



HAL
open science

Hépatite aurique cholestatique persistante: à propos d'une observation syndrome d'hypersensibilité aux sels d'or et relation avec le système HLA

Joëlle Linck

► **To cite this version:**

Joëlle Linck. Hépatite aurique cholestatique persistante: à propos d'une observation syndrome d'hypersensibilité aux sels d'or et relation avec le système HLA. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01733582

HAL Id: hal-01733582

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733582>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I
2005

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 75

183484
e/c/r

18 OCT. 2005

18 OCT. 2005



THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Joëlle LINCK

le 20 septembre 2005

**HÉPATITE AURIQUE CHOLESTATIQUE PERSISTANTE :
A PROPOS D'UNE OBSERVATION**

**SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ AUX SELS D'OR
ET RELATION AVEC LE SYSTÈME HLA**

Examineurs de la thèse :

M. P. Gillet	Professeur		Président
M. J. Pourel	Professeur	}	
M. J.P Bronowicki	Professeur	}	Juges
M. J.N Tamisier	Docteur	}	





THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Joëlle LINCK

le 20 septembre 2005

**HÉPATITE AURIQUE CHOLESTATIQUE PERSISTANTE :
A PROPOS D'UNE OBSERVATION**

**SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ AUX SELS D'OR
ET RELATION AVEC LE SYSTÈME HLA**

Examineurs de la thèse :

M. P. Gillet	Professeur		Président
M. J. Pourel	Professeur	}	Juges
M. J.P Bronowicki	Professeur	}	
M. J.N Tamisier	Docteur	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHELLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGÉ
Docteur Francis RAPHAËL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

À notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie Clinique, Pharmacologie Fondamentale

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de Présider le Jury de cette Thèse.
Nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour avoir suivi l'élaboration de ce travail. Votre enseignement et la qualité de vos conseils ont été précieux. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jacques POUREL

Professeur de Rhumatologie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Vous nous avez généreusement fait bénéficier de vos compétences à travers la richesse de votre enseignement et de vos larges connaissances en Rhumatologie.
Nous vous en remercions vivement.
Que ce travail de thèse soit pour vous le témoignage de notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean Pierre BRONOWICKI

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Nous sommes très honorés que vous acceptiez de juger ce travail.
Vos compétences unanimement reconnues en hépatogastroentérologie et la qualité de votre enseignement nous ont guidés pour l'élaboration de cette thèse.
Pour votre disponibilité et votre gentillesse, recevez l'expression de notre très grande estime et de notre profonde gratitude.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Jean Noë TAMISIER

Praticien Hospitalier de Rhumatologie

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et à l'intérêt que vous lui portez.
Vous nous avez accueillis dans votre service avec bienveillance et nous avons apprécié votre enseignement. Vous nous avez inspiré ce travail et nous avez prodigué critiques et conseils particulièrement utiles lors de son élaboration.
Nous vous assurons de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À MES PARENTS

À MA SŒUR DANIELLE

À MA SŒUR GABRIELLE

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

1 Abréviations

CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
FR	facteur rhumatoïde
γ GT	gamma-glutamyl transférases
GVH	graft-vs-host reaction
HLA	human leukocyte antigen
IFN	interféron
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
MLR	mixed lymphocyte reaction
N	valeur supérieure de la normale
PA	phosphatases alcalines
RR	risque relatif
TNF	tumor necrosis factor
TTL	test de transformation lymphocytaire
VS	vitesse de sédimentation

2 Table des matières

1	ABRÉVIATIONS	10
2	TABLE DES MATIÈRES	11
3	INTRODUCTION	14
4	ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	17
4.1	Historique	18
4.2	Pharmacologie des sels d'or	20
4.2.1	Structure et présentations	20
4.2.2	Pharmacocinétique	21
4.2.3	Mécanismes d'action des sels d'or	22
4.2.4	Indications	23
4.2.5	Contre-indications	23
4.2.6	Surveillance du traitement et précautions d'emploi	23
4.3	Les effets indésirables de la chrysothérapie parentérale	24
4.3.1	Effets indésirables hépato-gastro-entérologiques	24
4.3.2	Effets indésirables cutanéomuqueux	24
4.3.3	Effets indésirables rénaux	24
4.3.4	Effets indésirables broncho-pulmonaires	25
4.3.5	Effets indésirables hématologiques	25
4.3.6	Effets indésirables neurologiques	25
4.3.7	Autres effets indésirables	25
4.3.8	Tératogénicité	26
4.4	Mécanismes de la toxicité des sels d'or injectables	27
4.4.1	La théorie toxique	27
4.4.2	La théorie de l'hypersensibilité	27
4.5	Etude du complexe majeur d'histocompatibilité	32
4.5.1	La découverte des antigènes HLA	32
4.5.2	Système HLA et rhumatismes inflammatoires	33
4.6	Toxicité aux sels d'or et relation avec le complexe majeur d'histocompatibilité	35
4.7	Immunotoxicité des métaux	39
4.7.1	Réactions d'hypersensibilité aux métaux	39
4.7.1.1	Les métaux en général	40
4.7.1.2	Le chrome	42
4.7.1.3	La fièvre des métaux	43
4.7.2	Réactions auto-immunes	43
4.7.3	Facteurs protecteurs	44
4.8	Hépatotoxicité des sels d'or	45
4.8.1	Mécanismes de l'hépatotoxicité	47
4.8.1.1	Formation de métabolites réactifs et de radicaux libres	47
4.8.1.2	Fixation des métabolites réactifs sur le groupe thiol (-SH) du glutathion	49
4.8.1.3	Oxydation des thiols protéiques	49
4.8.1.4	Induction d'enzymes microsomaux	49
4.8.1.5	Déficit en N-acétyl-transférase polymorphe NAT2	50
4.8.1.6	Déficit en sulfoxydation	50
4.8.1.7	Déficits en d'autres mécanismes protecteurs	50
4.8.1.8	Réactions immuno-allergiques aux métabolites réactifs	51
4.8.2	Anatomopathologie	52

4.9 Critères d'imputabilité des hépatites médicamenteuses	53
4.9.1 La méthode d'imputation officielle	53
4.9.1.1 Imputabilité intrinsèque : les critères chronologiques	53
4.9.1.2 Imputabilité intrinsèque : les critères sémiologiques	54
4.9.1.3 Imputabilité extrinsèque	54
4.9.2 Fiche d'évaluation du rôle d'un médicament dans une atteinte hépatique aiguë	55
4.9.2.1 Délai apparent de survenue de la réaction	55
4.9.2.2 Evolution de la réaction	57
4.9.2.3 Présence ou non de facteur(s) de risque	57
4.9.2.4 Médicaments associés	58
4.9.2.5 Etiologies non médicamenteuses	58
4.9.2.6 Hépatotoxicité du médicament	58
4.9.2.7 Réaction en cas de réadministration	58
4.9.2.8 Le score global	59
5 PRÉSENTATION D'UNE OBSERVATION D'HÉPATITE AURIQUE CHOLESTATIQUE PERSISTANTE	60
5.1 Observation	61
5.2 Effets indésirables hépatogastro-entérologiques	62
5.3 Effets indésirables hématologiques	65
5.4 Effets indésirables cutanéomuqueux	67
5.5 Effets indésirables neurologiques	67
5.6 Effets indésirables broncho-pulmonaires	68
5.7 Effets indésirables rénaux	69
5.8 Co-existence d'une thyroïdite auto-immune	69
5.9 Bilan des polyarthralgies	70
5.10 Bilan de la fièvre prolongée	70
5.11 Bilan immuno-allergologique	71
5.12 Imputabilité de l'Allochrysine®	72
6 DISCUSSION	74
7 CONCLUSION	80
8 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82
9 ANNEXES	93

3 Introduction

L'efficacité des sels d'or dans le cadre des rhumatismes inflammatoires est classiquement reconnue depuis les années 1950. Plusieurs études ont démontré que le bénéfice thérapeutique est plus important en cas d'instauration précoce du traitement.

Lors des rhumatismes inflammatoires, l'utilisation des sels d'or est actuellement en voie de régression. Ceci est dû au moindre rapport bénéfice/risque des sels d'or comparativement au méthotrexate largement prescrit depuis les années 1990 et surtout grâce à l'avènement des biothérapies anti-TNF α : infliximab (Rémicade®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®). Dans la littérature française, les sels d'or sont considérés comme quasiment obsolètes, alors que dans la littérature anglaise, les sels d'or sont encore classiquement prescrits comme traitements de 2^{ème} ligne.

Les effets indésirables de la chrysothérapie à court et à long terme sont bien connus, alors que les mécanismes de cette toxicité ne sont pas encore complètement élucidés. Ces dernières décennies, de nombreux scientifiques se sont penchés sur la question du mécanisme de cette toxicité et il est actuellement admis que le mécanisme principal est immuno-allergique.

Dans le cadre de ce travail de thèse nous avons découvert la notion d'immunotoxicité, discipline en plein essor depuis les années 80. Le système immunitaire peut être profondément perturbé à la suite d'une exposition chimique, que ce soit par voie orale, cutanée, par inhalation de vapeurs chimiques ou par voie parentérale comme dans le cadre de l'Allochrysine®.

Les caractéristiques du système immunitaire des sujets présentant une réaction d'hypersensibilité aux sels d'or ont été étudiées en détail depuis la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité. Le but était de déterminer les sujets à risque et d'ainsi limiter le traitement par sels d'or aux sujets peu susceptibles de développer des réactions toxiques aux sels d'or.

Nous décrivons le cas d'un patient ayant présenté une hypersensibilité majeure aux sels d'or avec notamment une hépatite cholestatique très sévère pour laquelle un bilan étiologique exhaustif a été réalisé. Les cas d'hépatites cholestatiques aux sels d'or bien documentés sont rarement rapportés dans la littérature médicale, probablement à cause de la rareté de leur

incidence. Une élévation des transaminases est cependant décrite chez 0,4% des patients traités par sels d'or.

Dans l'observation que nous rapportons, il s'agit d'une hépatite cholestatique chronique. La majorité des hépatites cholestatiques régressent sans séquelles dans les 3 mois suivant l'arrêt de la chrysothérapie alors que chez notre patient, une importante cholestase persiste à 8 mois de l'épisode aigu. Chez ce patient, nous avons également mis en évidence une thyroïdite auto-immune latente à la phase aiguë de cette hypersensibilité aux sels d'or.

Nous détaillerons la démarche diagnostique devant ce cas clinique singulier quant au nombre et la sévérité des réactions toxiques. Nous détaillerons les mécanismes à l'origine de cette réaction d'hypersensibilité aux sels d'or. Nous étudierons dans quelle mesure cette hépatite cholestatique persistante est imputable aux sels d'or.

4 Etude Bibliographique

4.1 Historique

Les premières utilisations de l'or en thérapeutique remontent aux Égyptiens. Au cours des siècles, l'intérêt porté aux effets thérapeutiques de l'or a progressivement diminué jusqu'à la fin du XIXème siècle. C'est à cette période que KOCH (1890) mettait en évidence *in vitro* un effet bactériostatique sur le bacille tuberculeux. En 1913, FELDT démontrait les effets antibactériens des sels d'or possédant du soufre.

Dès lors, de nombreux scientifiques ont expérimenté cette nouvelle classe thérapeutique sur des animaux et en 1925 ont été réalisés les premiers essais chez l'Homme. Les scientifiques ont rapidement découvert la toxicité de la chrysothérapie mais malgré les réticences de certains d'entre eux, les essais cliniques sont poursuivis. En effet, en 1927, LANDE à Munich mettait en évidence l'intérêt du Solganal® dans 39 maladies infectieuses de divers ordres ainsi que dans 14 cas de « polyarthrites avec ou sans localisations cardiaques ».

Les sels d'or ont été utilisés dans le cadre des arthrites et particulièrement les polyarthrites rhumatoïdes suite à une étude réalisée par J.FORESTIER en 1928 : *« Si, pensions-nous, la chrysothérapie bien conduite est capable d'arrêter, dans certains cas, l'évolution d'une maladie infectieuse chronique, dont nous connaissons le germe : la tuberculose, sous ces divers aspects cliniques, pourquoi ce même médicament utilisé dans une maladie chronique, dont l'origine est sûrement infectieuse dans la plupart des cas, quoique son mécanisme pathogénique nous échappe encore, ne donnerait-il pas des résultats comparables et peut-être même des guérisons »* (FORESTIER 1934).

J.FORESTIER a cependant reconnu que les posologies élevées de sels d'or utilisées dans le cadre du traitement de la tuberculose étaient trop souvent à l'origine d'effets secondaires graves. Les posologies habituelles du traitement de la tuberculose étaient de l'ordre de 250 mg d'Allochrysine® une ou deux fois par semaine, alors responsables d'accidents cutanéomuqueux dans 50% des cas.

En 1934, les préparations utilisées par FORESTIER étaient :

- Allochryisine® (aurothiopropanol, sulfonate de sodium), en injection intramusculaire, en commençant par deux à trois injections de 50 mg à 5 jours d'intervalles, et en continuant ensuite par des administrations intramusculaires de 100 mg hebdomadaires. La « cure » devait comporter au maximum 1,3 à 1,5 grammes de sel. Entre deux cures, FORESTIER préconisait un intervalle libre de six semaines à deux mois avant de débiter une deuxième série.

- Crisalbine® et Sanochryisine® (Thiosulfate double d'or et de sodium)

Ces spécialités étaient administrées par voie intraveineuse ; elles étaient mieux tolérées que l'Allochryisine®, ce qui a permis d'utiliser des posologies plus élevées en élevant rapidement à 100 puis 200 mg hebdomadaires. La dose cumulée pour une série pouvant atteindre 2 grammes.

- Solganal B® (Aurothioglucose) était administré par voie intramusculaire. On débutait par une ou deux injections de 50 mg pour aller à 100 puis 250 mg hebdomadaires. Selon les constatations de FORESTIER, certains patients n'ont pas réagi à un traitement par deux séries d'Allochryisine® puis ont bien répondu à un traitement par Solganal B®. D'autres ont nécessité des posologies plus élevées de sels d'or afin d'observer un effet bénéfique. Certains en revanche, ont présenté des effets indésirables aux sels d'or pour des faibles posologies.

FORESTIER 1934 : « *Aucun malade atteint de polyarthrite ne doit être déclarée guéri, même s'il en a l'apparence clinique, tant que ses réactions sanguines (sédimentation globulaire) sont anormales* ».

En conclusion, nous citons J.FORESTIER : « *Il est impossible d'énoncer une règle. Tout ceci est une affaire de sens clinique, de tact et de flair* ».

Malgré des années de recherche clinique et scientifique, ce principe reste toujours d'actualité dans le cadre des traitements par sels d'or

4.2 Pharmacologie des sels d'or

4.2.1 Structure et présentations

Il existe de très nombreux sels d'or. Seul un petit nombre est utilisé en thérapeutique. Les 4 degrés d'oxydation de l'atome d'or les mieux connus sont I, II, III, et V. Les sels d'or utilisés en thérapeutique sont l'or I, stabilisé par des ligands tels que le sulfure et les phosphates. Les polymères hydrophiles sont administrés par voie parentérale ; l'auranofine, qui est un monomère apolaire, liposoluble, peut traverser la barrière intestinale.

AURANOFINE (triethylphosphine gold) : Ridaura® (Belgique et Suisse) ; Ridauran® (France). Le titre d'or métal est de 29%. A la phase initiale, on administre par voie orale 6 mg par jour. En absence de réponse clinique et en fonction de la tolérance, la posologie peut être majorée au bout de 6 mois à 3 mg fois 3 par jour. En cas d'inefficacité après un délai de 3 mois de traitement avec 9 mg/jour, le traitement doit être interrompu. L'auranofine est mieux tolérée que les préparations parentérales mais son efficacité est moindre.

AUROTHIOGLUCOSE : Aureotan® (Allemagne) ; Lomosol® et Solganal® (USA). Le titre d'or métal est de 50%. La 1^{ère} injection intramusculaire se fait à la posologie de 10 mg, puis 25 mg pour la 2^{ème} et la 3^{ème} injection à des intervalles d'une semaine. A partir de la 4^{ème} injection, les posologies sont de 50 mg hebdomadaires jusqu'à une dose totale de 0,8 à 1 g. La dose d'entretien est de 50 mg toutes les 3-4 semaines.

AUROTHIOMALATE DE SODIUM: Myochrisine® (USA) ; Myocrisin® ; Tauredon® (Allemagne, Suisse, Autriche). Le titre d'or métal est de 51%, en suspension huileuse. Le traitement comporte une injection intramusculaire par semaine en débutant par 10 mg la première semaine, puis 25 mg la 2^{ème} semaine. Le traitement d'entretien comporte une injection intramusculaire de 25-50 mg par semaine jusqu'à la dose cumulative de 1 g. Le traitement d'entretien comporte une administration de 25-50 mg toutes les 3 à 4 semaines.

AUROTHIOPROPANOLSULFONATE DE SODIUM : Allochrysine®

Le titre d'or métal est de 30%. Une injection intramusculaire de 25 mg est réalisée la première semaine, puis 1 injection par semaine de 50 mg jusqu'à une dose totale de 1,2 g à 1,5 g. Le

traitement d'entretien comporte une injection intramusculaire de 50-100 mg par mois aussi longtemps que le patient le tolère.

4.2.2 Pharmacocinétique

L'auranofine, un monomère apolaire et liposoluble, peut traverser la barrière intestinale mais l'absorption intestinale n'est que de 25-30%. Après injection intramusculaire, le pic plasmatique est atteint en 2 à 6 heures. La concentration maximale d'or obtenue est de 4 à 8 mg/l pour une dose de 50 mg d'aurothiomalate de sodium. La fixation protéique est très importante : 95% de l'or circulant est fixé à l'albumine, et les 5% restants aux macroglobulines et les hématies.

Les sels d'or se distribuent dans le système réticuloendothélial, et en particulier dans les cellules phagocytaires du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, et de la moëlle osseuse. Ils se déposent dans le derme et s'accumulent dans les articulations inflammatoires. Les sels d'or traversent la barrière foeto-placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'or est excrété par le rein à 60-90%, et à 10-40% dans les fèces.

L'affinité de l'or pour les protéines sanguines et tissulaires explique sa longue demi-vie. Pour une injection intramusculaire de 50 mg, la demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 jours. Avec la poursuite du traitement, de plus en plus d'or se fixe dans les tissus et cette demi-vie augmente pour atteindre en moyenne 250 jours. Après une dose cumulative de 1 g, une élimination urinaire peut persister pendant environ 1 an après l'arrêt de la chrysothérapie. D'importantes quantités d'or persistent dans le foie et la peau même des années après l'arrêt de la chrysothérapie.

Au début du traitement par sels d'or, la concentration dans le liquide synovial est égale à 50% de la concentration plasmatique. En traitement de fond, la concentration dans le liquide synovial des articulations inflammatoires est 10 fois plus importante que la concentration d'or retrouvée dans les muscles, l'os ou la graisse. L'or est présent dans les lysosomes des macrophages de la membrane synoviale.

Les sels d'or sont un médicament antirhumatismal d'action lente. En général la chrysothérapie requiert un temps de latence de 2-3 mois pour l'obtention d'un bénéfice thérapeutique.

Il est possible d'obtenir une diminution ou négativation du titre du facteur rhumatoïde ainsi qu'une baisse de la VS (ralentissement de la vitesse de sédimentation).

