

Le travail de Girard et al. démontre que même la simple prescription des tests sérologiques est mal appliquée dans notre système de soins [2]. Nous avons étudié spécifiquement la traçabilité du dépistage obligatoire de l'Ag HBs au cours de la grossesse sur un échantillon régional de 5% : la traçabilité n'est que de 90% alors qu'elle atteint 99% Suisse et 99,9% en Grande Bretagne [5]. Et quand une des tutelles se penche sur le sujet, elle réussit à exclure du groupe de travail les équipes qui ont publié sur le sujet.

Pour terminer, il y a aussi la prévention de la transmission verticale à l'accouchement. Environ 20% des injections d'immunoglobulines spécifiques aux nouveau-nés sont faites hors des indications (chez des mères Ag HBs négatif). Quand à la conformité de la dose administrée (100 UI) et l'horaire d'injection (dans les 12 heures après l'accouchement), elle est respectivement 85 et 78% [6]. Les tutelles (au niveau national) n'ont pas réagi plus d'un an après la déclaration de cette situation, seule la tutelle régionale a réagi. Elle vient de supprimer le financement du poste du médecin (AB) qui conduit ce programme [7].

Là comme ailleurs, santé publique et hépato-gastro-entérologie font un ménage à part [8]. Tout laisse à penser qu'il en sera ainsi pendant longtemps : le Dr Pascal Melin de SOS Hépatites déplore que les hépatites virales qui sont au centre des inégalités de santé soient écartées des nouvelles priorités ministérielles qui visent à les réduire (10 février 2010 dépêche APM).

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Communiqué de presse ASUD/AFR/AIDES. Le Plan Hépatites 2009–2012 ne répond pas à l'urgence de l'épidémie d'hépatite C. <http://www.txsubstitution.info/default.aspx?page=4&NewsId=267>.
- [2] Girard A, Moreau-Gaudry A., Hilleret MN. Alpes Réseau. Analysis of medical prescribing practices for hepatitis B serology tests. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010; 34:8–15.
- [3] Braillon A. A new French paradox: HBV vaccination. *J Hepatol* 2009;51:597–8.
- [4] Fontanarosa PB, Flanagan A. Prepublication release of medical research. *J Am Med Assoc* 2000;284:2927–9.
- [5] Braillon A, Nguyen-Khac E, Merlin J, Dubois G, Gondry J, Capron D. Grossesse et hépatite B en Picardie : traçabilité du dépistage et prévalence. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:13–7.
- [6] Lerat A, Braillon A, Capron D, Tiberghien JP, Dubois G. Prévention de la transmission de l'hépatite B au cours de l'accouchement en Picardie (2006). *Presse Med* 2010 (sous presse) ([doi:10.1016/j.lpm.2010.01.010](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.01.010)).
- [7] Benkimoun P. Doctor's sacking is setback for French public health, supporters say. *Br Med J* 2010;340:c711.
- [8] Braillon A, Dubois G. Le dépistage du cancer colorectal en France et l'évaluation des politiques publiques (EPP). *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:142–3.

A. Braillon*
G. Dubois

*Santé publique, 1, place Victor-Pauchet,
80000 Amiens, France*

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : braillon.alain@gmail.com (A. Braillon).

Disponible sur Internet le 26 mai 2010

doi:10.1016/j.gcb.2010.04.001

Hépatite aiguë médicamenteuse au cours d'un traitement par adalimumab et ibuprofène

Acute drug-induced hepatitis during adalimumab and ibuprofene treatment

L'adalimumab est un anticorps anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) α monoclonal 100% humain, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis [1]. Nous rapportons un cas d'hépatite médicamenteuse au cours d'un traitement par adalimumab et ibuprofène chez un patient traité pour une polyarthrite rhumatoïde.

