une lésion principalement hépatocellulaire (R-ratio ≥5: schéma hépatocellulaire; R-ratio ≤2: schéma cholestatique; R-ratio entre 2 et 5: schéma mixte)

¹ R-ratio = (ALT ÷ ULN ALT) / (ALP ÷ ULN ALP); ULN = upper limit of normal

Diagnostic suspecté: hépatotoxicité médicamenteuse

Après l'exclusion d'autres causes possibles de l'hépatopathie et au vu d'un score de RUCAM élevé (9 points) portant sur la préparation consommée «ECA-Stack / Fat Burner Extreme» ainsi qu'à l'issue d'une recherche approfondie dans la littérature, le diagnostic d'une DILI a été établi en lien avec cette préparation. Composé d'éphédra, de caféine et d'aspirine, ECA-Stack est prisé dans le milieu du bodybuilding et du fitness pour soi-disant brûler les graisses, inhiber l'appétit et réduire le poids [4]. Le genre Ephedra, également connu sous les appellations raisin de mer ou ma-huang, englobe près de 50 espèces différentes. Utilisés traditionnellement en médecine chinoise, les extraits d'éphédra contiennent notamment de l'éphédrine, un alcaloïde stimulant le SNC du groupe des phényléthylamines présentant un effet sympathomimétique (agoniste direct des adrénorécepteurs). Compte tenu de ces propriétés, l'éphédra a autrefois souvent été utilisée dans des produits destinés à réduire le poids et augmenter la performance. Il est connu que l'éphédra peut entraîner des lésions hépatotoxiques et une insuffisance hépatique [6, 7]. C'est pourquoi l'emploi d'éphédra dans les compléments alimentaires est interdit en Suisse et dans de nombreux autres pays. La préparation consommée par la patiente contient en outre d'autres substances potentiellement hépatotoxiques (tab. 2) telles que la 1,3 diméthylamylamine (DMAA) et l'extrait de thé vert qui ont également été associés à des réactions hépatotoxiques [5–9]. Depuis son autorisation en 2016, un nombre extrêmement faible de cas de DILI a été documenté en relation avec le liraglutide, dont la prise avait été interrompue deux mois auparavant, bien que le lien de causalité ne soit pas confirmé de manière concluante [10, 11].

Commentaire

L'hépatotoxicité médicamenteuse résulte typiquement de l'un de deux pathomécanismes: l'hépatotoxicité directe est causée par le surdosage d'un médicament et survient de manière prévisible et rapide – dans un délai de quelques heures ou jours – et présente un degré de sévérité dose-dépendant (p. ex. paracétamol). L'hépatotoxicité idiosyncratique est, quant à elle, une réaction souvent immunitaire qui survient typiquement sous dosage thérapeutique, la latence est de quelques jours à plusieurs années. Les facteurs de risque sont immunologiques (système immunitaire adaptatif, p. ex. certaines constellations HLA) ainsi que métaboliques (p. ex. dysfonctionnement mitochondrial) et ne sont généralement pas connus, d'où le caractère imprévisible et inattendu d'une idiosyncrasie. L'hépatotoxicité idiosyncratique a été décrite pour divers médicaments et compléments alimentaires et est systématiquement documentée dans des banques de données telles que le Compendium suisse et LiverTox. Les deux formes de DILI peuvent couvrir un éventail allant de l'élévation des valeurs hépatiques à une insuffisance hépatique potentiellement mortelle [1].

Hospitalisation

La patiente a été envoyée au centre hospitalier pour un bilan hépatologique d'urgence et admise en stationnaire. Outre les examens déjà mentionnés, une biopsie hépatique a été réalisée. Celle-ci a montré une image histologique compatible avec une hépatotoxicité médicamenteuse (fig. 1). Il n'y avait pas de fibrose hépatique, ce qui indique un événement aigu. Au vu de la baisse spontanée des taux de tran-

Tableau 2: Données fournies par le fabricant sur la composition (par capsule) de la préparation achetée «ECA Stack / Fat Burner Extreme»	
Ingrédients	Quantité
Extrait d'éphédra	50 mg
Caféine	200 mg
Aspirine	150 mg
1,3-diméthylamylamine (DMAA)	50 mg
Autres ingrédients: synéphrine, biopérine, higénamine, yohimbine HCL, 11-hydroxy-yohimbine, Bphényléthylamine, huperzine A, hordénine HCL, extrait de thé vert, gélatine, maltodextrine	330 mg