4.2.3 Mécanismes d'action des sels d'or

Aucune hypothèse uniciste ne permet d'expliquer l'action anti-rhumatismale. Les sels d'or en soi n'ont ni activité anti-inflammatoire ni antalgique. Il est classiquement admis que les monocytes et les polynucléaires semblent être les points d'impact. Les polynucléaires activés produiraient du cyanide à partir d'un précurseur plasmatique le thiocyanate. Le cyanide formerait avec l'or de l'aurocyanide, très stable, qui serait responsable de l'inhibition des polynucléaires. Le taux de thiocyanate circulant est augmenté chez les fumeurs, ce qui pourrait expliquer la précocité et la fréquence élevée des effets secondaires des sels d'or chez les fumeurs.

Il existerait également une inhibition de la maturation des macrophages avec une diminution de leur pouvoir phagocytaire et une diminution des activités prolifératives de l'IL-1. Les sels d'or auraient peu d'effets directs sur les lymphocytes. En culture, la prolifération et la synthèse de collagène des cellules synoviales sont inhibées.

Lors de la chrysothérapie, les taux d'immunoglobulines et de facteur rhumatoïde sont diminués dans le sang et le liquide synovial.

ERNESTAM *et coll.* (2003) ont effectué une étude prospective afin d'étudier la stimulation du système immunitaire par les sels d'or injectables. Dans le sang, ils ont mis en évidence une augmentation des cellules productrices d'IL-10, IL-6 et IFN- γ . Une augmentation de IL-10 plasmatique a été observée au bout de 4 semaines mais cette augmentation n'était plus significative au bout de 12 semaines. Concernant l'IL-6, les études sont très contradictoires.

Les mécanismes d'action plus discutés sont l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, l'inactivation de la voie classique et alternative du complément, l'inhibition de l'activité lysosomiale ou autres enzymes, l'inhibition de l'interaction lymphocytaire et la production de cytokines.

4.2.4 Indications

Les sels d'or sont classiquement indiqués dans le traitement des rhumatismes inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, les formes polyarticulaires des arthrites chroniques juvéniles, et plus ponctuellement lors de certains rhumatismes plus rares comme le rhumatisme palindromique, voire le syndrome de Gougerot-Sjögren.

En dermatologie, les sels d'or étaient utilisés dans les formes résistantes ou en adjuvant du traitement du lupus discoïde, et surtout du pemphigus. (BONNETBLANC 1996)

4.2.5 Contre-indications

Les contre-indications suivantes sont les plus classiques :

- Antécédents d'accidents aux sels d'or : aplasie médullaire, érythrodermie aurique,
- rectocolite ulcéro-hémorragique
- Néphropathie hématurique et protéinurique, insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Antécédents de dépression médullaire toxique, importantes anomalies hématologiques
- Stomatite, lupus érythémateux disséminé, insuffisance cardiaque, maladie de Still
- Grossesse et coll.laitement

4.2.6 Surveillance du traitement et précautions d'emploi

La plupart des effets indésirables apparaissent pendant les 6 premiers mois du traitement, la surveillance clinique et biologique doit donc être très stricte pendant cette période. Le taux de mortalité était de 4% au début de l'utilisation des sels d'or. Une surveillance rapprochée a permis de diminuer ce taux de mortalité à moins de 0,05%.

- Hémogramme et numération plaquettaire avant le début du traitement puis tous les mois
- Bilan hépatique et fonction rénale
- Recherche d'une protéinurie avant chaque injection

La surveillance sous traitement d'entretien peut être espacée en cas de bonne tolérance.

4.3 Les effets indésirables de la chrysothérapie parentérale

Le tabagisme et la présence d'un terrain atopique sont des facteurs prédisposant à la survenue d'effets indésirables.

4.3.1 Effets indésirables hépato-gastro-entérologiques

L'intolérance digestive est à surveiller tout particulièrement (bilan clinique et paraclinique)

- Hépatite cholestatique toxique par surdosage
- Hépatite cholestatique ou mixte immuno-allergique, très rare
- Diarrhée, rectocolite ulcéro-hémorragique, douleurs abdominales
- Entérocolite, exceptionnelle, mortalité 50%

4.3.2 Effets indésirables cutanéomuqueux (15-40% selon les études)

Les réactions dermatologiques sont les effets indésirables les plus fréquents.

- Glossites, chéilites, et stomatites (20%), dysgueusie avec sensation de goût métallique, ulcérations buccales, gastrites, entérocolites inflammatoires, rhinite vasomotrice
- Rashs non spécifiques parfois fébriles : prurit ou éruptions maculeuses ou papuleuses, dermatose lichénoïde, syndrome de Lyell
- Urticaire, œdème de Quincke
- Irritation locale au point d'injection ne nécessitant pas l'arrêt du traitement
- Pigmentations bleutées ou grisâtres des téguments lors des traitements prolongés, à la dose cumulative de 10 g.

4.3.3 Effets indésirables rénaux

Plus fréquents chez les sujets HLA B8 et DR3.

- Protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures (5 à 10%)
- Protéinurie avec syndrome néphrotique (0,2-2,6%)
- Insuffisance rénale aiguë
- Hématurie microscopique

Les biopsies rénales ont montré qu'il s'agit le plus souvent de glomérulonéphrites extra-membraneuses, plus rarement mésangiales ou à lésions glomérulaires minimales ou encore lésions tubulaires isolées.

4.3.4 Effets indésirables broncho-pulmonaires

- Bronchites et bronchospasmes, qui seraient en rapport avec une réaction d'hypersensibilité non immunologique
- Pneumopathies (bronchiolites oblitérantes, fibroses interstitielles diffuses) : la pneumopathie apparaîtrait en moyenne entre 4 à 78 semaines après le début du traitement.

4.3.5 Effets indésirables hématologiques

Les anomalies de l'hémogramme sont également fréquentes et à surveiller :

- Hyperéosinophilie (5%)
- Thrombopénie périphérique (1-3%) avec test de Coombs plaquettaire souvent positif
- Anémie hémolytique, neutropénie parfois extrême avec agranulocytose
- Aplasie médullaire, exceptionnelle, nécessitant parfois le recours à la greffe de moëlle osseuse
- Hypogammaglobulinémie

4.3.6 Effets indésirables neurologiques

Ils sont habituellement rares et réversibles

- Polynévrites, polyradiculonévrites, encéphalopathies et atteintes des paires crâniennes, survenant en moyenne au bout de 3 mois d'injections hebdomadaires
- Chorée fibrillaire de Morvan : fasciculations musculaires généralisées, faiblesse musculaire, crampes, insomnie, douleurs rebelles, amaigrissement, sueurs profuses, tachycardie, instabilités tensionnelles

Des biopsies nerveuses ont mis en évidence une dégénérescence axonale et une démyélinisation segmentaire. L'imagerie cérébrale a mis en évidence des signes de démyélinisation.

4.3.7 Autres effets indésirables

- Très rares lupus induits (TONOLLI-SERABIAN *et coll.* , 1995)
- Fièvre
- Majoration transitoire des arthralgies dans les jours suivant l'injection

- Réaction nitroïde avec vasodilatation aiguë survenant immédiatement après injection (délai de quelques secondes à 30 minutes) avec hypotension, sueurs, nausées, lipothymie et syncope, pouvant induire des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux.
- Choc anaphylactique : rare
- Dépôts auriques dans la cornée et le cristallin (chrysiase), bénins et asymptomatiques, survenant habituellement pour une dose cumulative de 1,5 g.

4.3.8 Tératogénicité

Un effet tératogène a été mis en évidence chez l'animal

4.4 Mécanismes de la toxicité des sels d'or injectables

La pathogénie des effets secondaires liés aux sels d'or n'est pas encore clairement élucidée.

4.4.1 La théorie toxique

Des travaux réalisés sur des rats par FREYBERG (1972) ont montré qu'une toxicité directe des sels d'or est atteinte pour des doses de sels d'or beaucoup plus élevées que celles utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en clinique. A partir d'une dose-seuil, l'importance de la toxicité des sels d'or est proportionnelle à la dose de sels d'or accumulée.

Un mécanisme toxique direct paraît uniquement responsable de certains effets indésirables précis, tels que les dépôts cornéens d'or et la chrysocyanose décrite dès 1928 alors que l'on utilisait de posologies importantes de sels d'or dans le traitement de la tuberculose depuis une décennie. Les doses nécessaires pour obtenir une chrysodermie seraient de l'ordre de 20 mg/kg d'équivalent or. (BONNETBLANC 1996)

4.4.2 La théorie de l'hypersensibilité

Des réactions de type différent, selon la classification de GELL et COOMBS, sont susceptibles d'intervenir:

- de type I, pour les manifestations d'intolérance apparaissant immédiatement dès les premières administrations de sels d'or, avec mise en jeu d'anticorps IgE spécifiques, mastocytes et polynucléaires basophiles.
- de type II, les anticorps responsables étant les IgG. Il s'agit de réactions hématologiques aiguës, provoquées par 3 mécanismes différents :
 - présence du toxique à la surface d'un élément figuré du sang et entrant en conflit avec des anticorps circulants spécifiques,
 - présence d'anticorps fixés sur les cellules sanguines et entrant en conflit avec le médicament ou son métabolite circulant
 - présence de complexes immuns circulants

- de type III, par formation et dépôts de complexes immuns circulants, activation du complément et des polynucléaires neutrophiles (pseudo-maladies sériques)
- de type IV, hypersensibilité retardée à médiation cellulaire avec mise en jeu des lymphocytes. Les tests cutanés (patch-tests ou photopatch-tests) sont généralement positifs.

DENMAN et DENMAN (1968) ont utilisé le test de transformation lymphoblastique (TTL) pour mettre en évidence le mécanisme immunologique à l'origine de l'hypersensibilité aux sels d'or. Des lymphocytes du sang ont été prélevés sur des sujets ayant développé une hypersensibilité aux sels d'or avec des effets secondaires sévères, hématologiques et cutanés. Ces lymphocytes ont été mis en culture en présence de l'antigène, la Myocrisin®. Au 4^{ème} et 5^{ème} jours a été ajouté de la thymidine tritiée. Au 6^{ème} jour, le degré de transformation blastique a été apprécié par la radioactivité correspondant à la thymidine incorporée au niveau de l'ADN.

- Des 6 patients avec des effets secondaires hématologiques (thrombopénie et/ou anémie, agranulocytose), 5 ont eu un TTL positif.
- Des 6 patients avec rush cutané, uniquement 1 patient a présenté un TTL positif.
- Dans le groupe des 12 patients traités par Myocrisin® et ne présentant pas d'effets secondaires à la chrysothérapie, 1 patient a eu un TTL positif. Cependant, 2 mois après la réalisation du TTL, ce patient a développé une plaque eczématiforme sur une jambe évoluant pendant 1 mois.
- Les 6 patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde et n'ayant jamais reçu d'injections de sels d'or ont tous eu des TTL négatifs.

DENMAN et DENMAN ont conclu que les réactions cutanées et la dépression médullaire seraient liés à des mécanismes toxiques différents. La dépression médullaire serait le résultat d'une réaction immunologique à médiation cellulaire, l'aurothiomalate de sodium agissant comme haptène en s'associant avec des protéines tissulaires.

DAVIS *et coll.* (1973) ont mis en évidence une élévation du taux plasmatique des IgE chez des patients développant des effets secondaires cutanés imputables à la chrysothérapie. Dans une étude sur 55 patients traités par sels d'or, 12 ont développé des effets secondaires. Sur 11

patients testés, 10 ont présenté une élévation des IgE supérieure à 2 écart-types. Aucun des ces patients n'avait des antécédents d'allergie.

Dans le groupe témoin, uniquement 1 patient a présenté une élévation des IgE mais n'a pas présenté d'effets secondaires. Après arrêt de la chrysothérapie, tous les taux plasmatiques d'IgE sont revenus à la normale dans les 2 mois. Le test de transformation lymphocytaire a été positif dans uniquement 2 cas.

DAVIS *et coll.* ont alors conclu que la majorité des réactions secondaires aux sels d'or paraissent médiées par au moins deux réactions immunologiques distinctes. Pour les effets secondaires cutanés, il s'agirait majoritairement de réactions de type I, mais également des réactions de type IV par médiation cellulaire.

DAVIS et HUGHES (1974) ont étudié la signification de l'hyperéosinophilie dans le cadre des effets secondaires liés à un traitement par Myocrisin® avec majoritairement des réactions cutanées. L'étude comprenait 50 patients dont 14 ont développé des effets indésirables cutanés (28%): 9 cas d'exanthème, 3 cas de prurit généralisé et 2 cas d'ulcérations buccales.

De ces 14 patients, 11 ont présenté une hyperéosinophilie (78,5%), alors qu'une hyperéosinophilie n'était présente que chez 9 des 36 patients sans effets secondaires (25%). Au total ils ont noté 20 cas d'hyperéosinophilie (40%), dont 11 avec d'autres effets secondaires et 9 cas d'hyperéosinophilie isolée.

Une élévation des taux sanguins d'IgE est survenue chez 19 des 23 patients (82,6%) présentant des effets secondaires (14 patients) et/ou une hyperéosinophilie (9 patients). Une élévation isolée des IgE a été retrouvée chez 3 des 27 patients (11%) sans effets secondaires ni hyperéosinophilie. Uniquement 3 patients avec exanthème et hyperéosinophilie ont eu des taux sanguins d'IgE normaux.

Les auteurs ont conclu que l'hyperéosinophilie avec élévation des IgE serait liée à une réaction d'hypersensibilité de type I.

LOUYOT (1974) a pu, sur une série de 26 cas d'incidents de la chrysothérapie, préciser le type de la réaction immunitaire en cause chez 12 patients. Il s'agissait parfois d'une hypersensibilité de type I (étudiée par le test de Shelley) (3 cas) notamment en cas d'urticaire,

mais surtout d'une hypersensibilité de type IV (mise en évidence par le TTL) (5 cas) notamment en cas d'accidents cutanés eczématiformes et dans un cas de stomatite. Une association d'une hypersensibilité I et IV a été suspectée dans 4 observations.

SERRE *et coll.* (1976) ont réalisé une étude rétrospective chez 210 adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et traités par sels d'or : 69 patients ont développé des effets secondaires (32,8%). Certains patients ont développé plusieurs effets indésirables et le nombre total de cas d'intolérance à la chrysothérapie s'élevait à 82 (39%). 52,4% des effets indésirables observés sont survenus pour une dose d'or métal faible, inférieure ou égale à 0,33 g. La dose d'or métal était de 0,34 à 0,60 g dans 30,4%. Elle était supérieure à ces chiffres atteignant 1 g dans 21,9% des observations. L'apparition des effets secondaires était indépendante des taux sanguins et urinaires d'or.

Ces observations semblent plutôt en faveur d'un mécanisme immunologique responsable de la toxicité des sels d'or, la majorité des effets secondaires apparaissant à des doses d'or métal faibles.

WOOLEY *et coll.* (1980) ont mis en évidence que les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et portant les antigènes HLA-DRw3 et B8, ont un risque plus élevé de développer une protéinurie sous traitement par sels d'or ou D-penicillamine. Un dépôt de complexes immuns et de complément a été mis en évidence dans le parenchyme rénal par immunofluorescence et microscopie électronique. Pour ces auteurs l'hypothèse de réactions toxiques de mécanisme immunologique avec implication du système HLA semble la plus plausible.

LIZEAUX-PARNEIX *et coll.* (1994) ont spécifiquement étudié les réactions cutanées aux sels d'or, les manifestations allant du prurit isolé au syndrome de Lyell. Le symptôme le plus fréquent était le prurit (80%), puis les dermatoses non spécifiques (50%) : éruptions érythématopapuleuses, maculeuses ou urticariennes. Le mécanisme de cette toxicité cutanée des sels d'or n'était toujours pas clairement élucidé. Les concentrations en or dans les lésions cutanées seraient identiques à celles rencontrées chez les malades traités ne présentant pas de complications. Ceci confirme qu'il ne s'agit pas *a priori* d'accidents de surcharge.

D'après SCHORDERET *et coll.* (1998), une inhibition de la cyclo-oxygénase entraînerait une augmentation de la production de leucotriènes, provoquant un bronchospasme et une rhinite vasomotrice. Ce serait une réaction d'hypersensibilité non immunologique.

BEN-AMI *et coll.* (1999) ont étudié un cas de pancréatite, hépatite cholestatique et polyneuropathie dans le cadre d'une chrysothérapie, sans effets secondaires cutanés ni hyperéosinophilie. Le test de transformation lymphocytaire était positif et les auteurs ont conclu à une hypersensibilité de type IV.

RÄSÄNEN *et coll.* (1999) ont étudié 13 cas de toxidermies aux sels d'or : dermatose eczématiforme (4 patients), exanthème maculeux (3), érythrodermie (2), dermatose lichénoïde (2), érythrodermie exfoliante (1), dermatose ressemblant à un pityriasis rosé de Gibert (1). De ces 13 patients, le test de transformation lymphocytaire était positif dans 12 cas. Dans le groupe témoin (15 patients traités par sels d'or sans effets secondaires), le test de transformation lymphocytaire était positif pour 2 cas.

Les patch-tests réalisés sur les 28 patients ont été positifs dans uniquement un cas. Cette patiente présentait déjà un exanthème cutané aux boucles d'oreille en or, antérieur à l'introduction des sels d'or. Elle tolérait les autres bijoux en or: bague, collier et bracelet.

Un exanthème diffus est apparu après une 1^{ière} dose de 10 mg de Myocrisin® et les patch-tests étaient positifs aux sels d'or et au nickel.

Dans cette étude, la grande majorité des patients présentant des réactions toxiques cutanées a eu des TTL positifs, ce qui serait compatible avec une hypersensibilité à médiation cellulaire. Par contre, il est à souligner que les patch-tests ont été négatifs.

ERNESTAM (2003) *et coll.* ont mis en évidence une augmentation de la production d'IL-10 sous traitement par sels d'or. Chez les patients ayant présenté des réactions secondaires cutanées aux sels d'or, ils ont constaté une augmentation moins importante de cette production d'IL-10. Il n'y a pas eu de corrélation entre la production d'IL-10 au bout de 4 semaines et la présence d'effets secondaires. Ces données suggèrent, qu'une importante production d'IL-10 pourrait avoir un effet protecteur contre les réactions secondaires cutanées.

4.5 Etude du complexe majeur d'histocompatibilité

4.5.1 La découverte des antigènes HLA

Le premier antigène leucocytaire à été identifié en 1958 par la technique de leucoagglutination, à l'aide d'alloanticorps de polytransfusés. En 1964 sont mis au point la technique de la lymphocytotoxicité ainsi que la culture mixte de lymphocytes ou MLR (Mixed Lymphocyte Reaction).

DAUSSET *et coll.* (1965) ont décrit 10 antigènes leucocytaires. Ils suggéraient que ces antigènes pourraient appartenir à un seul système appelé Hu-1, ensuite rebaptisé HLA (Human Leukocyte Antigen).

En 1975, VAN ROOD a détecté des antigènes stimulants en culture mixte de lymphocytes. Ces antigènes étaient soit identiques, soit corrélés aux antigènes HLA-D. Les mêmes résultats ont été retrouvés par d'autres équipes, aboutissant à la séparation du locus HLA-DR (D Related).

Les antigènes HLA sont des glycoprotéines codées par un groupe de gènes formant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) localisé sur le bras court du chromosome 6. Entre 1965 et 1985, 98 gènes ont été individualisés sous la dépendance d'un des 6 loci HLA : A, B, C, DR, DQ, et DP.

Chaque individu possède 4 antigènes sur chaque chromosome de la paire (haplotype), soit 8 antigènes. La transmission des haplotypes se fait en bloc et, dans une famille, il y a 4 combinaisons possibles des deux haplotypes du père et de la mère.