Observation

Un homme de 61 ans était traité pour une polyarthrite rhumatoïde par méthotrexate (20 mg par semaine) depuis 14 ans, par adalimumab (40 mg toutes les deux semaines) depuis 15 mois et par prednisone (5 mg par jour) depuis une date non précisée. Il prenait également depuis sept ans pour une hypertension artérielle de l'irbésartan (150 mg par jour) et occasionnellement à visée antalgique de l'ibuprofène dont la dernière prise avait eu lieu le 7 juin 2009. À l'occasion d'un bilan biologique systématique réalisé le 3 juin 2009, une hépatite aiguë à prédominance cytolytique était découverte. Elle était isolée, sans ictère ni hépatosplénomégalie, chez un patient asymptomatique au plan de la polyarthrite rhumatoïde. L'atteinte hépatique était maximale 19 jours plus tard (le 22 juin) : aspartate aminotransférase (ASAT) 1181 UI/L, alanine aminotransférase (ALAT) 2491 UI/L, gamma glutamyltransférase (GGT) 662 UI/L, phosphatases alcalines (PAL) 292 UI/L, bilirubine totale 50 μ mol/L et taux de prothrombine normal. Cette élévation était marquée par l'apparition d'une hyperéosinophilie sanguine à 770 par millimètre cube. Les principales causes d'atteinte hépatique aiguë étaient éliminées : absence de l'antigène HB, d'anticorps anti-HBc et d'anticorps anti-HBs, sérologies de l'hépatite A et C négatives et absence d'anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-mitochondries, anti-kératine, anti-LKM, anti-ribosomes, anti-cytosol. L'échographie hépatique et des voies biliaires était normale. À l'examen anatomopathologique du foie (Fig. 1), réalisé par ponction biopsie le 22 juin, il existait de façon homogène des lésions inflammatoires des espaces portes et des lobules avec la présence de polynucléaires éosinophiles (Fig. 2). L'activité était marquée sans nécrose confluente. Il n'existait pas de fibrose ou de stéatose. Ces lésions étaient compatibles avec une origine médicamenteuse de mécanisme immuno-allergique

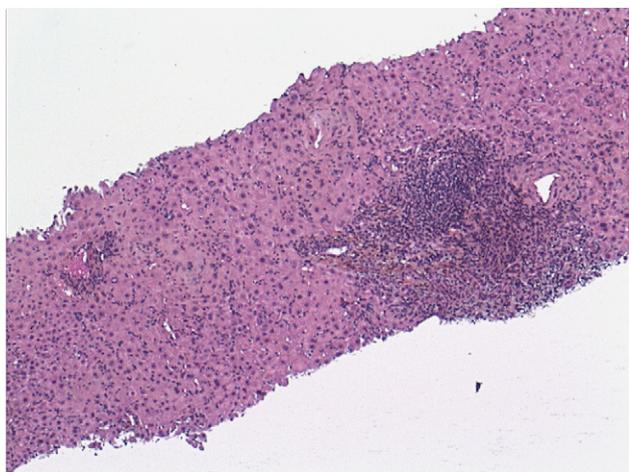


Figure 1 Biopsie hépatique (Hémalun, éosine, safran $\times 40$). Inflammation d'un espace porte avec nécrose parcellaire.

du fait de la présence des polynucléaires éosinophiles à l'examen histologique et d'une hyperéosinophilie à 770 par millimètre cube.

La dernière injection de méthotrexate avait été faite la veille du diagnostic de l'hépatite (2 juin) et celles de l'adalimumab 12 jours avant et trois jours après (7 juin) le diagnostic de l'hépatite. Le 22 juin, l'irbésartan était arrêté en raison d'une hypotension artérielle et la corticothérapie était intensifiée (40 mg/jour). La cytolyse diminuait puisque sept jours plus tard, l'ASAT était à quatre fois la limite supérieure de la normale (N), l'ALAT à 23N, la GGT à 7,5N et les PAL à 2N permettant une décroissance des corticoïdes de 10 mg par semaine puis l'arrêt définitif le 20 août. Au 21^e jour et à quatre mois, les transaminases étaient normales.

