

Pancréatite aigüe médicamenteuse induite par le clopidogrel : à propos d'un cas

Acute drug-induced pancreatitis by clopidogrel: a case report

Tall CT^{1,2}, Touré PS³, Diouf JBN², Camara ML⁴, Diop MM³, Berthe A³, Ka MM³

1.Polyclinique universitaire de Dakar, Sénégal

2.Ecole de Médecine-Pharmacie-Dentaire Saint Christopher Iba Mar Diop, Dakar, Sénégal

3.Université de Thiès-UFR des sciences de la santé, Thiès, Sénégal

4.Service Hématologie clinique-Hôpital Dalal Jamm-Guédiawaye, Sénégal

Auteur correspondant : Dr TALL Cheikh Tidiane

Résumé

Introduction : La pancréatite aiguë médicamenteuse (PAM) représente environ 2% des pancréatites aiguës. Elle reste encore peu rapportée dans la littérature, car se pose le problème de l'imputabilité.

Observation : Nous rapportons le cas d'un patient de 68 ans, non éthylique, suivi pour HTA, diabète et dyslipidémie, reçu aux urgences pour des épigastralgies intenses survenues au décours d'une prise de clopidogrel. Le patient était hospitalisé en cardiologie, dix jours avant son admission aux urgences, pour syndrome coronarien aigu ayant bénéficié d'une thrombolyse efficace. A l'arrivée, l'examen retrouvait une sensibilité à la palpation profonde épigastrique. La biologie montrait une élévation de la lipasémie et de l'amylasémie. La tomodensitométrie abdominale mettait en évidence une pancréatite œdémateuse aigüe de grade C selon la classification de Balthazar. L'évolution était favorable à l'arrêt du clopidogrel. Le diagnostic d'une PAM induite par le clopidogrel était retenu.

Conclusion : La PAM reste néanmoins un diagnostic d'élimination. L'implication d'un médicament dans le déclenchement d'une pancréatite se base sur un faisceau de critères d'imputabilité.

Mots-clés : Pancréatite médicamenteuse - clopidogrel - imputabilité.

Summary

Introduction : Acute drug-induced pancreatitis (ADP) accounts for about 2% of acute pancreatitis. It is still little reported in the literature, because the problem of imputability arises.

Observation : We report the case of a 68-year-old non-ethyl patient, followed for hypertension, diabetes and dyslipidemia, received by the emergency department for severe epigastralgia occurring after taking clopidogrel. The patient was hospitalized in cardiology, ten days before his admission to emergencies room for acute coronary syndrome with effective thrombolysis. On arrival, the clinical examination found a sensitivity to deep palpation of the epigastrium. Biology showed an increase in lipasemia and amylasemia. Abdominal computed tomography revealed acute edematous pancreatitis grade C according to the Balthazar classification. The patient's outcome was favourable on the cessation of clopidogrel. Diagnosis of ADP by clopidogrel was retained.

Conclusion : ADP nevertheless remains a diagnosis of elimination. The involvement of a drug in triggering pancreatitis is based on a set of imputability criteria.

Keywords: Drug-induced pancreatitis - clopidogrel - accountability.

Introduction

La pancréatite aiguë médicamenteuse (PAM) représente environ 2% des pancréatites aiguës. Son incidence est actuellement en augmentation avec plus de 260 médicaments incriminés. Cependant, cette pathologie reste encore peu rapportée dans la littérature, car se pose le problème de l'imputabilité [1]. Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire très utilisé en cardiologie. Ses indications reconnues sont les syndromes coronariens aigus en association avec l'aspirine.

Observation

Il s'agissait d'un patient de 68 ans, non éthylique, suivi pour une HTA, un diabète de type 2 et une dyslipidémie, reçu aux urgences pour des douleurs épigastriques de survenue brutale.