Les antigènes de la classe I sont portés par la membrane de toutes les cellules nucléées de l'organisme et sont codés par les gènes des loci A, B et C. Une grande diversité génotypique et phénotypique est possible puisque le locus A a 23 spécificités, le locus B, 47, et le locus C, 8 spécificités.

Les antigènes de la classe II sont portés par les lymphocytes T et les lymphocytes B activés. Ces antigènes sont codés par les gènes des loci DR, DQ et DP.

Les antigènes de la classe III codent pour les composants du complément (C2, C4 et C4B).

4.5.2 Système HLA et rhumatismes inflammatoires

Au début des années 70, les scientifiques se sont intéressés au complexe majeur d'histocompatibilité des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires. En 1973, BREWERTON et SCHLOSSTEIN ont découvert l'intense relation entre l'HLA-B27 et la spondylarthrite ankylosante.

En 1976, STASTNY a découvert une association entre l'antigène DW4 et un rhumatisme inflammatoire. La fréquence de Dw4 atteignait 43% chez les malades contre 16% chez les témoins. Cette découverte avait une grande valeur historique, car c'était la première fois qu'était détectée une association entre un antigène HLA de classe II et un rhumatisme inflammatoire.

En 1977, un travail effectué en commun par 4 laboratoires (BODMER, STASTNY, DOSSETOR, et IVASKOVA) a révélé une augmentation de fréquence de DR4 dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette association avec DR4 s'est ensuite révélée quasiment constante chez les Caucasiens.

STASTNY *et coll.* (1978) ont mis en évidence une augmentation des fréquences des antigènes Dw4 et DRw4 dans la polyarthrite rhumatoïde. L'HLA-Dw4, mis en évidence par la culture mixte de lymphocytes, a été retrouvé chez 54% des 80 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, et uniquement chez 16% des 69 sujets du groupe témoin.

L'HLA-DRw4 était exprimé par des lymphocytes B et non détectable sur des lymphocytes T circulants. DRw4 était positif chez 70% des 53 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, et chez 28% des 68 sujets du groupe témoin. Selon STASTNY *et coll.*, le risque relatif d'être atteint de polyarthrite rhumatoïde était de 6,1 en présence de Dw4 et de 6 en présence de DRw4.

Il existe donc une forte association entre les antigènes Dw4, DRw4 et la polyarthrite rhumatoïde.

PANAYI *et coll.* (1978) ont réalisé une étude sur 95 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette étude a confirmé l'augmentation de la fréquence de l'antigène DRw4, avec une plus forte prévalence chez les sujets ayant des antécédents familiaux de polyarthrite rhumatoïde. Ils ont également noté une diminution statistiquement significative de la prévalence de DRw2 chez les 95 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. La présence de DRw2 était corrélée à un faible titre en facteur rhumatoïde. L'antigène DRw3 était associé à un titre élevé de facteur rhumatoïde.

4.6 Toxicité aux sels d'or et relation avec le complexe majeur d'histocompatibilité

PANAYI *et coll.* (1978) ont examiné les cas de 59 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde, soit par aurothiomalate de sodium (Myochrisin®), soit par D-pénicillamine, soit les deux.

37 patients ont développé des effets secondaires (62,7%), dont 24 cas d'exanthème et 10 cas de protéinurie (souvent associé à un exanthème).

Les patients possédant les antigènes DRw2 et DRw3 ou les deux, avaient un risque plus élevé de présenter des réactions toxiques aux sels d'or et/ou à la D-pénicillamine : 7 patients sur 8 avec DRw2 (87%) et 14 patients sur 18 avec DRw3 (77%). Ces résultats étaient peu significatifs compte tenu du faible nombre de patients.

WOOLEY *et coll.* (1980) ont étudié la relation entre le système HLA et les réactions toxiques à l'aurothiomalate de sodium et à la D-pénicillamine.

Les antigènes DRw3 et B8 étaient associés à une plus fréquente apparition de protéinurie. Avec le traitement par sels d'or, le risque relatif (RR) de développer une protéinurie était de 32 en présence de DRw3.

Les 13 patients ayant présenté une protéinurie supérieure à 2g/24 heures possédaient les antigènes DRw3 et B8.

BARDIN *et coll.* (1982) ont confirmé les résultats de l'étude de WOOLEY *et coll.*

Ils ont mis en évidence une corrélation entre les atteintes rénales sous sels d'or et la présence des antigènes DRw3 et B8, avec également une corrélation pour d'autres atteintes toxiques, notamment cutanées.

Il existait également une augmentation de la fréquence des réactions toxiques sous sels d'or chez les patients porteurs des antigènes A1 et Cw7.

GRAN *et coll.* (1983) ont étudié les cas de 160 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont 132 traités par Myochrisin®. Les réactions secondaires les plus fréquentes étaient les réactions cutanées (42%) et une protéinurie (11%). Ainsi, 94% des patients possédant l'antigène DR3 ont présenté des effets secondaires et le risque relatif de développer une

réaction toxique était de 10. Ceci était d'autant plus vrai concernant la protéinurie où le risque relatif était de 32. La sévérité de la protéinurie n'était pas corrélée avec un antigène HLA particulier. Il n'a pas été mis en évidence de relation particulière entre l'antigène DR2 et des réactions toxiques aux sels d'or.

BARGER *et coll.* (1984) ont retrouvé, comme GRAN *et coll.*, une augmentation de la fréquence des réactions toxiques en association au DR3, mais cette fois avec un risque relatif de 3 pour les réactions toxiques en général et un risque relatif de 5,6 pour la protéinurie. La fréquence de la protéinurie était de 8,1% contre 17,3% retrouvés par WOOLEY *et coll.*

THOMAS (1984) a effectué une étude immunogénétique des effets secondaires des sels d'or et de la D-pénicillamine au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde du sujet adulte au sein d'une cohorte de 141 patients suivis au Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Cette étude a mis en évidence une augmentation significative de la fréquence de l'antigène DR4 chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport au groupe témoin. La fréquence de l'antigène DR4 était de 45,3% chez les 141 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde contre 12% chez les témoins (RR de 6).

Tous les patients possédant l'antigène DR3 ont présenté des effets secondaires aux sels d'or et aucun effet secondaire n'est survenu chez les sujets ne possédant pas l'antigène DR3. Il existait une augmentation de la fréquence d'effets secondaires avec les antigènes B8 et DR1, et une moindre fréquence d'effets secondaires aux sels d'or avec les antigènes DR2 et DR7. Les effets secondaires cutanéomuqueux aux sels d'or étaient plus fréquents avec l'antigène DR3 et moins fréquents avec l'antigène B12.

Une protéinurie était plus fréquente chez les patients traités par sels d'or et porteurs des antigènes DR3 et B8, moins fréquente avec les antigènes DR7 et DR2. Dans les hépatites cholestatiques aux sels d'or, les antigènes B12 et DR4 étaient présents dans 2 cas, DR1 et DR2 dans 1 cas.

NUESSLEIN *et coll.* (1984) ont étudié 74 patients, présentant une protéinurie ou des réactions cutanéomuqueuses, voir les deux pour 2 patients.

Ils ont mis en évidence une association significative entre protéinurie et HLA-A1, B8, et DR3. En cas d'association de ces 3 phénotypes, le risque relatif de développer une protéinurie sous traitement par sels d'or était de 28,9.

L'apparition de réactions cutanées (exanthèmes maculopapuleux, lésions eczématiformes ou lichénoïdes, stomatites avec aphtes) était significativement plus importante chez les porteurs d'HLA-Bw35. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces deux types de réactions toxiques aux sels d'or seraient liés à des mécanismes différents. Cette étude a confirmé une diminution de la fréquence des réactions toxiques chez les porteurs des antigènes DR2 et B7.

BARDIN *et coll.* (1985) ont comparé un groupe de 46 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde séronégative, avec un groupe de 77 patients séropositifs. HLA-DR4 était retrouvé chez 30,4% des patients séronégatifs, 66,2% des patients séropositifs, et 16,3% des sujets du groupe témoin. HLA-DR1 a été retrouvé chez 32,6% des patients séronégatifs, alors que la fréquence était comparable dans le groupe témoin (13,6%) et chez les patients séropositifs (16,9%).

Il n'y avait pas de corrélation entre les antigènes HLA et des réactions toxiques aux sels d'or et/ou à la D-penicillamine chez les patients séronégatifs. Une corrélation entre la présence de l'antigène DR3 et une augmentation des réactions toxiques a été mise en évidence chez les patients séropositifs.

HAKALA *et coll.* (1986), ont étudié un groupe de 85 patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde, en les comparant à un groupe témoin de 283 sujets. La survenue d'une pneumopathie aux sels d'or était associée à la présence des antigènes B40 ($p=0,001$) et Dw1 ($p=0,05$). L'antigène Dw1 a été plus fréquemment retrouvé chez les patients ayant présenté des réactions cutanéomuqueuses aux sels d'or, mais statistiquement non significatif.

Une augmentation de la fréquence de protéinurie était associée à la présence de l'antigène Dw3 ($p=0,006$, risque relatif 28,2), et également à la présence de l'antigène B8 ($p=0,01$, risque relatif 14,7). La fréquence des antigènes B7 et Dw2 était plus faible dans le groupe des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que dans le groupe des sujets sains.

GUNNARSSON *et coll.* (2001) ont étudié les cas de 6 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et qui ont développé une protéinurie supérieure à 0,5 g/24H sous sels d'or : 4 des 6 patients étaient séropositifs pour le facteur rhumatoïde, 2 patients sur 5 testés avaient des anticorps antinucléaires. Les biopsies rénales ont mis en évidence une glomérulonéphrite extra-membraneuse.

L'analyse des phénotypes d'HLA a mis en évidence une fréquence plus élevée de DRB1*0301 (DR3), DQA1*0501 et DQB1*0201, allèles fréquemment associés au lupus érythémateux disséminé (LED). Deux de ces 6 patients ont présenté une élévation du titre des anticorps antinucléaires sous sels d'or (1/200 et 1/600), sans développer des anticorps anti-DNA natif, anti-SSA et SSB, anti-Sm ou anti-RNP. Après l'arrêt de la chrysothérapie, la protéinurie diminuait de façon significative voire complètement.

Selon ces données, les sels d'or pourraient induire un LED et les porteurs de certains allèles tels que DRB1*0301 (DR3) et DQA1*0501 seraient prédisposés à développer une glomérulonéphrite extra-membraneuse sous sels d'or.

SHAH *et coll.* (2004) ont constaté que des réactions toxiques aux sels d'or survenaient plus fréquemment chez des patients présentant des nodules rhumatoïdes et porteurs de l'antigène DR3. L'apparition de nodules rhumatoïdes était indépendante de l'antigène DR3, mais a été associée à certains allèles HLA-DRB1, en particulier HLA-DRB1*0401. Une protéinurie a été plus fréquente chez les patients porteurs de DR3 et de DR5.

4.7 Immunotoxicité des métaux

L'or n'est pas le seul métal utilisé à des fins thérapeutiques. On peut également citer :

- l'aluminium, utilisé comme anti-acide
- l'argent, pour ses propriétés antiseptiques dans des collyres, collutoires et des topiques pour brûlures
- l'arsenic, qui a été utilisé dans le traitement de la syphilis
- le bismuth, pour ses propriétés astringentes et a été utilisé comme anti-diarrhéique et protecteur de la muqueuse gastrique
- le lithium, dans la dépression et les troubles bipolaires
- le mercure, qui a été utilisé comme diurétique
- les complexes du platine, comme agents antitumoraux
- le thallium, qui a été utilisé comme agent dépilatoire
- le titane, dans les prothèses chirurgicales et les implants dentaires

D'après DESCOTES (1992), certains métaux comme le plomb, le cadmium, le mercure ou le sélénium seraient immunostimulants à faible ou très faible dose et deviendraient immunodépresseurs à des concentrations plus élevées chez l'animal. Il n'existe que peu de données cliniques, mais il est admis que l'intoxication chronique au plomb aurait un effet immunodépresseur chez l'Homme.

4.7.1 Réactions d'hypersensibilité aux métaux

Certains métaux sont capables d'induire des réactions d'hypersensibilité (DESCOTES *et coll.* 2000, LU F. 1992):

- le platine : réaction de type I avec asthme, conjonctivite, rhinite, dermite eczématiforme, urticaire et réaction anaphylactique
- le cobalt et cadmium : réaction de type I avec asthme
- l'or : réaction de type II avec anémie hémolytique, thrombocytopénie, pancytopenie
- les vapeurs de mercure : réaction de type III avec néphrite glomérulaire, protéinurie
- le chrome, nickel, zirconium et palladium : réaction de type IV avec une dermite de contact
- le béryllium : réaction de type IV avec formation de granulomes

Pour qu'une réaction immuno-allergique se développe, un 1^{er} contact sensibilisant avec l'antigène considéré est absolument nécessaire. Ce n'est que lors d'un contact ultérieur, pas obligatoirement le second, que la sensibilisation pourra se traduire sous la forme d'une réaction immuno-allergique. Pour sensibiliser un organisme, un xénobiotique doit répondre à deux conditions : être étranger et avoir un poids moléculaire élevé.

La plupart des xénobiotiques ont un poids moléculaire trop faible et doivent donc se lier à une macromolécule qui leur servira de porteur. Pour pouvoir se lier à une macromolécule, il faut que le xénobiotique soit assez réactif pour former des liaisons stables. Il peut s'agir de la molécule-mère elle-même mais plus souvent c'est un métabolite réactif qui joue le rôle d'haptène. Le métabolite réactif et la macromolécule forment un complexe haptène-porteur hautement immunogénique

4.7.1.1 Les métaux en général

WELTZIEN *et coll.* (1996) ont étudié la réaction des lymphocytes T suite à un contact avec des haptènes. La majorité des haptènes n'ont pas uniquement interagit avec les protéines circulantes ou les protéines membranaires, mais ont également modifié les protéines cytoplasmiques. Les haptènes ont été capables de traverser la membrane cellulaire par diffusion ou par les transporteurs transmembranaires non spécifiques.

Ainsi, les réactions cutanées d'hypersensibilité pourraient être le résultat d'au moins 4 mécanismes :

- modification des protéines solubles, qui sont endocytées par les cellules de Langerhans, puis présentées aux lymphocytes T en association au complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.
- fixation à des protéines membranaires des cellules de Langerhans, les protéines ainsi modifiées sont également endocytées puis présentées aux lymphocytes T.
- fixation de l'haptène aux peptides associés au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II. Par ce mécanisme, l'haptène fait partie de l'épitope et le complexe haptène-peptide-complexe majeur d'histocompatibilité serait ainsi capable d'activer les lymphocytes T CD4⁺ (lymphocytes T auxiliaires) aussi bien que CD8⁺ (lymphocytes T cytotoxiques).

- pénétration de l'haptène à l'intérieur du cytoplasme avec modification des protéines cytoplasmiques. Les protéines cytoplasmiques modifiées sont détruites puis présentées en association au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

SCHUPPE *et coll.* (1998) ont étudié les effets immunomodulateurs des métaux lourds, notamment le mercure (Hg), l'or (Au), le platine (Pt) et le palladium (Pd). Les composés réactifs ont été capables de se lier directement aux protéines. Au (I) a d'abord dû être oxydé en Au (III), plus réactif, avant de pouvoir se fixer aux protéines.

Les ions des métaux se sont alors fixés sur les protéines associées au complexe majeur d'histocompatibilité, faisant ainsi partie de l'épitope. Les lymphocytes T CD4+ activés ont sécrété des cytokines, stimulant les lymphocytes B et augmentant la production d'anticorps. Ces auteurs ont proposé 3 mécanismes par lesquels les ions de métaux pourraient induire une activation des lymphocytes T:

- les ions des métaux qui sont fortement réducteurs tels que Au (III), Pd (IV) et Pt (IV) pourraient altérer les protéines en oxydant les groupes thioles (-SH) des acides aminés des chaînes latérales.
- les ions des métaux pourraient induire des modifications de la structure tridimensionnelle des protéines associées au complexe majeur d'histocompatibilité. Cette modification des protéines serait obtenue par alkylation, c'est-à-dire fixation d'un groupe alkyle sur les atomes d'azote (N), de soufre (S) ou de phosphore (P) des bases d'ADN. Ces protéines « alkylées » associées au CMH ne seraient plus reconnues par les lymphocytes T et seraient considérées comme étant « non-soi ».
- les ions des métaux pourraient induire une hydrolyse des peptides.

SCHUPPE *et coll.* ont également mis en évidence des réactions croisées entre différents métaux. Ils ont injecté de la ribonucléase bovine traitée avec Au (III) à des souris afin d'obtenir des lymphocytes T spécifiques contre les protéines altérées par l'Au (III). Ces lymphocytes T ont également réagi avec de la ribonucléase bovine traitée par Pd (II), Pd (IV), Pt (IV) et Ni (IV) tandis qu'ils n'ont pas réagi avec la ribonucléase traitée par Cu (II), Fe (II), Fe (III), Zn (II).

Ces auteurs ont conclu que les ions des métaux or, palladium, platine et nickel pourraient produire les mêmes modifications tridimensionnelles des protéines associées au complexe majeur d'histocompatibilité.

Ainsi, les réactions d'hypersensibilité induites par les sels d'or pourraient être semblables aux lésions observées dans les réactions de rejet d'un greffon (graft-vs-host reaction, GVH). Comme facteurs favorisant la survenue de réactions toxiques aux sels d'or, ces auteurs ont cité le locus HLA-D tel que l'antigène DR3, et une diminution de la capacité de sulfoxydation conduisant à une diminution de la capacité d'éliminer les sels d'or.

4.7.1.2 Le chrome

D'après CASARETT et DOULL'S (2001), la dermatite de contact (eczéma du ciment) au chrome fait partie des dermatites les plus fréquemment retrouvées en médecine du travail. Des inhalations de poussières contenant du chrome peuvent déclencher des rhinites et crises d'asthme par réaction de type I mais également des crises d'asthme retardées par réaction de type IV.

Les professionnels les plus exposés au chrome sont les ouvriers dans l'industrie de la peinture, la métallurgie, le chromage électrolytique, la fabrication de ciment et le tannage. Le chrome trivalent fait partie des métaux essentiels chez l'homme et les animaux, en intervenant dans le métabolisme de l'insuline et assurant une tolérance aux glucides. Le chrome hexavalent est responsable des effets toxiques aigus et chroniques, par contact cutané, respiratoire et digestif.

La toxicité du chrome hexavalent est essentiellement cutanée avec ulcérations chroniques, dermatites irritatives et eczéma. L'inhalation de poussières ou de vapeurs contenant du chrome peut induire des ulcérations et perforations du septum nasal, rhinites et crises d'asthme. L'ingestion provoque une gastroentérite aiguë suivie d'une atteinte tubulaire proximale et anurie. L'exposition chronique au chrome favorise la survenue de cancers bronchopulmonaires.

4.7.1.3 La fièvre des métaux

Les réactions d'hypersensibilité sont à différencier de la fièvre des métaux (fièvre d'inhalation, fièvre des soudeurs). Dans la fièvre des métaux, il existe une hyperthermie parfois sévère (40-41 degrés), avec céphalées, frissons, myalgies diffuses, irritation des voies aériennes avec rhinite, toux et dyspnée, nausées, goût métallique.