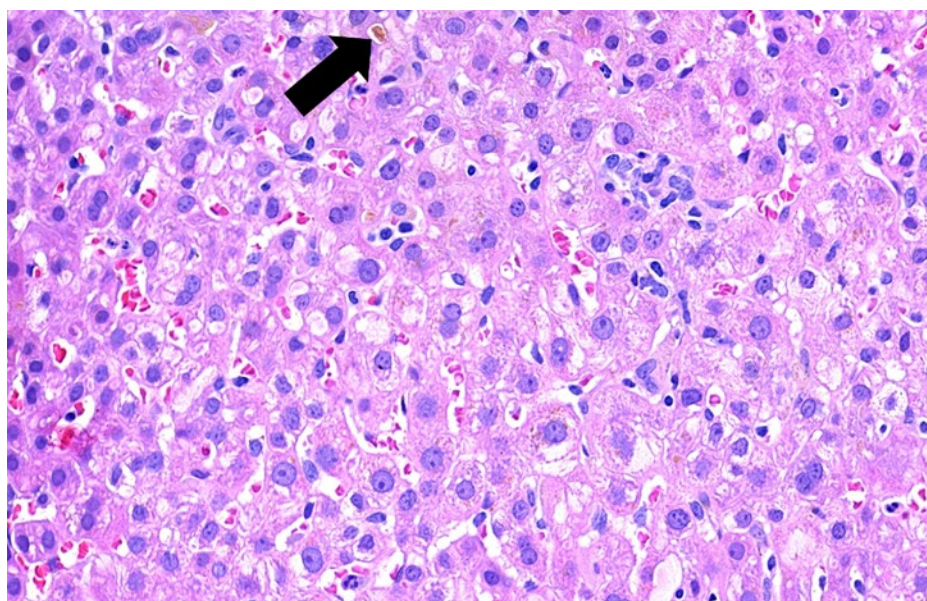


Figure 1: Histologie hépatique au troisième jour après l'entrée à l'hôpital avec une hépatite aiguë prononcée au niveau lobulaire, accompagnée d'une cholestase hépatocellulaire et canaliculaire (pigment brun, flèche) (coloration à l'hématoxyline-éosine).

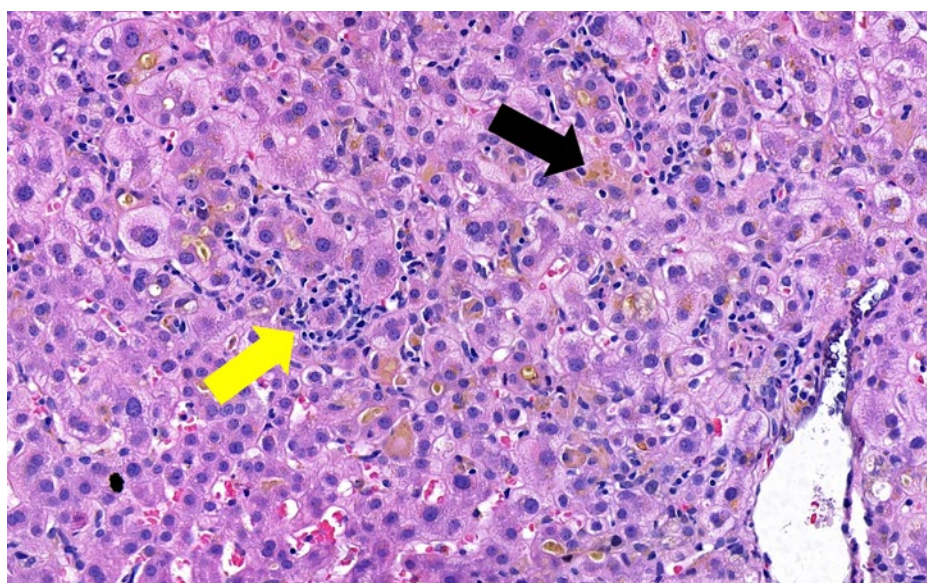


Figure 2: Histologie hépatique au 48^e jour de cholestase (pigment brun, flèche noire) et hausse de l'activité inflammatoire (flèche jaune) par rapport à la précédente biopsie 6 semaines plus tôt à la figure 1 (coloration à l'hématoxyline-éosine).

saminases et des paramètres de cholestase, la patiente a pu être déchargée au neuvième jour. Compte tenu de l'amélioration des paramètres biochimiques et de l'exposition terminée plus de 20 jours auparavant, une évolution positive de la maladie était attendue.

Commentaire

L'approche primaire du traitement d'une DILI consiste à arrêter la substance déclenchante. Un traitement spécifique est

disponible uniquement pour quelques substances (par exemple la N-acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol pour éviter ou atténuer le degré de sévérité de l'hépatotoxicité). En présence de signes d'une réaction inflammatoire systémique, tels qu'exanthème, éosinophilie, fièvre ou infiltrat histologique prononcé, l'utilisation de stéroïdes peut être considérée [1]. Dans les cas d'insuffisance hépatique graves et résistants au traitement, la possibilité d'une greffe de foie doit être évaluée en dernier recours [1].

Deuxième hospitalisation

Au 17^e jour est survenue une nette hausse des paramètres de cholestase et, au vu du prurit progressif et handicapant ainsi que de l'échec du traitement symptomatique conservateur (colestyramine, naltrexone), la patiente, qui souffrait énormément, a dû être réadmise en stationnaire. Une plasmaphérèse réalisée pendant trois jours a abouti à une nette amélioration du prurit et à la régression correspondante des acides biliaires dans le sérum (paramètres de substitution pour les pruritogènes) et la patiente a pu être déchargée.