Discussion

L'imputabilité des médicaments a été établie avec le centre de pharmacovigilance. La négativité du bilan étiologique habituel d'une atteinte hépatique et les données histo-

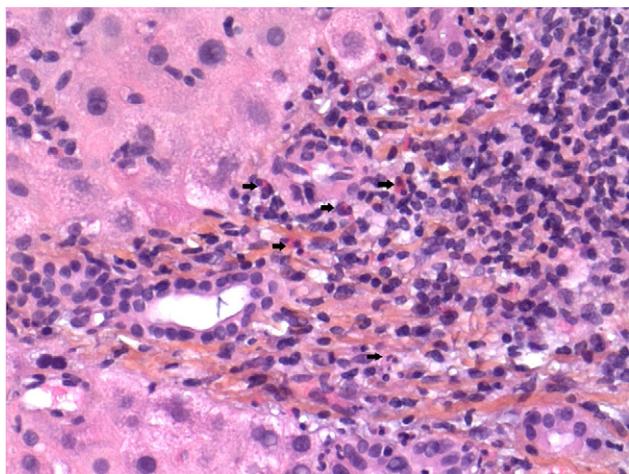


Figure 2 Biopsie hépatique (Hémalun, éosine, safran $\times 200$). Inflammation polymorphe avec lymphocytes et polynucléaires éosinophiles (➡).

logiques sont évocatrices d'une cause médicamenteuse. Les données chronologiques sont plus en faveur d'une hépatite secondaire à l'adalimumab mais l'imputabilité de l'ibuprofène ne peut être éliminée.

En effet, le délai de survenue est trop long et la régression à l'arrêt est trop courte pour retenir le rôle de l'irbésartan. Le méthotrexate ne semble pas pouvoir être en cause car les hépatites chroniques associées au méthotrexate (dose dépendante) ne sont pas immuno-allergiques et correspondent à des lésions histologiques de stéatose macrovacuolaire ou de fibrose ce qui n'était pas le cas chez notre patient. Le méthotrexate peut induire une fibrose hépatique surtout si d'autres facteurs lui sont associés (obésité, consommation d'alcool, diabète) [2]. La régression après l'arrêt de l'exposition à l'ibuprofène semble trop longue pour retenir son rôle mais dans les hépatites immuno-allergiques, l'évolution suit un mode autonome et est indépendante de la date d'arrêt du médicament. Il s'agit donc d'une hépatite probablement due à l'adalimumab qui contre-indique l'utilisation ultérieure de ce médicament sans pouvoir éliminer le rôle de l'ibuprofène ou un effet synergique de leur association.

En quelques années, l'utilisation des anti-TNF α s'est développée rapidement dans le traitement de diverses pathologies. Leur tolérance fait donc l'objet d'une attention particulière. Actuellement, trois principaux agents bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché : l'infliximab, l'éta nercept et l'adalimumab. L'adalimumab est un anti-TNF α monoclonal 100% humain recombinant de type IgG1 qui a obtenu en 2007 son autorisation de mise sur le marché pour la maladie de Crohn luminale. Dans les essais cliniques étudiant l'adalimumab, l'élévation des transaminases étaient fréquentes et de rares hépatites (sans précision) ont été décrites. Elles étaient le plus souvent asymptomatiques, transitoires et réversibles après réduction de la posologie ou arrêt du médicament.

Dans la littérature, un seul autre cas d'hépatite médicamenteuse à l'adalimumab a été décrit avec une cytolys hépatique modérée survenue après trois mois de traitement pour un rhumatisme psoriasique [3]. Il n'y a pas eu de récurrence lors de la substitution de l'adalimumab par l'éta nercept (protéine de fusion soluble récepteur-TNF α). Quelques autres cas publiés étaient en faveur d'une absence de toxicité croisée [4,5]. Au cours du traitement d'une maladie de Crohn, l'adalimumab a été utilisé en deuxième intention après une hépatite à l'infliximab (anticorps monoclonal chimérique IGG1) [4] ; et de même, pour l'éta nercept après une hépatite à l'infliximab [5] dans le traitement d'une spondylarthrite ankylosante. Ces observations suggèrent que le mécanisme d'hépatotoxicité est différent comme leur effet thérapeutique même s'ils sont issus d'une classe identique.

Dans notre observation il s'agit d'une hépatite de mécanisme immuno-allergique à différencier des hépatites à caractère auto-immun avec anticorps antinucléaires. À notre connaissance, un seul cas d'hépatite auto-immune [6] a été décrit chez un patient traité depuis 15 mois par adalimumab pour un psoriasis. Toutefois une élévation des anticorps antinucléaires peut se rencontrer après l'administration d'anti-TNF α sans perturbation du bilan hépatique ni perte d'efficacité du traitement. Cette élévation est plus prononcée avec l'infliximab chez les sujets

traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite [7].