Selon TESTUD *et coll.* (1995) et AMEILLE (1998), cette fièvre résulterait de la dénaturation des protéines alvéolaires par de fortes concentrations d'oxydes métalliques, induisant une activation des macrophages alvéolaires. La libération brutale de TNF et d'interleukines (IL-1, IL-6, IL-8) par les macrophages est à l'origine de l'hyperthermie. Il s'agit d'une réaction inflammatoire non spécifique, dose-dépendante, pouvant être induite par tout agent altérant la membrane macrophagique. Les vapeurs de métaux les plus fréquemment en cause sont le zinc, et le mercure, puis encore l'aluminium, le cuivre, le fer, le nickel et le cadmium.

4.7.2 Réactions auto-immunes

Certains métaux pourraient induire de façon exceptionnelle des phénomènes d'auto-immunité par activation polyclonale des lymphocytes B.

Selon DESCOTES *et coll.* (2000), le rôle des métaux dans l'induction de maladies auto-immunes ne devrait pas être négligé. Ils ont cité l'exemple de la glomérulonéphrite auto-immune induite par le chlorure de mercure chez le rat Brown-Norway. De faibles doses de mercure et de plomb seraient capables de stimuler une réponse Th2, favorisant les réactions allergiques et/ou auto-immunes.

CASARETT and DOULL'S (2001) ont cité l'exemple du mercure, capable d'induire la formation d'anticorps anti-membrane basale responsables d'une néphropathie glomérulaire. Le mercure induirait également des anticorps antinucléaires et antinucléolaires chez le rat, avec une grande variabilité selon les espèces. Cette susceptibilité serait liée à 3 ou 4 gènes, dont un codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité.

Les 2 mécanismes évoqués sont les suivants.

- Grâce à une augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe II sur les lymphocytes B, ces derniers sont capables de présenter plus d'antigènes aux lymphocytes Th2, qui à leur tour stimulent la production d'anticorps par les cellules B.
- Un déséquilibre au niveau des lymphocytes T auxiliaires conduirait une augmentation de la production de lymphocytes Th2, responsables de l'activation des lymphocytes B et de la production d'anticorps.

D'après CASARETT et DOULL'S (2001), une exposition chronique aux vapeurs de mercure pourrait induire un goître thyroïdien et une hyperthyroïdie avec augmentation de la fixation thyroïdienne de l'iode. Le mécanisme de cette dysthyroïdie n'a pas été précisé.

4.7.3 Facteurs protecteurs

D'après CASARETT et DOULL'S (2001), il existerait aussi des facteurs protecteurs contre la toxicité des métaux comme par exemple les protéines porteuses se fixant aux métaux :

- la métallothionéine, protéine de bas poids moléculaire, riche en cystéine, et ayant une grande affinité pour les métaux tels que cadmium, cuivre, mercure, argent et zinc. La production de métallothionéine serait induite par les métaux et d'autres stimulants. L'augmentation de la production de cette protéine procurerait un effet protecteur partiel sur les dommages tissulaires.
- la transferrine, une glycoprotéine synthétisée par le foie, fixant le fer mais également l'aluminium et le manganèse.
- la ferritine, protéine de stockage du fer présente dans le foie et les macrophages, fixant le fer, cadmium, zinc, béryllium et Aluminium.
- la céruloplasmine, une α 2-globuline qui fixe 95% du cuivre circulant.

Les transporteurs transmembranaires interviennent également au niveau de la toxicité des métaux en assurant leur passage vers le cytoplasme ainsi que les structures intracellulaires. Il existerait 9000 gènes codant pour des transporteurs transmembranaires, dont 2000 seraient concernés par le transport des médicaments et xénobiotiques. Ceci expliquerait en partie la susceptibilité inter-individuelle aux effets secondaires médicamenteux ou effets toxiques des métaux.

4.8 Hépatotoxicité des sels d'or

De nombreux médicaments sont capables d'induire des atteintes hépatiques, soit par toxicité directe, dose-dépendante, soit par mécanisme immuno-allergique, non dose-dépendant. L'hépatotoxicité des sels d'or est, quant à elle, connue depuis longtemps. La plus haute fréquence rapportée d'anomalies des tests hépatiques dans les essais cliniques est de 17% (registre Hépatotox©). La prévalence des hépatites est estimée à 1% des chrysothérapie.

La majorité des hépatites (environ 80%) sont de type cholestatique. Ces hépatites cholestatiques sont de bon pronostic, avec une guérison sans séquelles dans l'année suivant l'arrêt des sels d'or. Une minorité des hépatites cholestatiques peuvent avoir une évolution chronique. Dans ce cas, les tests hépatiques restent perturbés au-delà de 6 mois, voire 2 ans après l'arrêt de la chrysothérapie.

En 1985, HANISSIAN, ROTHSCHILD et KAPLAN ont effectué une revue de la littérature concernant les hépatites cholestatiques liées aux sels d'or. Ils avaient eux-mêmes décrits 4 cas, ce qui augmentait le nombre d'hépatites cholestatiques décrites en 1985 à 20 cas. Les doses cumulatives variaient entre 35 mg et 2900 mg. Uniquement 6 patients sur 20 (30%) présentaient une hyperéosinophilie. Une hyperéosinophilie n'était présente qu'en cas d'atteinte cholestatique et non cytolytique ou mixte. Les atteintes hépatiques prédominaient chez les sujets jeunes (25%) et les adolescents (17%). Dans les 4 cas décrits par les auteurs, ils ont constaté une amélioration des arthralgies au moment de l'apparition des atteintes hépatiques dans 2 cas.

En 2003, BASSET *et coll.* ont décrit un cas d'une hépatite cholestatique induite par les sels d'or avec une élévation des gamma-glutamyl transférases à 30N et élévation concomitante de la bilirubine totale à environ 23N. La cholestase a régressé progressivement, tout en persistant jusqu'à 1 an après l'épisode aigu.

Une biopsie hépatique réalisée à la phase aiguë a mis en évidence une péricholangite et un infiltrat inflammatoire modéré prédominant au niveau de l'espace porte, composé de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles. Les canalicules biliaires interlobulaires étaient présents.

Devant la persistance d'une cholestase biologique à 6 mois, une biopsie de contrôle a été réalisée et a permis de mettre en évidence un discret infiltrat inflammatoire lymphocytaire, sans fibrose, mais avec une disparition des canalicules biliaires interlobulaires. D'après Basset *et coll.*, la péricholangite mise en évidence sur la première biopsie hépatique aurait provoqué une destruction des canalicules biliaires interlobulaires, responsable de cette cholestase biologique persistant à 1 an. Il s'agissait d'un syndrome de paucité des voies biliaires pouvant mimer une cirrhose biliaire primitive.

En matière d'hépatotoxicité médicamenteuse, c'est la banque de données bibliographiques Hépatox® qui est la référence en France. Cette banque de données est utilisée depuis 25 ans, avec une mise à jour hebdomadaire. Les références bibliographiques contenues dans Hépatox® sont colligées dans les ouvrages d'hépatologie, de pharmacovigilance et articles parus dans la littérature nationale et internationale. Le fichier Hépatox© est accessible librement sur le site de l'Association Française de l'Étude du Foie.

En 1993, BOUR *et coll.* ont présenté une mise à jour du fichier Hépatox©. Concernant les sels d'or, l'étude de 65 références bibliographiques indexées a permis de retrouver :

- 15 cas de modifications biologiques isolées et modérées (transaminases \leq 6N, phosphatases alcalines \leq 1,7N).
- 44 cas d'hépatites aiguës dont 5 cas d'hépatites aiguës cytolytiques et 38 cas d'hépatites aiguës cholestatiques (86%).
- 5 cas d'hépatites massives (mortelles ou mettant en jeu le pronostic vital).
- 1 cas d'hépatite chronique.

La dernière publication du fichier Hépatox© date d'avril 2004 (BOUR *et coll.*, 2004).

Concernant les sels d'or, dans les 78 références bibliographiques indexées, ont été retrouvés :

- 22 cas d'anomalies biologiques isolées et modérées
- 52 cas d'hépatites aiguës dont 7 cas d'hépatites aiguës cytolytiques et 44 cas d'hépatites aiguës cholestatiques (80%).
- 5 cas d'hépatites massives.
- 1 cas d'hépatite chronique, et aucun cas de cirrhose.

Les mécanismes supposés de l'atteinte hépatique étaient à la fois immuno-allergique et dose-dépendant. Certaines particularités ont été observées telles que la présence d'anticorps anti-ADN, d'anticorps anti-muscle lisse, d'anticorps anti-noyau, et de l'antigène HLA-DR3. Une péricholangite a été retrouvée à la ponction biopsie hépatique.

Sur 11 ans ont été recensés 7 nouveaux cas d'anomalies biologiques isolées et modérées, et 6 nouveaux cas d'hépatites aiguës cholestatiques.

Pour le kétoprofène (Profénid®), le fichier Hépatox© a recensé 5 cas d'hépatites aiguës cholestatiques et aucun cas d'hépatite chronique. Pour la prednisone (Cortancyl®) n'a été recensé qu'un cas d'hépatite massive et aucun cas d'hépatite cholestatique ni d'hépatite chronique.

4.8.1 Mécanismes de l'hépatotoxicité

Beaucoup de toxines de plantes sont liposolubles. Au cours de l'évolution de l'espèce s'est développé un système complexe pour éliminer ces toxines liposolubles en les rendant hydrosolubles afin de pouvoir les éliminer par les urines et la bile. Cette biotransformation s'effectue en 2 phases :

- la phase I a lieu au niveau du micrososome. Une oxydation catalysée par le cytochrome P-450 crée un « point d'ancrage ».
- en phase II, les enzymes de conjugaison fixent une molécule polaire au niveau du « point d'ancrage » créé par le cytochrome P-450. Le conjugué hydrosoluble ainsi formé peut être excrété dans les urines ou la bile.

4.8.1.1 Formation de métabolites réactifs et de radicaux libres

Il existe une panoplie complète de cytochromes P-450 mais qui ont en commun le même centre oxydant (l'hème ferrique) et une architecture générale similaire. Ils diffèrent par leurs structures protéiques. Le cytochrome P-450 est d'abord réduit par la NADPH-cytochrome P-450 réductase et peut ensuite lier un oxygène moléculaire. Les xénobiotiques sont transformés par le cytochrome P-450 en des métabolites stables mais certains sont oxydés en des intermédiaires instables chimiquement réactifs.

Ces métabolites réactifs électrophiles se lient de façon covalente et irréversible avec les sites nucléophiles des macromolécules biologiques. Ils créent des lésions des enzymes, des transporteurs, des acides nucléiques, et peuvent conduire à la mort cellulaire.

La NADPH-cytochrome P-450 réductase peut elle-même réduire certains médicaments en radicaux libres. Ce sont des molécules ou des atomes ayant un nombre impair d'électrons sur leur orbite externe. La liaison ouverte les rend réactifs. Les radicaux libres réagissent avec les lipides insaturés, formant des radicaux lipidiques.

Cette réaction, appelée peroxydation lipidique, conduit à la formation d'un radical peroxy (lipide-OO). Par une réaction en chaîne, la peroxydation lipidique peut s'étendre d'un lipide à un autre ou le long de la même chaîne lipidique. Les lipides insaturés sont oxydés et découpés en petits fragments.

Un premier mécanisme protecteur est l'inactivation du cytochrome P-450 par certains intermédiaires réactifs. Un intermédiaire réactif formé par le cytochrome P-450 peut directement l'attaquer et le détruire, empêchant ainsi la formation de nouveaux métabolites réactifs.

Le taux hépatique d'une isoenzyme P-450 donnée est considérablement différent selon l'origine ethnique. Bien que certains métabolites réactifs soient formés par plusieurs cytochromes P-450, d'autres métabolites réactifs sont surtout formés par une isoenzyme spécifique.

La présence de tel ou tel isoenzyme détermine la quantité de métabolites réactifs formés. Il s'agit donc d'un premier facteur déterminant une prédisposition aux hépatites médicamenteuses.

L'éthylisme chronique augmente l'isoenzyme P-450 2E1 du cytochrome P-450. Cette isoenzyme active le paracétamol et potentialise l'hépatotoxicité des doses thérapeutiques de paracétamol.

4.8.1.2 Fixation des métabolites réactifs sur le groupe thiol (-SH) du glutathion

Le glutathion est formé par la glutathion-synthétase. Le glutathion est sécrété dans les sinusoides hépatiques et dans la bile. Sa synthèse active maintient une concentration de 10 mMol à l'intérieur des hépatocytes, avec des réservoirs distincts cytosolique, mitochondrial et nucléaire. Les métabolites réactifs réagissent avec le groupe thiol du glutathion, empêchant ainsi l'alkylation de constituants hépatiques. Les conjugués au glutathion sont ensuite excrétés dans la bile. En cas de formation d'une quantité importante de métabolites réactifs, ce mécanisme de protection est rapidement dépassé par consommation excessive de glutathion.

Les facteurs pouvant expliquer la susceptibilité aux hépatites médicamenteuses sont :

- une déplétion en glutathion par éthylisme chronique, grossesse, un jeûne, une dénutrition
- un déficit en glutathion-synthétase (autosomal récessif)

4.8.1.3 Oxydation des thiols protéiques

Une première conséquence de l'oxydation des groupes thiols protéiques (-SH) est la formation de ponts disulfures entre diverses molécules d'actine, formant ainsi des macroagrégats protéiques. Il existe sous la membrane plasmique hépatocytaire un réseau de microfilaments attachés aux protéines membranaires. La formation de macroagrégats d'actine perturbe ce réseau microfilamentaire, permettant la déformation puis la rupture de la membrane plasmique.

L'oxydation des thiols protéiques conduit également à la perméabilisation de la membrane mitochondriale interne, avec effondrement du potentiel de membrane et de la production d'ATP.

4.8.1.4 Induction d'enzymes microsomaux

Des médicaments utilisés simultanément peuvent augmenter la formation d'un métabolite réactif par induction des enzymes microsomaux.

4.8.1.5 Déficit en N-acétyl-transférase polymorphe NAT2 (autosomal récessif)

La dihydralazine est en grande partie détoxifiée par acétylation. Chez les acétyleurs lents, il existe un déficit en N-acétyl-transférase polymorphe (NAT2). Une plus grande fraction de la dose de dihydralazine administrée est oxydée par le cytochrome P-450 1A2. La production accrue de métabolites réactifs conduit à des réactions hépatiques immuno-allergiques. Un déficit en N-acétyl-transférase polymorphe NAT2 favorise également une hépatotoxicité aux sulfamides, isoniazide, dapsons, acébutolol et caféine. Environ 50 à 70% de la population européenne est constituée d'acétyleurs lents.

4.8.1.6 Déficit en sulfoxydation

La S-carboxyméthyl-L-cystéine (carbocystéine) est métabolisée plus ou moins rapidement selon les individus. L'enzyme responsable de cette métabolisation n'a pas encore été mise en évidence, mais il est supposé que 2/3 des individus sont des métaboliseurs forts, 12% des métaboliseurs intermédiaires et 22% des individus déficitaires. Le déficit en sulfoxydation serait transmis selon le mode autosomal et partiellement récessif. (LARREY, PAGEAUX, 1997). Les médicaments les plus concernés par ce déficit en sulfoxydation sont la D-pénicillamine, les sels d'or et la chlorpromazine. Une plus grande fraction du médicament sera alors oxydée par le cytochrome P-450, conduisant à une quantité plus importante de métabolites réactifs.

4.8.1.7 Déficits en d'autres mécanismes protecteurs

Plusieurs autres enzymes peuvent catalyser la transformation des métabolites réactifs en métabolites stables. Les époxydes hydrolases microsomales, cytosoliques et nucléaires accélèrent l'hydratation des époxydes réactifs en diols. La superoxyde dismutase, la catalase, et la glutathion peroxydase agissent ensemble pour diminuer la toxicité des radicaux libres. La vitamine E, vitamine C, le glutathion et les glutathion peroxydases limitent l'initiation et la propagation de la peroxydation lipidique.

Grâce à ces différents mécanismes de protection, le système du cytochrome P-450 est moins sollicité, avec en conséquence une moindre formation de métabolites réactifs. Seules les doses

massives de substances étrangères et/ou le métabolisme accru d'un xénobiotique particulier peuvent conduire à une toxicité directe.

4.8.1.8 Réactions immuno-allergiques aux métabolites réactifs

En 1993, PESSAYRE a étudié la physiopathologie des hépatopathies médicamenteuses. Selon ses conclusions, le principal mécanisme des hépatites aiguës cholestatiques ou mixtes serait immuno-allergique dû à des métabolites réactifs.

D'après LARREY (1995), les métabolites réactifs sont capables de se fixer sur certains cytochromes P-450 et de former de néo-antigènes P-450-métabolite exprimés sur la surface des hépatocytes. La formation d'anticorps anti-P-450 pourrait aboutir à des réactions allergiques vis-à-vis des hépatocytes.

Selon PESSAYRE, BISMUTH, BIOUR et LARREY (Hépatologie clinique, 2002) l'hépatite par toxicité directe n'est pas associée à des manifestations d'hypersensibilité. La formation de métabolites réactifs peut être minime, insuffisante pour induire d'importantes lésions cellulaires. En revanche, même une petite quantité de métabolites réactifs peut être responsable d'une hépatite sévère par activation du système immunitaire.

L'hépatite immuno-allergique la mieux décrite dans la littérature est l'hépatite sévère à l'halothane. L'halothane est oxydé par le cytochrome P-450 en un chlorure d'acyle réactif qui réagit avec le groupe ϵ -NH₂ des résidus lysines pour former des protéines trifluoroacétylées. Dans le sérum de ces patients, on a retrouvé des anticorps dirigés contre la partie des protéines hépatiques modifiée par la fixation covalente du groupe trifluoroacétyle.

Le scénario le plus probable pouvant expliquer l'apparition de cette réaction immunitaire est le suivant : une toxicité directe du métabolite réactif sur les hépatocytes provoquerait une mort cellulaire avec phagocytose des protéines des hépatocytes par les cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules de Küpffer (macrophages résidant dans les sinusoides hépatiques) et les cellules endothéliales des sinusoides. A l'intérieur de ces cellules, les protéines seraient dégradées en petits peptides dont certains seraient présentés à la surface

cellulaire par les molécules de classe II du CMH. Les peptides normaux ne seraient pas reconnus par les lymphocytes T.

Si un métabolite réactif s'est fixé de manière covalente aux protéines des hépatocytes (alkylation), la dégradation de ces protéines alkylées conduit à la formation de peptides alkylés, qui s'associeraient alors aux molécules de classe II du CMH. Comme les peptides alkylés sont différents de Soi de l'individu, ils sont reconnus par les lymphocytes T auxiliaires CD4+.

Les hépatocytes expriment sur leur surface les molécules de classe I du CMH qui pourraient présenter des peptides alkylés. Ceci permet une activation des lymphocytes T cytotoxiques CD8+. Les cytokines alors libérées par les lymphocytes T auxiliaires favoriseraient l'expansion clonale des lymphocytes cytotoxiques.

Des lymphocytes B immatures expriment à leur surface des immunoglobulines de membrane et seraient capables de reconnaître des protéines alkylées sur la membrane plasmique. Les cytokines sécrétées par les lymphocytes T auxiliaires favorisent l'expansion clonale des lymphocytes B immatures et leur maturation en plasmocytes. Ces plasmocytes sécrèteraient un anticorps anti-peptides alkylés.

4.8.2 Anatomopathologie

Sur le plan histologique, les hépatites cholestatiques sont caractérisées par les lésions suivantes :

- dépôt de bilirubine granulaire dans les cellules de Küpffer et dans les hépatocytes de préférence dans la zone centrolobulaire
- dilatation des canalicules biliaires avec stase biliaire
- cholangite et cholangiolite
- puis éventuellement: ductopénie à distance de l'épisode aigu
- infiltrat inflammatoire localisé au niveau des espaces portes et des lobules, composé de lymphocytes avec parfois de polynucléaires éosinophiles
- stéatose micro- ou macrovésiculaire et ballonnisation des hépatocytes
- nécrose hépatocytaire prédominant au niveau centrolobulaire (haute concentration en cytochrome P-450 et faible concentration en glutathion).