Le patient était hospitalisé en cardiologie, dix jours avant son admission aux urgences pour un syndrome coronarien aigu ayant bénéficié d'une thrombolyse efficace. Le traitement de sortie associait : péridopril 10mg par jour, bisoprolol 10 mg par jour, acide acétylsalicylique 100mg par jour, clopidogrel 75mg par jour, atorvastatine 20mg par jour, metformine 2000 mg par jour. Le clopidogrel était le seul médicament nouvellement introduit ; les autres médicaments étaient pris régulièrement depuis cinq ans. Il s'agissait de douleurs intenses à point de départ épigastrique irradiant à l'hypochondre gauche, peu calmées par les antalgiques habituels et les antispasmodiques, exacerbées par l'alimentation, associées à des vomissements alimentaires semi tardifs et à une constipation sans arrêt des gaz, sans fièvre.

A l'admission, l'examen notait un abdomen souple sans signes d'irritation péritonéale avec une sensibilité à la palpation profonde épigastrique. L'ECG réalisé ne montrait pas de particularité en dehors d'une hypertrophie du ventricule gauche (HVG).

Les résultats des examens biologiques montraient une troponine normale ($< 0.01\text{ng/ml}$), une élévation de la lipasémie à $619,6\text{U/L}$ (soit 3.26 fois la normale) et de l'amylasémie à 146UI/L (soit 2,75 fois la normale). La numération formule sanguine (NFS) mettait en évidence une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, associée à une protéine C réactive (CRP) à 30mg/L . Le reste du bilan relevait une glycémie à $1,31\text{g/L}$ avec un taux d'hémoglobine (HBA1C) à 6,9%, un ionogramme sanguin normal. Les fonctions hépatique et rénale étaient conservées.

L'échographie abdominale révélait une stéatose hépatique diffuse avec une vésicule alithiasique. La tomодensitométrie abdominale mettait en évidence une pancréatite œdémateuse aigue de grade C selon la classification de Balthazar, une vésicule biliaire à parois fines sans calcul radio-opaque, et des voies biliaires de calibre normal ; le foie était hypodense en rapport avec une stéatose sans anomalie focale. L'endoscopie œso-gastro-duodénale était normale par ailleurs.

Pour la prise en charge, le patient était laissé à jeun avec des apports de base par voie intraveineuse. Un traitement antalgique et antiémétique était associé. L'évolution clinique était rapidement favorable. Les douleurs abdominales disparaissaient au bout de 48 heures et le traitement antalgique était arrêté. La lipasémie et l'amylasémie tendaient à la normalisation. L'alimentation orale était reprise progressivement.

L'enquête étiologique avait éliminé les autres causes de pancréatite aiguë (particulièrement biliaire, alcoolique ou métabolique). En conséquence, l'origine médicamenteuse restait la plus plausible. La réintroduction du Clopidogrel avait entraîné une recrudescence de la symptomatologie et une remontée de la lipasémie. L'évolution était de nouveau favorable à l'arrêt. Le patient restait asymptomatique malgré la réintroduction des autres médicaments. Sur la base de ces arguments, la pancréatite aiguë était imputée au Clopidogrel. Le retour à domicile s'est fait après une semaine de surveillance.

Après deux mois de suivi régulier en ambulatoire, le patient restait asymptomatique. Les contrôles répétés (amylasémie, lipasémie et tomодensitométrie abdominale) étaient normaux. L'angioplastie était réalisée trois mois après la sortie de l'hôpital.

Discussion

La PAM est définie par la survenue d'une poussée de pancréatite survenant peu après l'introduction d'un médicament, et ce en l'absence d'une cause classique de pancréatite (par ordre de fréquence : lithiase biliaire, métabolique et alcoolique) [2]. La PAM est une affection rare, elle représente 1-2% de toutes les pancréatites [3]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé. Il pourrait s'agir d'une réaction immunoallergique, d'une cytotoxicité directe sur les cellules pancréatiques ou d'une ischémie de la glande pancréatique [3]. Les antimétaboliques

restent les médicaments les plus pourvoyeurs de ce genre d'affection.