Détérioration histologique à la biopsie de contrôle et nouveau principe thérapeutique

En présence d'une nouvelle élévation des taux de transaminases, une deuxième biopsie hépatique a été entreprise au 48^e jour, qui a révélé une nette hausse de l'activité inflammatoire par rapport à la première biopsie (fig. 2). Un traitement stéroïdien par prednisolone à un dosage de 60 mg par jour a ensuite été débuté au 52^e jour à titre probatoire. Heureusement, cela a entraîné une régression des taux de transaminases et des paramètres de cholestase, ce qui a permis une réduction et finalement un arrêt du traitement stéroïdien au 94^e jour. Les contrôles de suivi après 6 et 12 mois ont révélé une évolution positive avec normalisation persistante des paramètres biochimiques et un bon état général de la patiente.

Conclusion

Une *drug-induced liver injury* (DILI) peut être causée par des médicaments ou des compléments alimentaires [1]. Une fois la substance déclenchante identifiée et arrêtée, la symptomatique régresse généralement de manière spontanée. Dans les cas où la cause reste incertaine, les symptômes persistent ou sont particulièrement graves – surtout en présence d'un ictère –, une biopsie hépatique s'avère utile pour déterminer l'étendue et le degré de sévérité de l'hépatopathie. En présence de DILI, le traitement stéroïdien n'est pas établi de manière standard, mais doit néanmoins être envisagé dans certains cas. Le cas présent montre une évolution prolongée avec ictère et prurit prononcé à la suite de la prise d'une préparation illégale d'éphédra, près de 100 jours s'étant écoulés jusqu'au rétablissement complet – et ce grâce à l'utilisation de stéroïdes. Après l'exclusion de diverses autres hépatopathies au moyen du diagnostic biochimique, de l'échographie du foie et de la biopsie hépatique, l'anamnèse ciblée a enfin abouti au diagnostic d'une DILI.

Take-Home Message

- Importance d'une anamnèse minutieuse: Le cas souligne l'importance d'une anamnèse détaillée, y compris l'utilisation de compléments alimentaires et médicaments sans ordonnance. Cela est particulièrement pertinent car de telles préparations ne sont souvent pas reconnues comme des causes potentielles de problèmes de santé.
- Prudence avec les compléments alimentaires: Les médecins doivent avoir conscience des risques et effets indésirables potentiels des compléments alimentaires, en particulier lorsque ceux-ci contiennent des substances telles que l'éphédra, interdite dans certains pays. La sécurité des patientes et patients requiert aussi une évaluation critique des préparations disponibles sans ordonnance.
- Complexité du diagnostic de la DILI (*drug-induced liver injury*): Le cas présent montre à quel point le diagnostic d'une lésion hépatique induite par des médicaments peut être difficile. L'emploi d'outils diagnostiques tels que le score de RUCAM et la consultation de banques de données sur la DILI (p. ex. LiverTox) peuvent être utiles pour évaluer la probabilité d'une hépatotoxicité médicamenteuse. En outre, d'autres hépatopathies (p. ex. hépatites, hépatite auto-immune, obstruction biliaire) doivent être exclues.

Correspondance

Szilárd György
Kantonsspital St.Gallen
Allgemeine Innere Medizin,
Hausarztmedizin und Notfallmedizin
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
gyorgy.szilard.1[at]gmail.com

Ethics Statement

Le consentement éclairé de la malade concernée a été recueilli. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs et auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Author Contributions

Concept: SG, SM et TM; méthodologie: SG, MZ, SB et DS; rédaction: SG et DS; relecture: SG, SM, MZ, TM, SB et DS; révision: SG et DS; supervision: DS. L'ensemble des autrices et auteurs ont lu le manuscrit soumis et partagent la responsabilité concernant tous les aspects de l'ouvrage.

Références

1 Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson E, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al.; European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. Electronic address: easloffice@easloffice.eu;

Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun;70(6):1222–61.
2 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec;17(1):14.
3 Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ. RECAM: A new and improved, computerized causality assessment tool for DILI diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2022 Sep;117(9):1387–9.
4 Daly PA, Krieger DR, Dulloo AG, Young JB, Landsberg L. Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for treatment of human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993 Feb;17 Suppl 1:S73–8.
5 Site web des distributeurs, non référencé directement pour des raisons de protection des données.
6 García-Cortés M, Robles-Díaz M, Ortega-Alonso A, Medina-Caliz I, Andrade RJ. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr;17(4):537.
7 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ephedra. [cited 28.02.2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548711/>
8 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. OxyELITE Pro. [cited 18.07.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548935/>
9 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Green Tea. [cited 18.07.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547925/>
10 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Liraglutide. [cited 07.12.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548472/>
11 Maor Y, Ergaz D, Malnick SD, Melzer E, Neuman MG. Liraglutide-Induced Hepatotoxicity. *Biomedicines.* 2021 Jan;9(2):106.