4.9 Critères d'imputabilité des hépatites médicamenteuses

La pharmacovigilance est chargée de surveiller la sécurité d'emploi des médicaments et les effets nocifs des produits mis sur le marché (post-AMM). Toutes les industries doivent avoir un département de Pharmacovigilance propre, bien évidemment en lien avec le réseau national public. Tous les pharmacologues utilisent une méthode d'imputabilité, imposant *de facto* un contrôle de la qualité des informations recueillies. L'imputabilité représente l'analyse, au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable.

4.9.1 La méthode d'imputation officielle

En France, il existe une méthode d'imputation officielle dont une version actualisée a été publiée en 1985. Elle a le mérite d'homogénéiser toutes les observations. Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque combinant 3 critères chronologiques (C), et trois critères sémiologiques (S), et une imputabilité extrinsèque basée sur la connaissance bibliographique des médicaments.

4.9.1.1 Imputabilité intrinsèque : les critères chronologiques :

Il y en a 3 :

- Le délai séparant l'administration du médicament et la survenue de la réaction indésirable peut être qualifié de très suggestif, compatible ou incompatible.
- L'évolution de la réaction à l'arrêt du médicament peut être qualifiée de suggestive, non concluante ou non suggestive.
- La réaction à la réadministration du médicament, généralement par accident, peut être qualifiée de positive (R+), négative (R-) ou non disponible.

La combinaison de ces 3 critères chronologiques aboutit à un score chronologique avec 4 possibilités :

- C3 : chronologie vraisemblable
- C2 : chronologie plausible
- C1 : chronologie douteuse
- C0 : chronologie incompatible

4.9.1.2 Imputabilité intrinsèque : les critères sémiologiques :

Il y a 3 critères :

- La sémiologie proprement dite qui peut être ou non évocatrice du rôle du médicament, ainsi que l'existence ou de non de facteurs favorisants bien validés.
- La recherche des autres causes
- Les examens complémentaires pour certaines réactions

Le score sémiologique comporte : S3 : sémiologie vraisemblable

S2 : sémiologie plausible

S1 : sémiologie douteuse

La combinaison de ces 2 scores se fait selon le mode suivant :

	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Imputabilité intrinsèque (I) :

I4 : très vraisemblable, I3 : vraisemblable, I2 : plausible, I1 : douteuse,

I0 : exclue.

4.9.1.3 Imputabilité extrinsèque :

L'imputabilité extrinsèque est cotée selon les données bibliographiques :

B3 : effet indésirable bien décrit dans la littérature.

B2 : effet indésirable publié uniquement 1 à 2 fois, ou seulement rapporté avec un médicament très voisin, ou données purement expérimentales.

B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2.

B0 : effet paraissant tout à fait nouveau, jamais publié et justifiant une publication

4.9.2 Fiche d'évaluation du rôle d'un médicament dans une atteinte hépatique aiguë

En 1989 a eu lieu une réunion internationale de consensus ayant comme objectif de définir les critères d'imputation des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses. Le principe a consisté à standardiser les réponses aux critères utilisés et à leur attribuer un score tenant compte de leur poids relatif dans un score global d'imputation.

Se basant sur les conclusions de la réunion internationale de consensus, DANAN, BENICHOU et FLAHAULT (1991) ont réuni 9 critères au sein d'une fiche d'évaluation du rôle d'un médicament dans une atteinte hépatique aiguë. En 1993 cette fiche a été modifiée et ne comportait dorénavant plus que 7 critères listés avec leur contenu, leurs limites et leur score respectif selon le type d'atteinte hépatique.

Cette fiche d'évaluation standardisée comportant 7 critères ne peut être utilisée que si deux conditions sont remplies :

- La première condition est que l'atteinte hépatique doit être confirmée par un examen histologique du foie ou par des tests biologiques spécifiques.
- La deuxième condition est que l'atteinte hépatique doit pouvoir être classée en cytolytique ou cholestatique/mixte selon les paramètres biologiques.

4.9.2.1 Délai apparent de survenue de la réaction

Si les données ne sont pas disponibles pour calculer le délai de survenue, l'observation est considérée comme insuffisamment documentée. Si le délai apparent de survenue depuis la fin du traitement excède 15 jours pour une atteinte cytolytique et 30 jours pour une atteinte cholestatique ou mixte, ce délai est considéré comme incompatible sauf s'il s'agit d'un médicament lentement métabolisé.

« Premier traitement » : le patient a pris la spécialité suspectée pour la première fois.

« Nième traitement » : le patient a déjà pris cette spécialité, que les traitements antérieurs aient été suivis ou non d'une atteinte hépatique.

Tableau I : Atteinte hépatique aiguë cholestatique ou mixte. Délai apparent de survenue.

Délai	Suggestif	Compatible		Incompatible	
	Depuis le début du traitement	Depuis le début du traitement	Depuis la fin du traitement	Depuis le début du traitement	Depuis la fin du traitement
premier traitement	5-90 jours	<5 ou >90 j	< ou = 30 j	Médicament pris après le début de la réaction	>30 j
Nième traitement	1-90 jours	>90 j	< ou = 30 j	Médicament pris après le début de la réaction	>30 j

Tableau II : Atteinte hépatique aiguë cytolytique. Délai apparent de survenue.

Délai	Suggestif	Compatible		Incompatible	
	Depuis le début du traitement	Depuis le début du traitement	Depuis la fin du traitement	Depuis le début du traitement	Depuis la fin du traitement
premier traitement	5-90 jours	<5 ou >90 j	< ou = 15 j	Médicament pris après le début de la réaction	>15 j
Nième traitement	1-15 jours	>15 j	< ou = 15 j	Médicament pris après le début de la réaction	>15 j

4.9.2.2 Evolution de la réaction

Tableau III : Atteinte hépatique cytolytique et cholestatique. Evolution des paramètres biologiques après arrêt du traitement et en cours de traitement.

Type d'atteinte hépatique	Atteinte hépatique cholestatique ou mixte	Atteinte cytolytique
Evolution	Différence entre pic phosphatases alcalines (ou bilirubine totale) et limite supérieure de la normale	Différence entre pic ALAT (SGPT) et limite supérieure de la normale
Après arrêt du traitement		
très suggestif	Aucune situation	Chute > ou = 50% en moins de 8 j
suggestif	Chute > ou = 50% en moins de 180 j	Chute > ou = 50% en moins de 30 j
compatible	Chute < 50% en moins de 180 j	Aucune situation
non concluant	Stabilité ou augmentation ou absence d'information	Absence d'information ou chute > ou = 50% après 30 j
contre le rôle du médicament	Aucune situation	Chute < 50% après 30 j ou remontée
En cours de traitement		
Non concluant	Toutes situations	Toutes situations

4.9.2.3 Présence ou non de facteur(s) de risque

Les facteurs de risque pour les atteintes cholestatiques ou mixtes sont l'éthylisme chronique et la grossesse. Le facteur de risque pour l'atteinte cytolytique est l'éthylisme chronique.

Pour ces 2 types d'atteinte hépatiques, un âge supérieur ou égal à 55 ans est considéré comme un facteur de risque.

4.9.2.4 Médicaments associés

Un score négatif est attribué selon la présence ou non de médicaments associés et selon leur probable part de responsabilité dans l'atteinte hépatique. En présence d'un médicament associé pour lequel le rôle est très probable, le score attribué est le plus négatif : -3. Dans le cas où plusieurs médicaments seraient associés, seul celui qui aura le score le plus négatif sera pris en considération.

4.9.2.5 Etiologies non médicamenteuses

Un score est attribué en fonction des différents diagnostics différentiels, recherchés ou non, éliminés ou non. Les diagnostics différentiels sont l'éthylisme chronique, l'obstruction biliaire, une hypotension aiguë récente, une complication d'une maladie sous-jacente, les infections virales récentes : hépatites A, B et C, hépatites non A-non B, le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr ou un virus du groupe Herpès. En l'absence de recherche des causes mentionnées, on considère qu'elles sont « possibles » (score : -2).

4.9.2.6 Hépatotoxicité du médicament

Un score est attribué en fonction des données bibliographiques concernant l'hépatotoxicité du médicament suspecté. Une hépatotoxicité peut être signalée dans les caractéristiques du médicament, en France c'est le dictionnaire Vidal qui est la référence. « Publié » signifie qu'au moins un cas d'atteinte hépatique chez l'homme a été publié.

4.9.2.7 Réaction en cas de réadministration

La réponse est positive si après réadministration, on observe au moins un doublement des taux d'ALAT ou de phosphatases alcalines (PA), quelle que soit la dose et la durée de l'administration du médicament. La réponse est négative si les taux d'ALAT ou de PA restent inférieurs à la normale. La réponse est ininterprétable dans les autres conditions.

4.9.2.8 Le score global

Comme on ne saurait démontrer à la fois la responsabilité d'un médicament associé et d'une cause non médicamenteuses, en pratique l'addition des scores négatifs de ces 2 rubriques ne peut être inférieure à -4.

La validation du score a permis de déterminer une correspondance entre sa valeur et la classification habituellement utilisée en pharmacovigilance.

- un score inférieur ou égal à zéro correspond à une relation causale « exclue »
- un score égal à 1 ou 2 correspond à une relation causale « improbable »
- un score de 3 à 5 correspond à une relation causale « possible »
- un score de 6 à 8 correspond à une relation causale « probable »
- un score supérieur à 8 correspond à une relation causale « très probable »

5 Présentation d'une observation d'hépatite aigüe cholestatique persistante

5.1 Observation

M. R., 31 ans, maçon, souffrait de polyarthralgies inflammatoires depuis début juillet 2004, résistantes tant aux AINS qu'aux corticoïdes. Il s'agissait de polyarthralgies avec signes inflammatoires locaux, à type de douleurs mixtes, mécaniques et inflammatoires, coexistant avec des arthralgies migratrices, asymétriques, d'une durée de 1 à 2 jours par articulation.

On notait un tabagisme sevré depuis 3 ans et des antécédents migraineux. Il n'y avait pas d'allergies connues. Parmi les antécédents familiaux, le patient signalait la notion de goître et dysthyroïdie chez une sœur. Un bilan biologique réalisé en 2002 était strictement normal, avec un hémogramme non perturbé, sans syndrome inflammatoire ni anomalie du bilan hépatique.

Le bilan biologique réalisé en juillet 2004 mettait en évidence un syndrome inflammatoire avec discrète hyperleucocytose à $11.400/\text{mm}^3$, une vitesse de sédimentation élevée à 35 mm à la 1^{ère} heure et une CRP élevée à 36,4 mg/l. Sur l'électrophorèse des protéines sériques il y avait une élévation des globulines alpha1, alpha 2 ainsi qu'une hypergammaglobulinémie polyclonale, compatible avec un syndrome inflammatoire chronique. Le test au latex et la réaction de Waaler-Rose étaient négatifs.

Un bilan de contrôle en août 2004 révélait la persistance du syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation élevée à 45 mm à la 1^{ère} heure, une CRP élevée à 43,2 mg/l, ainsi qu'un fibrinogène élevé. Il n'y avait pas d'hyperleucocytose. Le bilan hépatique était normal. La protéinurie des 24 heures était négative.

Devant l'inefficacité d'un traitement par corticostéroïdes (prednisone 10 mg/j), un traitement par Allochrysine® a été introduit, avec une première injection intramusculaire de 50 mg le 27 août 2004, puis une deuxième de 50 mg le 3 septembre 2004. La première injection a provoqué une dyspnée avec toux sèche deux heures après l'injection, traitée par spray Pulmicort® en automédication. Une protéinurie de 24 heures réalisée la veille de la 2^{ème} injection était positive à 0,11 g/l pour une valeur normale inférieure à 0,1 g/l.

La deuxième injection intramusculaire de 50 mg d'Allochrysine® a entraîné une réaction d'hypersensibilité dans un délai de 12 heures avec hyperthermie à 39-40 degrés, frissons, céphalées pulsatiles en casque, discret syndrome méningé avec photophobie, dyspnée avec toux sèche, exanthème maculeux généralisé non prurigineux et majoration des polyarthralgies symétriques prédominant aux genoux, chevilles, poignets et inter-phalangiennes proximales de tous les doigts.

Au bout de 48 heures se sont ajoutés à ce tableau clinique des nausées, des vomissements alimentaires puis bilieux, des crampes abdominales et des diarrhées, et sur le plan biologique une cholestase anictérique, cytolysse et pancréatite.

Chaque effet secondaire va être détaillé en précisant le bilan complémentaire réalisé et ses résultats.

5.2 Effets indésirables hépatogastro-entérologiques

L'ictère cutanéomuqueux est apparu autour du 10 septembre 2004 et a persisté jusqu'à mi-décembre 2004, lié à une hépatite aiguë cholestatique sans signes d'insuffisance hépatocellulaire.

La cytolysse était maximale le 16 septembre 2004, donc 13 jours après la 2^{ème} injection d'Allochrysine®, avec ALAT à 8,6N, gamma-glutamyl transférase (γ GT) à 51,5N, phosphatases alcalines (PA) à 6,9N, bilirubine totale (BT) à 5,7N.

L'hyperbilirubinémie était maximale vers le 13 octobre, 1 mois et demi après la 2^{ème} injection d'Allochrysine®, avec bilirubine totale à 30N et bilirubine conjuguée à 52N.

La cholestase augmentait progressivement pour atteindre un premier pic fin septembre avec γ GT à 51,5N et phosphatases alcalines à 7,12N. Le 13 octobre 2005, alors que l'hyperbilirubinémie est maximale, les γ GT et les phosphatases alcalines étaient diminuées à 6,26N et 3,53N respectivement.

Le 3 novembre 2004, 2 mois après la 2^{ème} injection d'Allochrysine®, les γ GT étaient à nouveau élevées à 19,45N, et les phosphatases alcalines à 9,5N, avec une bilirubine totale à 3,9N et une bilirubine conjuguée à 58N.

Le bilan hépatique du 30 avril 2005, donc 8 mois après la 2^{ème} injection intramusculaire d'Allochrysine®, confirmait la persistance d'une cholestase avec phosphatases alcalines à 2N, γ GT à 12,5N, et persistance d'une cytolyse avec ALAT à 3,8N, ASAT à 1,73N cf. (Figure I en annexe).

Cette atteinte hépatique peut être classée à partir de l'augmentation maximale de l'alanine aminotransférase (ALAT) et des phosphatases alcalines (PA), chaque activité étant exprimée en multiples de la limite supérieure de la normale (N) :

$$\text{Rapport R} = \frac{\text{ALAT}}{\text{PA}} = \frac{8,6}{9,5} = 0,9$$

Ce rapport R étant inférieur ou égal à 2, l'atteinte hépatique peut être classée comme hépatite cholestatique. La perturbation des tests hépatiques persistant au-delà de 6 mois après arrêt du traitement, nous pouvons classer cette hépatite comme hépatite cholestatique chronique. Un bilan complémentaire exhaustif a été réalisé pour éliminer les causes d'hépatites non médicamenteuses.

L'hypothèse d'une hépatite virale a été éliminée car les sérologies des hépatites A, B, C, E et G sont restées négatives, ainsi que la sérologie du cytomegalovirus. Le bilan immunologique a mis en évidence une immunisation ancienne au virus d'Epstein-Barr et au parvovirus B19. Le bilan infectieux a été complété par les sérologies de *Chlamydiae pneumoniae* et *Chlamydiae trachomatis*, également négatives.

Le 7 octobre 2004, la ferritinémie était très élevée à 10.834 μ g/l avec une augmentation du coefficient de saturation à 78%. Puis la ferritinémie a diminué progressivement pour atteindre 624 μ g/l le 7 décembre 2004, avec également une normalisation du coefficient de saturation à 39%. Une recherche de mutation du gène HFE a été réalisée et ce patient était indemne des mutations C282Y, H63D et S65C du gène HFE. Le diagnostic d'hémochromatose peut donc raisonnablement être éliminé.

Un bilan du métabolisme du cuivre a été réalisé et a permis d'éliminer une maladie de Wilson. La cuprémie était augmentée à 2,13 mg/l (valeurs normales : 0,8-1,6 mg/L) avec une augmentation du cuivre urinaire à 437 µg/24h (valeurs normales : 0-60 µg/24h). En revanche, la céruléoplasmine était augmentée à 1,08 g/l (valeurs normales : 0,25-0,45 g/l), ce qui va à l'encontre du diagnostic de maladie de Wilson.

Un bilan auto-immun permettait également d'écarter d'une hépatite auto-immune. Une recherche des différents anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires et d'auto-anticorps était négative.

Une échographie abdomino-pelvienne a été réalisée le 7 septembre 2004, puis une échographie de contrôle le 28 septembre 2004 pour éliminer une obstruction des voies biliaires. Ces examens ont mis en évidence un foie d'échogénéité normale et une hépatomégalie modérée (foie gauche à environ 130 mm avec foie droit à environ 200 mm) sans lésion focale. Il n'y avait pas de dilatation des voies biliaires, la vésicule biliaire était vide. Le pancréas était sans particularité. Il existait par ailleurs une splénomégalie modérée avec une rate mesurée à 140 mm. Il n'y avait ni anomalie rénale ni d'épanchement intra-péritonéal.

Une cholangio-IRM a été réalisée fin novembre 2004 et a mis en évidence des voies biliaires d'aspect normal, avec une vésicule biliaire vide. Il existait quelques kystes biliaires infra-centimétriques disséminés dans tout le foie, coexistant avec une hépatomégalie homogène. Il n'y avait donc pas d'arguments en faveur d'une cholangite sclérosante. Par ailleurs, a été noté un pancréas divisum incomplet sans autre anomalie. Il n'y avait pas d'adénopathies de la région coelio-mésentérique.

Une biopsie hépatique réalisée le 13 octobre 2004 mettait en évidence des hépatocytes réguliers, non dystrophiques, avec une discrète agression de la lame bordante et des canalicules biliaires. Le parenchyme hépatique était le siège d'un infiltrat constitué de lymphocytes non atypiques et/ou de rares polynucléaires neutrophiles. Les espaces porte étaient le siège d'un infiltrat inflammatoire inconstant polymorphe composé de plasmocytes réguliers, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Il existait une stéatose physiologique inférieure à 5% de type macrovésiculaire, sans topographie particulière. Il n'y

avait pas de ductopénie. La cholestase intralobulaire intra et extra-hépatocytaire entraînait des phénomènes focaux de souffrance hépatocytaire avec vacuolisation et ballonnisation (Figures II, III, IV et V en annexe).

L'atteinte pancréatique était présente dès le début du tableau clinique et était maximale en début d'octobre 2004, 1 mois après la 2^{ème} injection d'Allochrysine®, avec une amylasémie à 1,18N et une lipasémie à 4,21N. L'amylasémie et la lipasémie se sont normalisées le 16 janvier 2005.

Notre patient souffrait de crampes abdominales et de diarrhée pendant les 15 premiers jours suivant la 2^{ème} injection d'Allochrysine®, probablement en rapport avec une colite. Une stomatite avec chéilite régressait en une quinzaine de jours sous traitement symptomatique par bains de bouche au bicarbonate de sodium et sucralfate (Ulcars®).