Une équipe de recherche chinoise a étudié l'association entre l'utilisation de clopidogrel et le risque de pancréatite aiguë à Taiwan [4]. Il s'agissait d'une étude cas-témoins réalisée sur une cohorte de 5644 sujets âgés de 20 à 84 ans. L'étude concluait que l'utilisation active de clopidogrel est corrélée à un risque accru de pancréatite aiguë.

Le délai entre l'initiation du traitement et l'apparition de la pancréatite aiguë est généralement d'une semaine à un mois, mais une réexposition peut conduire à un nouvel épisode en un à trois jours [5, 6, 7]. Plus le délai est court (quelques heures à quelques jours), plus la responsabilité du médicament est probable [8]. Chez notre patient le délai de survenue par rapport à la prise de clopidogrel était de huit jours.

La PAM reste néanmoins un diagnostic d'élimination. L'implication d'un médicament dans le déclenchement d'une pancréatite se base sur un faisceau d'arguments. La chronologie exacte de l'évolution des symptômes par rapport à l'administration, l'arrêt et éventuellement la réintroduction du médicament restent des éléments essentiels pour l'orientation diagnostique [8]. Le score d'imputabilité proposé par Mallory et Kern [9], permet de classer le degré d'imputabilité en possible (preuves incomplètes), probable (tous les critères à part la réexposition), ou certain (tous les critères) :

- la pancréatite se développe durant le traitement avec le médicament ;
- l'absence d'autres causes de pancréatite ;
- la pancréatite se résout avec l'interruption du médicament ;
- la pancréatite récidive avec la réintroduction du médicament.

Notre patient répond à tous ces critères. La gravité de la pancréatite aiguë ne dépend pas de la classe de la molécule responsable. Dans la grande majorité des cas, comme chez notre patient, les pancréatites aiguës médicamenteuses sont plutôt de type œdémateux avec une évolution rapidement favorable après l'interruption du traitement incriminé [10].

Conclusion

L'origine médicamenteuse d'une pancréatite est plus difficile à établir car elle repose avant tout sur l'élimination des autres causes et sur la recherche de concordances chronologiques avec les prises médicamenteuses. Il s'agit très souvent

d'une polymédication et seule l'analyse précise et fouillée des données de la littérature permettra d'individualiser le ou les médicaments suspects.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Maghrebi H, Rhaeim R, Haddad A, et al. Pancréatite aiguë médicamenteuse : à propos de 10 cas. *Pan Afr Med J.* 2017 ; 28 : 80
2. Chebane L, Bagheria H, Hillaire-Buys D, et al. Pancréatites d'origine médicamenteuse. *Rev Med Int.* 2015 ; 36(9) : 573-578
3. Zheng J, Yang QJ, Dang FT, Yang J. Drug-induced pancreatitis : An update: à propos de 10 cas. *Arab J Gastroenterol* 2019 Dec; 20(4): 183-188
4. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Actively using clopidogrel correlates with an increased risk of acute pancreatitis in Taiwan. *Int J Cardiol.* 2015; 15 (183): 263-266
5. Hung W, Lanfranco OA. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5(4): 405-415
6. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Review. *The Ochsner Journal* 2015 ; 15(1) : 45-51
7. Biour M, Daoud H, Ben Salem C. Pancréatotxicité des médicaments. Seconde mise à jour du fichier bibliographique des atteintes pancréatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 353-359
8. Bernard JP. Pancréatites médicamenteuses ; [En ligne] <https://docplayer.fr/5399024-Pancreatites-medicamenteuses.html> ; Consulté le 05 Octobre 2019
9. Jomli R, Nayef F, Douki S. Pancréatite aiguë induite par l'acide valproïque. *Acute pancreatitis induced by valproic acid. L'Encéphale.* 2013 ; 39 : 292-295
10. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yener Ö. Imagerie de la pancréatite aiguë et de ses complications. *J Radiol Diagn. Inter.* 2015 ; 96(1) : 23-34