Notre observation permet de répertorier deux cas d'hépatite aiguë associée à l'adalimumab avec des délais de survenu très différents (trois et 15 mois), hépatite non grave mais ayant nécessité l'arrêt du médicament. L'introduction d'un autre anti-TNF α a été un succès pour l'un, non nécessaire pour l'autre. Toutefois les différents cas publiés suggèrent l'absence de toxicité croisée [3–5].

Conclusion

Il importe donc de déclarer ces événements indésirables au centre de pharmacovigilance pour identifier au plus vite une alerte afin d'en protéger au mieux les patients exposés.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1863–9.
- [2] Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al. Liver and methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:134–42.
- [3] Massarotti M, Marasini B. Successful treatment with etanercept of a patient with psoriatic arthritis after adalimumab-related hepatotoxicity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:547–9.
- [4] Puig I, Villoria A, Calvet X, Puig Diví V, Garcia P. Safety and efficacy of adalimumab in a patient with refractory Crohn's disease and previous severe infliximab hepatotoxicity. A case report. *J Crohn's Colitis* 2009;3:552.
- [5] Thiéfin G, Morelet A, Heurgue A, Diebold MD, Escherd JP. Infliximab-induced hepatitis: Absence of cross-toxicity with etanercept. *Joint Bone Spine* 2008;75:737–9.
- [6] Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e20–2.
- [7] Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti-TNF α blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2009;76:333–42.

S. Féau^{a,b,*}

X. Causse^b

A. Corondan^c

P. Michenet^d

E. Autret-Leca^e

^a Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Trousseau, CHU de Tours, 37044 Tours cedex 09, France

^b Service d'hépatogastroentérologie, hôpital La Source, CHR d'Orléans, 45067 Orléans cedex 2, France

^c Service de rhumatologie, hôpital La Source, CHR d'Orléans, 45067 Orléans cedex 2, France

^d Service d'anatomopathologie, hôpital La Source, CHR d'Orléans, 45067 Orléans cedex 2, France

^e Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais de Tours, 37032 Tours, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sandrine.feau-2@etu.univ-tours.fr (S. Féau).

Disponible sur Internet le 24 mai 2010

doi:10.1016/j.gcb.2010.01.017

Nutcracker esophagus: An acid related disease or a primary motor disorder?

L'œsophage casse-noisettes: une pathologie associée au RGO ou un trouble moteur primitif?

Nutcracker esophagus (NCE) is a primary motor disorder, characterized by high-amplitude peristaltic contractions of the distal esophagus [1]. Its pathogenesis and clinical relevance remain unclear. Some authors suggest that it might represent an acid-related esophageal disorder. The association of NCE and gastro-esophageal reflux disease (GERD) is described but the mechanism is still uncertain. The role of acid reflux in the development of non-cardiac chest pain (NCCP) and dysphagia in patients with NCE is controversial. Treatment of this association is difficult. It is based on high dose of proton pump inhibitors (PPI). Calcium channel blockers should be avoided. We report a case of NCE associated with GERD in a man complaining of dysphagia. Our aim was to assess a symptomatic presentation of NCE and point out the necessity to search for an associated GERD to guide the adequate therapy.

Case report

A 65-year-old man presented to our department with complaints of intermittent and low dysphagia, particularly to liquids. He also described vomiting and epigastric pain for the past 2 months. He has no chest pain or heart burn. General state was good. He had no particular medical history. Physical examination was normal. A cardiac cause of the epigastralgia was excluded. Biological test, including lipaemia, were normal. Upper endoscopy revealed an erosive esophagitis (Los Angeles grade A). No hiatal hernia was noticed and gastric mucosa appeared normal. Esophageal and gastric biopsies were non-specific. Esophageal manometry was carried out using the conventional method. Mean distal esophageal peristaltic wave amplitude was greater than 180 mmHg (measured as the average amplitude of ten swallows at two recording sites positioned 3 and 8 cm above the low esophageal sphincter (LES)). LES resting pressure was normal with complete LES relaxation. The diagnosis of NCE was assessed according to the published criteria. Barium swallow showed uncoordinated contractions of the lower esophagus. Twenty-four hours esophageal pH monitoring