Notre patient présentait également une dyslipidémie mixte liée à la cholestase avec vers la mi-octobre 2004 un cholestérol total élevé à 8,5 g/l, avec hypertriglycéridémie à 5,35 g/l, puis diminution du cholestérol total à 3,46 g/l et des triglycérides à 2,32 g/l le 12 janvier 2005. Cliniquement le patient n'a pas présenté de xanthomes.

5.3 Effets indésirables hématologiques

Une chute du taux de prothrombine (TP) à 28% est survenue le 22 septembre 2004, liée à un déficit d'absorption de vitamine K dans le cadre de la cholestase. Le dosage du facteur V était normal à 138% et la normalisation du taux de prothrombine a été obtenue suite aux perfusions de vitamine K à la posologie de 20 mg/jour pendant 5 jours, puis relais par 10 mg/jour de vitamine K par voie orale.

Une anémie est apparue progressivement, l'hémoglobine à l'entrée était normale à 13,7 g/dl et a chuté à 6 g/dl le 9 octobre 2004, avec un volume globulaire moyen diminué à 77 fl et une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) normale. L'haptoglobine était effondrée à un taux inférieur à 0,06 g/l (valeurs normales : 0,6-1,6 g/l) et la LDH était très élevée à 2598 Ui/l (valeurs normales : 200-400 Ui/l). Le fer sérique était augmenté à 44 µmol/l (valeurs normales : 9-30 µmol/l), la ferritinémie était très élevée à 10.836 µg/l et le

coefficient de saturation était élevé à 78%. Les tests de Coombs direct et indirect étaient négatifs.

Le myélogramme réalisé a mis en évidence une moëlle de richesse normale sans envahissement blastique ou métastatique, avec polychromatophilie au niveau des hématies. Il existait de nombreux érythroblastes en îlots et des réticulocytes en nombre important. Au niveau sanguin par contre, les réticulocytes étaient diminués à 2760/ μ L, probablement à cause l'hémolyse. Cette anémie a nécessité des transfusions sanguines, au total 7 culots globulaires. Il s'agissait donc d'une anémie hémolytique sévère. Le myélogramme a permis d'éliminer une origine centrale.

L'étiologie de cette hémolyse nous incite à évoquer plusieurs hypothèses.

- Premièrement, cette hémolyse peut être d'origine immunologique. Le test de Coombs direct recherche les IgG et la fraction C3 du complément à la surface des hématies. Le test de Coombs indirect recherche les IgG dans le sérum. Il existe de rares anémies hémolytiques d'origine immunologique déclenchées par d'autres immunoglobulines ou fractions du complément, avec tests de Coombs direct et indirect négatifs. Citons par exemple des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps chauds, où l'anticorps responsable est l'IgA.
- Une 2^{ème} hypothèse serait une lyse directement liée à l'action du complément. Ce mécanisme est rare car les mécanismes de rétrocontrôle sont très efficaces et le déroulement de la séquence d'activation n'est pas suffisamment complet pour perforer la membrane cellulaire.
- Troisièmement, une hémolyse peut être déclenchée par des anticorps dirigés contre le complexe formé par le médicament et la glycoprotéine de membrane. Si le médicament n'adhère pas très fermement à la glycoprotéine, les anticorps n'y adhèrent pas très étroitement non plus. Ces derniers peuvent être éliminés pendant les phases de rinçage des tests de Coombs, les tests étant ainsi négatifs. Les tests de Coombs direct et indirect seraient uniquement positifs en cas d'ajout du médicament à la réaction.

Finalement, la lyse peut être imputable à un effet toxique direct par le médicament mais aussi par d'autres substances. Notons par exemple celui des hémolyses survenant au décours des

intoxications au cuivre ou au décours d'une hépatite dans le cadre d'une maladie de Wilson. La nécrose des hépatocytes conduit à la libération du cuivre intra-hépatocytaire, responsable de l'hémolyse. L'existence d'une splénomégalie est un facteur aggravant. Au niveau du système réticulo-endothélial de la rate, les hématies sont en contact étroit avec les cellules phagocytaires. Les hématies sont fragilisées par la présence des anticorps sur leur membrane, facilitant leur destruction.

La numération formule sanguine mettait également en évidence une thrombocytose à 600.000-700.000/mm³, liée à l'inflammation. Il n'y avait pas d'éosinophilie.

5.4 Effets indésirables cutanéomuqueux

Notre patient présentait, 12 heures après la 2^{ème} injection d'Allochrysine®, un exanthème maculeux non prurigineux, généralisé, non centré sur les points d'injection d'Allochrysine®. Cet exanthème a régressé sous traitement par Polaramine® à la posologie d'une ampoule de 5 mg/jour en intraveineux depuis le 8 septembre 2004. Devant la disparition de l'exanthème le 9 septembre, le traitement par Polaramine® a été interrompu le jour même avec une reprise de l'exanthème maculeux le 10 septembre 2004.

Le 16 septembre, l'exanthème maculeux généralisé persistait toujours. Parallèlement sont apparus des éléments papuleux et un prurit diffus prédominant au tronc, dans le cadre d'un ictère cutanéomuqueux franc évoluant depuis le 10 septembre.

Devant ce cas de figure, nous avons évoqué deux hypothèses :

- deuxième poussée d'exanthème dans le cadre d'une toxidermie à l'Allochrysine®
- moins probable toxidermie au kétoprofène, survenant 9 jours après son introduction

Le prurit était lié soit à la cholestase ictérique, soit à la toxidermie.

5.5 Effets indésirables neurologiques

Le patient présentait initialement un discret syndrome méningé avec céphalées pulsatiles et photophobie. Le reste de l'examen neurologique était sans particularité. Un scanner cérébral

sans injection a été réalisé le 15 septembre 2004 et ne montrait pas de signe en faveur d'une hémorragie méningée ni de processus expansif intracrânien.

Une ponction lombaire a été réalisée, le liquide céphalo-rachidien était clair et normotendu. La cytologie mettait en évidence 15 hématies/mm³, 22 éléments nucléés/mm³ dont 75% de lymphocytes, 16% de polynucléaires neutrophiles et 9% de monocytes. Les cultures étaient stériles. La biochimie du liquide céphalo-rachidien mettait en évidence une discrète hyperprotéinorachie à 0,63 g/l (valeurs normales : 0,26-0,52 g/l), une élévation de l'acide lactique à 2,79 mmol/l (valeurs normales : 1,5-2,5 mmol/l), normoglycorachie et normochlorurachie.

L'examen clinique et l'analyse du liquide céphalo-rachidien ont permis d'éliminer une méningite bactérienne. La cytologie ne mettant en évidence que 22 éléments nucléés/mm³, une méningite virale ou bactérienne peut être raisonnablement exclue. Ces résultats sont très en faveur d'une méningite médicamenteuse. Le traitement était symptomatique par kétoprofène 100 mg fois 3 par jour du 8 septembre au 15 septembre 2004. Le syndrome méningé et les céphalées ont régressé progressivement sur une quinzaine de jours avec absence de céphalées le 15 septembre 2004.

5.6 Effets indésirables broncho-pulmonaires

Suite à la 1^{ière} injection d'Allochrysine®, notre patient souffrait d'une dyspnée avec toux sèche irritative. Cette dyspnée était rapidement régressive sous automédication par Pulmicort® en inhalation. La 2^{ème} injection d'Allochrysine® a déclenché à nouveau une dyspnée avec toux sèche. Le scanner thoracique réalisé le 9 septembre 2004 mettait en évidence de multiples adénopathies médiastinales, sans anomalie significative au niveau du parenchyme pulmonaire. Il existait un goître thyroïdien développé surtout au dépens du lobe thyroïdien gauche.

Un scanner thoracoabdomino-pelvien de contrôle réalisé le 15 octobre 2005 mettait en évidence un goître thyroïdien multihétéronodulaire plongeant à gauche. Il existait une hépatosplénomégalie, sans adénopathies médiastinales, coelio-mésentériques ou de la racine du mésentère. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était de 26,4

nmol/ml/min (valeurs normales : 12-28 nmol/ml/min). Il n'existait ni d'arguments en faveur d'une pneumopathie aurique, d'une sarcoïdose ou d'un lymphome.

5.7 Effets indésirables rénaux

Une protéinurie à 1,55 g/24 heures a été mise en évidence le 10 septembre 2004, sans hématurie ni leucocyturie, avec une majoration à 1,69 g/24 heures vers la mi-octobre. Pendant toute cette période, la diurèse était conservée et la fonction rénale était stable avec au maximum une créatininémie à 109 µmol/l. Il n'y avait ni hypertension artérielle ni d'œdème associés à cette protéinurie. Début novembre, la protéinurie était toujours discrètement élevée à 0,23 g/24 heures ; elle s'est normalisée fin novembre 2004.

5.8 Co-existence d'une thyroïdite auto-immune

Une hyperthyroïdie a été découverte le 07 septembre 2004, avant toute injection de produit de contraste. La TSH était effondrée à 0,03 mUi/l (valeurs normales: 0,46-4,68 mUi/l), la T4 était à 11,8 pmol/l (valeurs normales 10-28,2 pmol/l). La T3 était normale. Le bilan de contrôle a confirmé une TSH diminuée à 0,22 mUi/l, puis sur le bilan de mi-octobre 2004 une TSH diminuée à 0,05 mUi/l.

Les taux de T3 et T4 étaient normaux. Sur le bilan auto-immun, les anticorps antithyroglobuline étaient négatifs, par contre les anticorps antithyroperoxydases étaient très élevés, supérieurs à 3000 pour une normale inférieure à 60. Les anticorps antirécepteurs de la TSH étaient négatifs.

Le taux de TSH s'est normalisé spontanément fin novembre 2004. Un traitement par antithyroïdiens de synthèse était contre-indiqué compte tenu de l'hépatotoxicité de ces spécialités.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien réalisé le 15 octobre 2004 mettait en évidence un goître thyroïdien multihétéronodulaire plongeant à gauche, sans adénopathie médiastinale. Une échographie et une scintigraphie thyroïdiennes ont confirmé le diagnostic de goître multihétéronodulaire avec plusieurs nodules froids en scintigraphie thyroïdienne, disséminés

au sein du parenchyme des deux lobes. Une thyroïdectomie totale a été réalisée le 17 janvier 2005 pour les motifs de risque de compression locale et de dégénérescence vers une néoplasie thyroïdienne.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a mis en évidence un goître plurinodulaire remanié, bénin, avec des lésions de thyroïdite lymphocytaire associées.

Il s'agissait donc d'une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, avec goître multihétéronodulaire.

C'est une maladie inflammatoire chronique fréquente de la thyroïde et au cours de laquelle les facteurs auto-immuns jouent un rôle prépondérant. Ainsi, cette thyroïdite est souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'hépatite chronique active, le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde.

5.9 Bilan des polyarthralgies

Notre patient souffrait d'une majoration des polyarthralgies inflammatoires mais sans signes inflammatoires locaux, les douleurs persistants pendant une dizaine de jours. Les anticorps antinucléaires, le facteur rhumatoïde et les anticorps antifilagrine (antipeptides citrullinés) ont été recherchés à plusieurs reprises, avec à chaque fois des résultats négatifs. Le dernier dosage datait du 9 avril 2005.

La sensibilité de la réaction de Waaler-Rose est de 65%, la sensibilité du test au latex est de 80%) Les anticorps antifilagrine sont très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, mais la sensibilité n'est que de 30-50%. Une scintigraphie osseuse qui a été réalisée le 14 septembre 2004, 11 jours après la 2^{ème} injection d'Allochrysine, était normale.

5.10 Bilan de la fièvre prolongée

Un état subfébrile à 38-38,5 degrés persistait jusqu'à fin novembre 2004. Des hémocultures avaient été réalisées à plusieurs reprises : elles sont toutes restées stériles. Les sérologies de

leptospirose, brucellose, et de la maladie de Lyme étaient elles aussi négatives ainsi que les sérologies de l'hantavirus et du VIH 1 et 2.

Une échographie cardiaque a été réalisée le 13 septembre 2004 à la recherche d'une endocardite. Le ventricule gauche était normal, avec un décollement péricardique systolique minime. Il n'y avait pas de signes directs ou indirects d'endocardite infectieuse. Lors de l'échographie cardiaque de contrôle réalisée un mois plus tard, cet épanchement avait entièrement régressé.

5.11 Bilan immuno-allergologique

Un bilan dermato-allergologique a été réalisé le 25 janvier 2005 et comportait des tests épicutanés pour le kétoprofène gel, le kétoprofène dilué à 1% et 10% dans la vaseline, et des patch-tests à l'Allochrysine® 50 mg. Les différents tests étaient négatifs.

Sur le plan sanguin, il n'existait qu'une discrète élévation des polynucléaires éosinophiles de 50/mm³ à 230/mm³ (3,7%) à la phase initiale, qui n'a jamais dépassé les valeurs normales. Le dosage des immunoglobulines a mis en évidence une augmentation des IgA à 5,02 g/l (1,52N) et des IgM à 4,12 g/l (2,6N), alors que les IgG étaient normales. Début novembre, les IgA étaient élevés à 1,17N et les IgM à 1,28N. Les taux plasmatiques des immunoglobulines se sont normalisés début décembre 2004. Les IgM sont les immunoglobulines formées lors du 1^{er} contact avec l'antigène. Leur rôle est d'agglutiner et de lyser des antigènes figurés, ils activent également le complément par la voie classique. A l'immunoanalyse du 30 septembre 2004, il n'y avait pas d'élévation des IgE sériques totales qui étaient à 15 Ui/ml (normale <150 Ui/ml).

L'immunoélectrophorèse de contrôle du 11 octobre mettait en évidence :

- une hypoalbuminémie à 31 g/l, en rapport avec la dénutrition et l'inflammation
- une élévation des α 1-globulines à 3,6 g/l (valeurs normales : 0,9-1,9 g/l) en rapport avec l'inflammation.
- une élévation des β -globulines à 12,06 g/l (valeurs normales : 5-8 g/l) en rapport avec l'inflammation et la cholestase.

Le groupage HLA de notre patient comportait les antigènes suivants :

Classe I: A25, A32; B14, B18

Classe II: DR4, DR7; DQ3, DQ2

5.12 Imputabilité de l'Allochrysine®

Nous avons, en procédant par élimination, écarté les différentes étiologies d'hépatite aiguë :

- les hépatites virales, bactériennes ou auto-immunes
- les anomalies métaboliques telles que la maladie de Wilson et l'hémochromatose
- une hépatite alcoolique
- les obstructions malignes et bénignes: syndrome de Budd-Chiari, lithiase des voies biliaires, tumeur du pancréas, lymphome...
- les anomalies cardiaques valvulaires ou hémodynamiques
- des pathologies inflammatoires : sarcoïdose, cirrhose biliaire primitive, histiocytose X...

Concernant les sels d'or, selon la fiche d'évaluation du rôle d'un médicament dans une atteinte hépatique aiguë présentée par DANAN, BENICHOU, et FLAHAULT en 1993 :

- Le délai de survenue de l'atteinte hépatique est suggestif. L'hépatite a été constatée 4 jours après la deuxième injection d'Allochrysine®. Si elle était survenue suite à la 1^{ière} injection, le délai serait également suggestif car compris entre 5-90 jours.
- L'évolution de l'hépatite cholestatique est suggestive avec une diminution des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale supérieure ou égale à 50% en moins de 180 jours.
- Il n'y avait pas de facteurs de risque puisque l'âge du patient était inférieur à 55 ans et le patient n'était pas un éthylique chronique.
- Les médicaments associés étaient le Cortancyl® et le Profénid®. Le kétoprofène a été introduit après le début de la réaction. La prednisone était associée avec un délai compatible, mais cette spécialité n'entraîne pas classiquement d'hépatites cholestatiques.

- Les causes non médicamenteuses ont été raisonnablement exclues.
- L'hépatotoxicité de l'Allochrysine® est bien connue et signalée dans les caractéristiques du médicament.
- Une réadministration n'a pas été réalisée.

On peut donc considérer que l'imputabilité de l'Allochrysine® dans cette hépatite aiguë cholestatique est « probable » car le score est de 7.

Concernant la prednisone :

- Le délai de survenue de l'atteinte hépatique était suggestif, l'évolution était également suggestive, et il n'y avait pas de facteurs de risque.
- Le médicament associé était l'Allochrysine®, dont le rôle était très probable dans cette observation.
- Par ailleurs, dans le fichier Hépatox®, aucun cas d'hépatite cholestatique n'est cité avec la prednisone.

Le score pour le Cortancyl® est de 3, avec une imputabilité considérée comme « possible ».

6 Discussion

Selon la fiche d'évaluation du rôle d'un médicament dans une atteinte hépatique aiguë établie en 1993, l'imputabilité de cette hépatite cholestatique au traitement par Allochrysine® est classée comme étant « probable », l'imputabilité du traitement par Cortancyl® est classée comme « possible ».

Le Profénid® a été introduit après le début de la réaction d'hypersensibilité et de l'atteinte hépatique. Nous considérons que cette hépatite cholestatique chronique est donc probablement imputable au traitement par sels d'or. Le seul médicament associé avec un délai compatible était le Cortancyl®, spécialité n'induisant pas d'hépatites cholestatiques selon le dictionnaire Vidal et le fichier Hépatox©.

Il n'existait aucun facteur apparent favorisant une hépatotoxicité médicamenteuse tels qu'une dénutrition, un jeûne, un éthylisme chronique, ou une insuffisance hépatique préexistante. Ceci n'exclut pas des anomalies du métabolisme hépatique conduisant à une production plus importante de métabolites réactifs, et des anomalies des systèmes de protection.

Nous considérons que le mécanisme de cette hépatite cholestatique chronique est immuno-allergique, sur les arguments suivants :

- Une hépatotoxicité de mécanisme immuno-allergique a été antérieurement décrite dans la littérature.
- Les symptômes d'hypersensibilité avec exanthème maculopapuleux diffus, fièvre, frissons et majoration des arthralgies ont été concomitants à l'atteinte hépatique.
- Concernant les immunoglobulines, nous avons observé une élévation des IgM et des IgA. Les taux sanguins de ces 2 types d'immunoglobulines se sont progressivement normalisés.
- Par analogie avec l'immunotoxicité des métaux lourds, nous avons conclu que les sels d'or sont capables d'interagir avec le système immunitaire.

Il existe en revanche des éléments qui n'étayaient pas l'hypothèse d'un mécanisme immuno-allergique :

- La ponction biopsie hépatique, qui a mis en évidence un infiltrat inflammatoire essentiellement constitué de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Dans les atteintes immuno-allergiques, l'infiltrat inflammatoire est habituellement constitué de polynucléaires éosinophiles. Par contre, le fragment de foie examiné au microscope n'est pas toujours représentatif de l'ensemble du parenchyme hépatique.
- L'absence d'hyperéosinophilie et l'absence d'élévation des IgE, mais ces 2 facteurs n'excluent pas l'origine immuno-allergique de l'atteinte hépatique. Ces 2 paramètres sont inconstants dans le syndrome d'hypersensibilité aux sels d'or.
- Par ailleurs, il y avait une nette augmentation des IgM, immunoglobulines formées lors du premier contact avec un antigène.
- Les tests épicutanés ont été négatifs. Ceci ne permet pas d'exclure un mécanisme immuno-allergique car leur sensibilité est médiocre.

Des cholestases prolongées peuvent survenir au décours d'une hypersensibilité aux sels d'or. Nous avons retrouvé une observation dans le fichier Hepatox© où une ponction biopsie hépatique a été réalisée devant une cholestase persistante et une ductopénie a été mise en évidence. La persistance de la cholestase biologique à 8 mois de l'épisode aigu est très évocatrice d'un tel syndrome de paucité des voies biliaires suite à la cholangite constatée sur la ponction biopsie hépatique. Néanmoins, nous ne pouvons pas confirmer cette hypothèse, une ponction biopsie hépatique de contrôle n'ayant pas été réalisée. Il convient donc de surveiller cette cholestase biologique car il existe un risque de ductopénie séquellaire. Aucun cas de cirrhose n'est recensé dans le fichier Hépatox©.

Le bilan métabolique du cuivre a mis en évidence une cuprémie et une cuprurie élevée, comme c'est le cas dans la maladie de Wilson. Néanmoins, la céruloplasmine était normale alors que dans la maladie de Wilson, elle est abaissée. En revanche, le dosage de la céruloplasmine a été réalisé au moment de l'existence d'un syndrome inflammatoire. La céruloplasmine augmentant en cas d'inflammation, son dosage aurait donc pu être faussement normal. De plus, la ponction biopsie hépatique a permis d'éliminer une maladie de Wilson, car il n'existait ni stéatose anormale ni cirrhose.

Sur le plan neurologique, nous avons conclu à une méningite médicamenteuse. La présence d'uniquement 22 éléments nucléés/mm³ dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas compatible avec un diagnostic de méningite virale ni bactérienne. La présence d'une hyperprotéinorachie était en relation avec la réaction méningée, mais pouvait également être en relation avec une polyradiculonévrite. La clinique n'était pas en faveur d'une polyradiculonévrite, mais une atteinte à minima ne peut être exclue car un électromyogramme n'a pas été réalisé.

Concernant l'anémie, nous considérons que dans le cas étudié, l'hémolyse est d'origine multifactorielle :

- immunologique à tests de Coombs direct et indirect négatifs, car induite par des immunoglobulines autres que IgG (par exemple IgM ou IgA) ou des fractions du complément autre que C3.
- immunologique à tests de Coombs direct et indirect négatifs, car l'anticorps a été éliminé pendant les phases de rinçage des tests.
- toxique par effet toxique direct du métabolite réactif ou toxicité directe du cuivre relâché suite à la nécrose hépatocytaire,
- mécanique compte tenu de la présence d'une hépatosplénomégalie.

Malheureusement, un test de Coombs direct ou indirect en présence du médicament incriminé n'ayant pas été réalisé, nous ne pouvons pas confirmer le mécanisme immunologique. Une enzymopathie érythrocytaire est peu probable car l'hémolyse n'était pas aiguë et il n'y a pas d'antécédent d'hémolyse ni d'anémie.

Dans la littérature, nous avons retrouvé de nombreuses publications concernant les effets toxiques des sels d'or. Une augmentation de la fréquence des réactions toxiques en général a été corrélée à la présence des antigènes DR3, B8 et DR1. Concernant l'antigène DR3, le risque relatif variait entre 3 et 23 selon les études. Une augmentation de la fréquence des protéinuries sous sels d'or a été corrélée à la présence des antigènes DR3 (RR variant entre 5,6 et 32 selon les études), B8 (RR estimé à 14,7) et A1. En cas d'association de ces 3 antigènes, le risque de développer une protéinurie serait 28,9 fois plus élevé que chez un patient non porteur de ces 3 antigènes. Les antigènes Bw35 et DR3 ont été plus fréquemment retrouvés en association aux effets toxiques cutanés.

Nous avons retrouvé une étude dans laquelle les auteurs ont fait une différence entre les sujets séropositifs au facteur rhumatoïde et les sujets séronégatifs. Il existait une corrélation entre certains antigènes du système HLA et les effets toxiques des sels d'or chez les sujets séropositifs. Il n'existait pas de corrélation chez les sujets séronégatifs. Nous avons constaté que les différentes études réalisées étaient majoritairement des études rétrospectives avec de petits groupes cas-témoin, le nombre de patients du groupe « cas » variait entre 41 et 160.

Les études rétrospectives de type cas-témoins sont toujours de faible niveau de preuve. Compte tenu de la grande diversité génotypique et phénotypique du système HLA, le petit nombre de patients de ces cohortes est insuffisant pour pouvoir réaliser des études représentatives. Ceci explique les grandes variations au niveau de l'incidence des effets toxiques sous sels d'or et les grandes variations au niveau des risques relatifs.

Ainsi, la présence ou l'absence de tel ou tel antigène ne permet pas de déterminer les patients à risque de développer des réactions toxiques. La détermination du phénotype HLA avant l'introduction d'une chrysothérapie ou de tout autre traitement, n'a, pour l'heure, aucun intérêt.

Les antigènes HLA retrouvés chez notre sujet ne sont pas considérés comme pouvant favoriser la survenue de réactions toxiques sous sels d'or, l'antigène DR7 pourrait même être un facteur protecteur.

Il est actuellement admis qu'il existe bien une augmentation de la présence de l'antigène DR4 dans la polyarthrite rhumatoïde, l'antigène DR4 est retrouvé chez 40-70% des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde et uniquement chez 12-28% des sujets sains, avec un risque relatif variant entre 3 et 6. Notre patient étant porteur de l'antigène DR4, il pourrait être prédisposé à une polyarthrite rhumatoïde ou à une autre pathologie auto-immune.

L'étiologie de ce rhumatisme inflammatoire s'inscrit dans le cadre d'une polyarthrite séronégative dont le cadre nosologique reste à préciser. Une polyarthrite rhumatoïde nous semble probable :

- 1- il existe une raideur matinale depuis au moins six semaines : elle est articulaire et périarticulaire et dure au moins une heure.
- 2- on note des arthrites dans au moins trois territoires articulaires depuis au moins six semaines.
- 3- le patient souffre d'arthrite des articulations des mains depuis au moins six semaines.
- 4- malgré un caractère migratoire et asymétrique, l'atteinte des mêmes groupes articulaires des deux cotés du corps est simultanée.
- 5- il existe des stigmates de dysimmunité, notamment une thyroïdite auto-immune.

En revanche, il n'y a ni nodules rhumatoïdes, ni facteur rhumatoïde sérique, ni stigmate radiologique de rhumatisme inflammatoire. L'hypothèse d'un autre rhumatisme inflammatoire ne peut être exclu chez ce jeune patient, notamment un rhumatisme psoriasique périphérique, voire une autre connectivite (syndrome de Sjögren). Quoiqu'il en soit, l'important syndrome inflammatoire initial, le jeune âge du patient, le nombre d'articulations douloureuses, la présence de l'antigène tissulaire DR4 et la non-réponse au traitement anti-inflammatoire (AINS et corticothérapie générale) ont conduit le rhumatologue à intégrer le tableau clinique dans le cadre d'une PR agressive débutante et à instaurer une chrysothérapie.

M. R. étant maçon, il est par ailleurs légitime admettre qu'il a été régulièrement en contact avec du ciment. L'exposition répétée aux poussières de ciment contenant du chrome a pu induire une sensibilisation au chrome avec formation d'anticorps anti-peptides alkylés. Nous émettons l'hypothèse que la réaction d'hypersensibilité induite par l'Allochrysine® a pu être potentialisée par une sensibilisation antérieure au chrome.

7 Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une polysynovite érosive auto-immune, fréquente, touchant 0.5% à 1% de la population générale avec une nette prédilection pour les femmes, qui sont 3 fois plus atteintes. C'est la forme la plus fréquente de rhumatisme inflammatoire chronique. Cette maladie a une incidence importante entre 35 et 55 ans et n'est pas héréditaire. L'étiologie de la PR est encore indéterminée mais on suspecte un agent (virus ?) déclenchant la maladie chez des personnes prédisposées qui développeraient une réponse immunitaire inadaptée responsable de la chronicité de la maladie. La prédisposition serait due à la présence de l'antigène HLA-DR4 que l'on retrouve chez plus de 70% des malades.

L'évolution de la PR par poussées successives aggrave le tableau du fait de l'aggravation progressive des dégâts articulaires. Ces dégâts conduisent à une déformation graduelle, ankylosante et destructrice des articulations touchées initialement ainsi qu'à une propagation aux autres articulations. Cette maladie évolue régulièrement au fil des années et peut conduire, soit à un handicap ou à une impotence sévère, soit à un état compatible avec une activité socio-professionnelle à peu près normale (30 à 40% des cas). La PR est d'abord un rhumatisme inflammatoire chronique susceptible d'évoluer vers des déformations et des destructions articulaires très invalidantes liées à la synovite rhumatoïde.

Un certain nombre de traitements est actuellement utilisés afin de soulager les patients atteints par cette affection. Il faut distinguer d'une part les traitements symptomatiques des traitements thérapeutiques, et d'autre part les traitements généraux des traitements locaux. Le traitement de la fonction articulaire est également essentiel. La combinaison de tous ces traitements est indispensable à l'amélioration du pronostic de la maladie. Toutes les PR évolutives se voient prescrire à un moment ou à un autre de leur évolution un traitement de fond. Le but est de ralentir l'évolution générale de la maladie et dans le meilleur des cas de permettre la rémission de la maladie.

A l'heure actuelle, méthotrexate et léflunomide représentent les traitements de première ligne, alors que la chrysothérapie, la salazopyrine, les antimalariques, voire la ciclosporine sont plus rarement proposées en première intention. Par leur efficacité, les biothérapies, et plus particulièrement les anti-TNF, se sont rapidement imposées en seconde intention, malgré leur coût, et le risque d'effets indésirables, notamment infectieux. En revanche, la chrysothérapie peut encore être proposée comme alternative, seule voire en association, en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements de fond ou d'antécédent cancéreux notamment.

Malgré la rareté de la chrysothérapie, il convient donc de rappeler l'importance d'une bonne surveillance initiale et d'un suivi adapté de la tolérance des sels d'or, compte tenu de la gravité potentielle de certains effets indésirables d'ordre immuno-allergiques, notamment hépatiques, dermatologiques, ou neurologiques comme le montre cette observation.

NB : Observation enregistrée dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance début décembre 2004

8 Références Bibliographiques

Aithal GP, Day CP.

The natural history of histologically proved drug induced liver disease.

Gut, 1999; 44: 731-5

Aithal GP, Rawlins MD, Day CP.

Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions.

J Hepatol 2000; 33: 949-52

Ameille Jacques

Fièvres d'inhalation ou la fièvre du lundi matin.

La revue du praticien, 1998, Tome 12; No.419: 9-11

Bardin T, Legrand L, Naveau B, Marcelli-Barge A, Debeyre N, Lathrop GM, Poirier JC, Schmid M, Ryckewaert A, and Dryll A.

HLA antigens and seronegative rheumatoid arthritis.

Annals of Rheumatic Diseases, 1985; 44: 50-53

Bardin T, Dryll A, Debeyre N, et coll.

HLA system and side effects of gold salts and D-penicillamine treatment of rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis, 1982; 41: 599-601

Barger BO, Acton RT, Koopman WJ, Alarcon GS.

DR antigens and gold toxicity in white rheumatoid arthritis patients.

Arthritis Rheum, 1984; 27: 601-5

Basset C, Vadrot J, Denis J, Poupon J, Zafrani ES.

Prolonged cholestasis and ductopenia following gold salt therapy.

Liver International, 2003; 23: 89-93

Ben-Ami H, Pollack S, Nagachandran P, Lashevsky I, Yarnitsky D, Edoute Y. Reversible pancreatitis, hepatitis, and peripheral polyneuropathy associated with parental gold therapy.

J Rheumatol, 1999; 26: 2049-50

Bénichou Christian

Guide pratique de Pharmacovigilance.

Pradel, 1992

Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouillères O, Levy VG, Bodin F, Cheymol G.

Hépatotoxicité des médicaments.

Mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables.

Gastroentérol Clin Biol, 1993; 17, H 86-H 115

Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O, Grangé JD, Serfaty L, Poupon R.

Hépatotoxicité des médicaments.

14ème mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables.

Gastroentérol Clin Biol, 2004; 28: 720-759

Bonnetblanc JM.

Réactions cutanées aux sels d'or.

La Presse Médicale, 26 oct 1996; 25: 1555-8

Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons.

Sous la direction de Curtis D. Klaassen, Louis J. Casarett, John Doull.-6th ed.

New York: McGraw-Hill, 2001

Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME.

Injectable gold for rheumatoid arthritis (Cochrane Review).

The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Danan G.

Définition et critères d'imputation des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses.

Conclusions d'une réunion internationale de consensus.

Gastroentérol Clin Biol, 1993; 17: H18-H21

Danan G., Bénichou C., Flahault A.

Score d'imputation d'une atteinte hépatique aiguë à un médicament. Présentation d'une fiche d'évaluation.

Gastroentérol Clin Biol, 1993 ; 17 : H22-H24

Davis P, Ezegka A, Munro J, Hobbs JR, Hughes GRV.

Immunological studies on the mechanism of gold hypersensitivity reactions.

BMJ, 1973; 3: 676-8

Davis P, Hugues GRV.

Significance of eosinophilia during gold therapy.

Arthr and Rheum, 1974; 17: 964-968

Denman EJ, Denman AM.

The lymphocyte transformation test and gold hypersensitivity.

Ann Rheum Dis, 1968; 27: 582-9

Descotes Jacques

Introduction à l'immunotoxicologie.

Lyon: Ed. A. Lacassagne, 1992

Detkova Z, Larrey D.

Actualités sur les hépatites médicamenteuses.

Concours Médical, 2002; 124: 237-242

Didierjean Annie

La chrysothérapie. Ses avantages-Ses inconvénients.-105p.

Th. : Med.: Nancy I : 1972

Druet P.

Metal-induced autoimmunity.

Human and Experimental Toxicology, 1995, Vol.14, No.1, 120-121

Dureux Monique

Les hépatopathies médicamenteuses en médecine interne. Bilan de six années de pharmacovigilance.-113p.

Th.: Med.: Nancy I : 1990

Ellenhorn's medical toxicology : diagnosis and treatment of human poisoning.

Par Matthew J. Ellenhorn.-2nd ed.

Baltimore : Williams & Wilkins, 1997

Ernestam S, Lampa J, Rogberg S, Rönnelid J, Klareskog L, and Hafström I.

Evidence of immunostimulatory effects of intramuscular gold in patients with rheumatoid arthritis: correlation with skin reactions.

J Rheumatol, 2003; 30: 1748-55

Favreau M, Tannenbaum H, Lough J.

Hepatic toxicity associated with gold therapy.

Ann Int Med, 1977; 87: 717-719

Forestier J

Le traitement des rhumatismes chroniques.

Paris : J-B Baillière et fils, 1934

Forestier J, Certonciny A, Forestier F.

Action de la chrysothérapie à long terme sur l'évolution de la polyarthrite chronique évolutive. Etude de 435 observations.

Rhumatologie, 1961; 13: 69

Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB.

Handbook on the toxicology of metals.

Edited by Lars Friberg, Gunnar F. Nordberg, and Velimir B. Vouk

Amsterdam ; New York : Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979

Freyberg RH, Ziff M, Baum J.

Gold therapy for rheumatoid arthritis.

In: Arthritis and Allied Conditions.-8th.

Editors: JL Hollander, DJ Mc Carthy.

Philadelphia: Lea et Fibiger, 1972, 455-482

Gottlieb NL.

Gold compounds in the rheumatic diseases.

In: Textbook of Rheumatology,

Editors:MN Kelley, E Harris, S Ruddy, CB Sledge.

Philadelphia: Saunders Co, 1980, 796-814

Gran JT, Husby G, Thorsby E.

HLA DR antigens and gold toxicity.

Ann Rheum Dis, 1983; 42: 63-6

Hakala M, Van Assendelft AHW, Ilonen J, Jalava S and Tiilikainen A.

Association of different HLA antigens with various toxic effects of gold salts in rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis, 1986; 45: 177-182

Hanissian AS, Rothschild BM, Kaplan S.

Gold: Hepatotoxic and cholestatic reactions.

Clinical rheumatology, 1985; 4(2): 183-8

Horsmans Y.

Hépatites aiguës d'origine médicamenteuse.

Gastroentérol Clin Biol, 1993 ; 17 : H25-H30

Insel P.

Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout.

In: Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics.-9th ed. Editors-in-chief: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird.

McGraw-Hill, 1996

Kelley's Textbook of Rheumatology, Vol.1.- 6th edition.

Editors: Ruddy S, Harris ED., Sledge CB., 2001

Kondo Oestreicher M, Desmeules J, Gross B, Dayer P.

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuses.

Méd et Hyg, 1996; 54: 837-40

Larrey D.

Hépatites médicamenteuses: aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et physiopathologiques en 1995.

Rev Méd Interne, 1995; 16: 752-8

Larrey D, Pageaux GP.

Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity.

J Hepatol, 1997; 26(2): 12-21

Lee WM.

Drug-induced hepatotoxicity.

N Engl J Med, 2003; 349: 474-85

Lizeaux-Parneix V, Bedane C, Lavignac C, Bernard P, Bonnetblanc JM.

Cutaneous reactions to gold salts.

Ann Dermatol Venereol, 1994; 121(11): 793-7

Lu Franck

Toxicologie.

Masson, 1992

Munro R., Hampson R., McEntegart A., Thomson A., Madhok R., Capell H.

Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study.

Ann Rheum Dis, 1998; 57: 88-93

Niezborala M.

Toxicité des métaux précieux: Or, argent, platine, palladium.

Encycl. Med. Chir., Toxicologie-pathologie professionnelle, 1996; No.112: 6p.

Nisar M and Winfield J.

Gold induced colitis and hepatic toxicity in a patient with rheumatoid arthritis.

J Rheumatol, 1994; 21: 938-9

Nuesslein HG, Jahn H, Lösch G, Guggenmoos-Holzmann I, Leibold W, Kalden JR.

Association of HLA-Bw35 with mucocutaneous lesions in rheumatoid arthritis patients undergoing sodium aurothiomalate therapy.

Arthritis Rheum, 1984; 27: 833-6

Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR.

Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations and toxic reactions to drugs.

BMJ, 1978; 2: 1326-1328

Pessayre D.

Physiopathologie des hépatopathies médicamenteuses.

Gastroentérol Clin Biol, 1993; 17: H3-H17

Pessayre D.

Mécanisme des hépatites médicamenteuses. Une conséquence de la superposition de deux systèmes xénophobes.

Gastroenterol Clin Biol, 1995; 19: B47-B56

Pessayre D., Bismuth M., Biour M., Larrey D.

Maladies du foie induites par les médicaments.

In : Hépatologie Clinique.- 2^{ème} éd.

Ed par Benhamou JP., Bircher J., McIntyre N., Rizzetto M., Rodés J..

Flammarion Médecine-Sciences, 2002

Prichanond S, Skosey JL.

Gold and liver biopsy.

Ann Intern Med, 1978; 88: 579

Räsänen, Kaipainen-Seppänen, Myllykangas-Luosujärvi, Käsnänen, Pollari, Saloranta, Horsmanheimo.

Hypersensitivity to gold in gold sodium thiomalate-induced dermatosis.

British Journal of Dermatology, 1999; 141(4): 683-88

Rheumatology and Immunology Therapy, A to Z Essentials.

Editors : Larry W. Moreland.

Springer, 2004

Schenker S, Olson KN, Dunn D, Breen MB, Combes B.

Intrahepatic cholestasis due to therapy of rheumatoid arthritis.

Gastroenterology, 1973; 64: 622-629

Schorderet Michel et coll.

Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.-3^e éd.

Frisson-Roche, 1998

Schuppe HC, Ronnau AC, von Schmiedeberg S, Ruzicka T, Gleichmann E, Griem P.

Immunomodulation by heavy metal compounds.

Clin Dermatol, 1998 ; 16(1) : 149-157

Signalet J.

Le Groupage HLA en rhumatologie.

Masson, 1986

Serre H, Sany J et Rosenberg F.

Les effets secondaires de la chrysothérapie.

Ann. Méd. interne, Août-Septembre 1976; 127; n° 8-9: 552-559

Shah P, Griffith SM, Shadforth MF, Fisher J, Dawes PT, Poulton KV, Thomson W, Ollier W, Matthey DL.

Can gold therapy be used more safely in rheumatoid arthritis? Adverse drug reactions are more likely in patients with nodular disease, independent of HLA-DR3 status.

J Rheumatol, 2004; 31: 1903-5

Silverberg DS, Kidd EG, Shnitko TK, Ulan RA.

Gold nephropathy. A clinical and pathological study.

Arthr and Rheum, 1970; 13: 812

Stastny P.

Association of the B-cell alloantigen DRW4 with rheumatoid arthritis.

N Engl J Med, 1978; 298: 869-871

Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B.

Auranofin vs placebo in rheumatoid arthritis (Cochrane review).

The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Testud F.

La fièvre des métaux.

Concours medical, 1995, Vol.117; 39: 3195-3197

Thomas P.

Etude immuno-génétique des effets secondaires des sels d'or et de la D-penicillamine au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.

Th: Méd. : Nancy 1 : 1984



Tonolli-Serabian I., Poet JL., Roux H.

Médicaments à action antiinflammatoire lente.

In: Thérapeutique rhumatologique, éd par Bardin T., Kuntz D.

Médecine-Sciences Flammarion, 1995

Walzer R Q, Feinstein R, Shapire L, Einbinder J.

Severe hypersensitivity reaction to gold.

Arch Derm, Aug 1972; 106: 231-4

Weltzien HU, Moulon C, Martin S, Padovan E, Hartmann U, Kohler J.

T cell immune responses to haptens. Structural models for allergic and autoimmune reactions.

Toxicology, 1996; 107(2): 141-151

Wooley PH, Griffin J, Panayi GS, Batchelor JR, Welsh KI, and Gibson TJ.

HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis.

New Engl J Med, 1980; 303: 300-30

9 Annexes

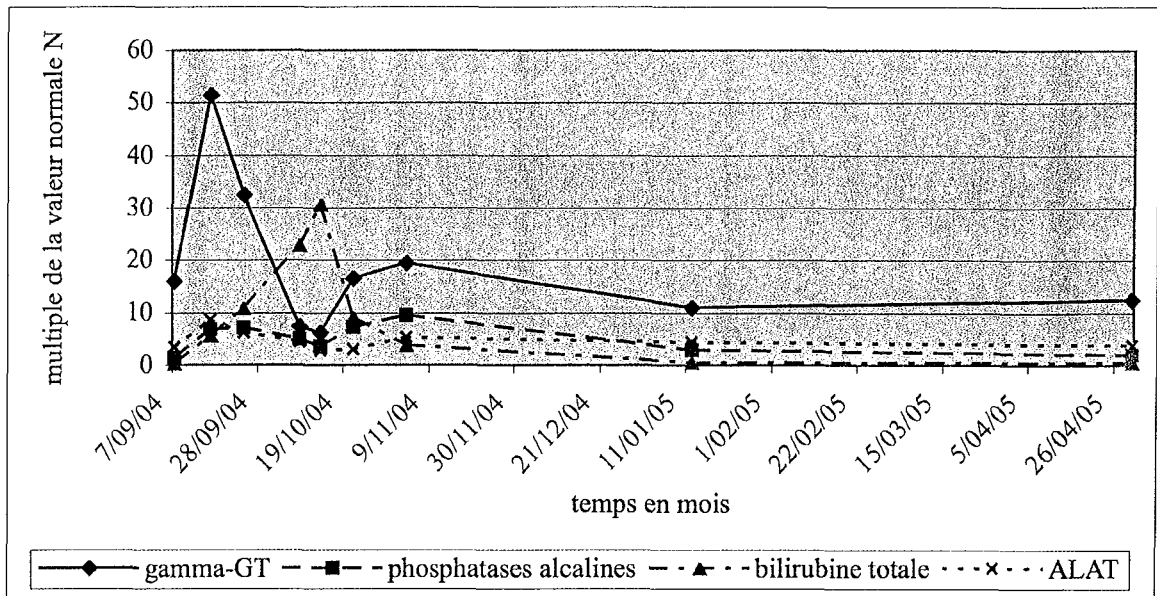


Figure 1 : Evolution du bilan hépatique au décours de l'épisode d'hépatite aigue

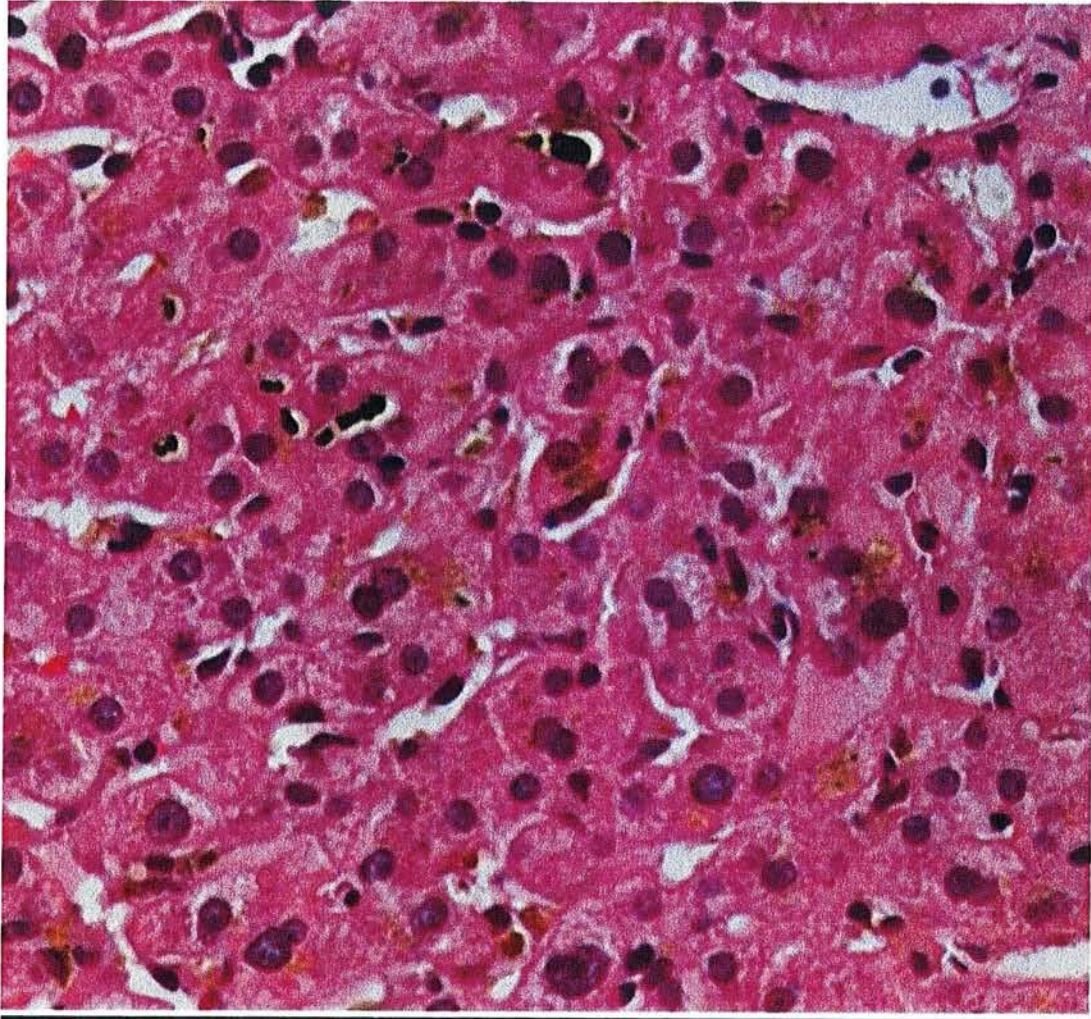


Figure II : Hépatite aigue cholestatique.

Ponction biopsie hépatique réalisée le 13 octobre 2004.

Cette photographie offre à l'observation une petite plage de parenchyme lobulaire constituée de travées hépatocytaires épaissies d'une cellule parenchymateuse. Quelques cellules sont vacuolisées. Les bouchons biliaires sont nombreux, la cholestase intralobulaire intra- et extrahépatocytaire est importante. Le réseau Kupfferien est discrètement hyperplasique.

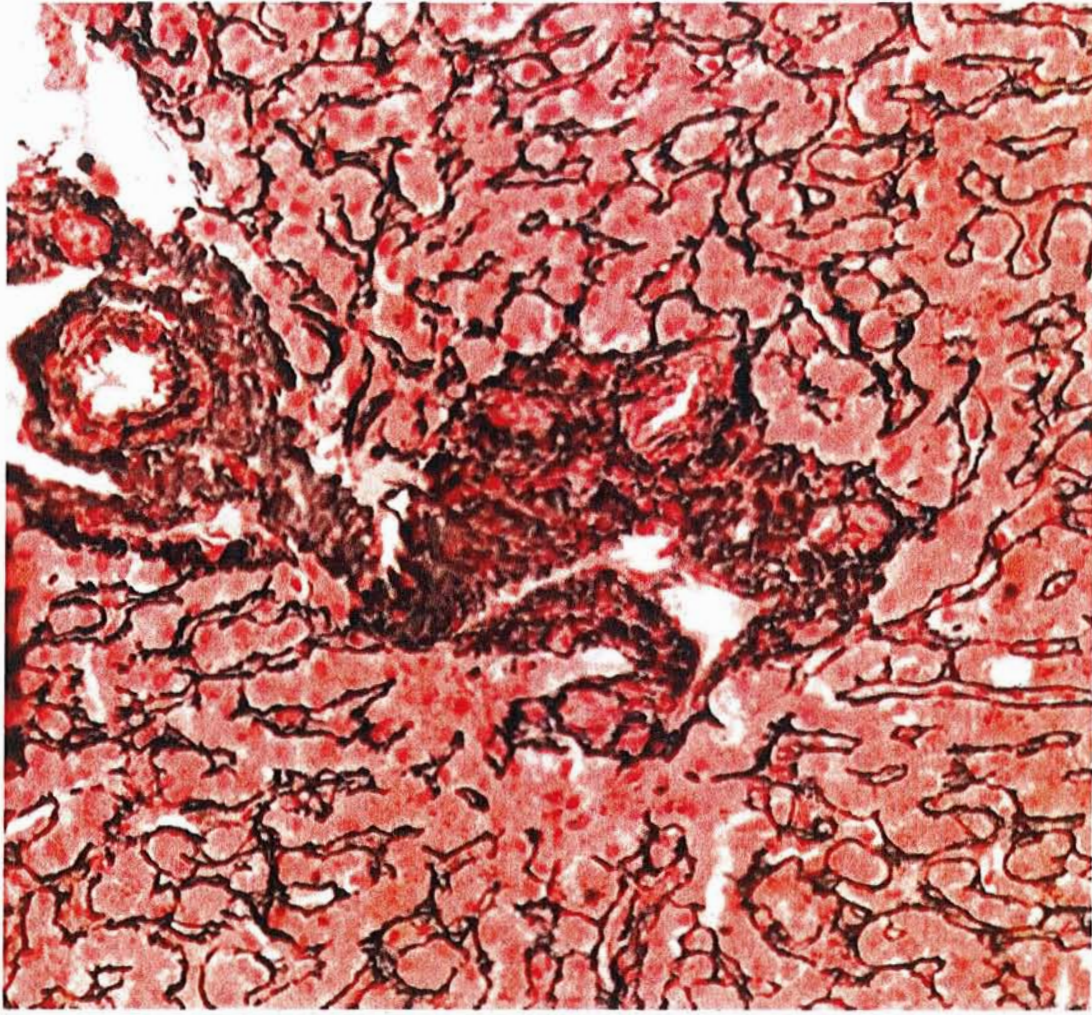


Figure III: Hépatite aigue cholestatique.

Ponction biopsie hépatique du 13 octobre 2004 avec coloration de Gordon.

La photographie correspond à une mise en évidence de la trame réticulinique. Sur cette dernière, l'architecture lobulaire est respectée d'une part, et il n'existe pas de fibrose porto-biliaire d'autre part.

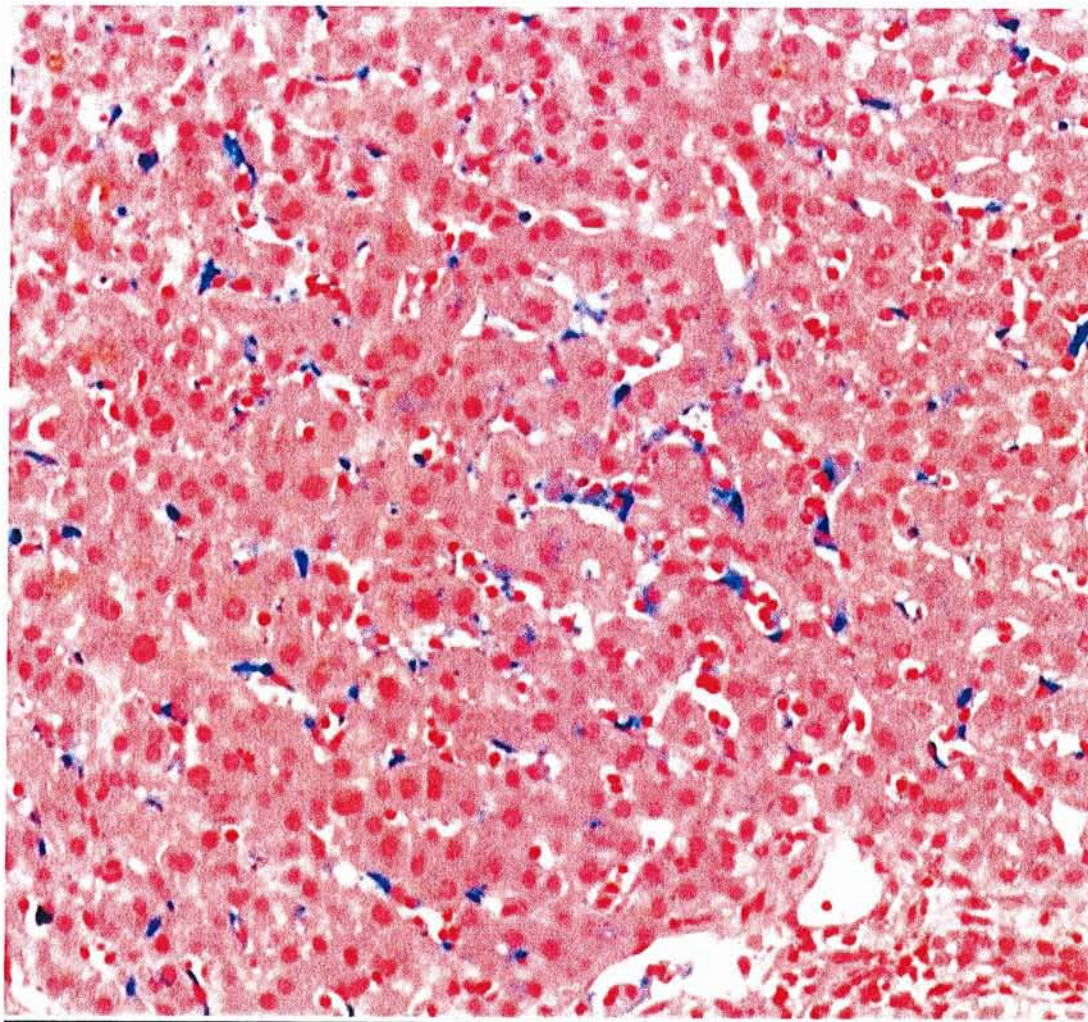


Figure IV: Hépatite aigue cholestatique.

Ponction biopsie hépatique du 13 octobre 2004 avec coloration de Perls.

La photographie correspond à une coloration de Perls qui met en évidence une surcharge ferrique modérée sous forme d'hémosidérine. L'hémosidérine, colorée en bleu, est présente essentiellement au niveau des cellules de Küpffer. Quelques granules pigmentaires sont également notés au niveau des hépatocytes.

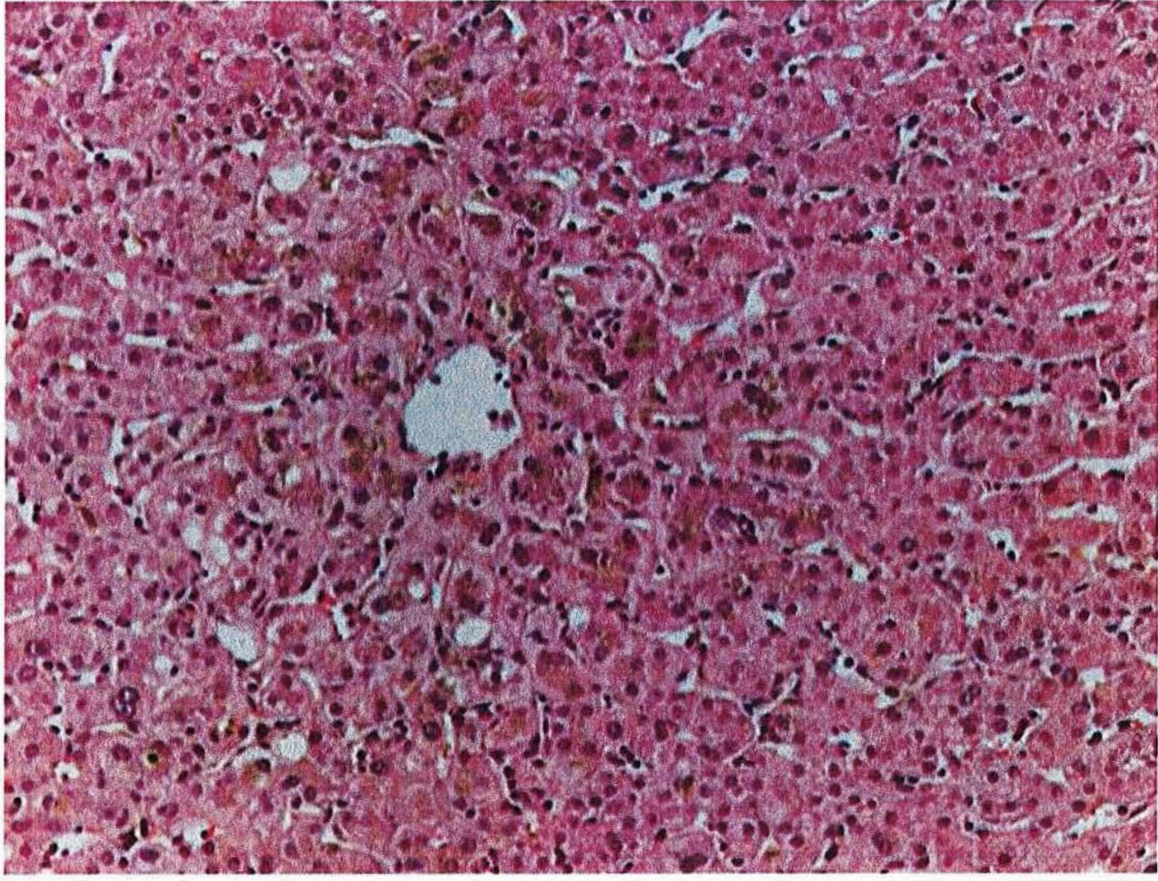


Figure V : Hépatite aigue cholestatique.

Ponction biopsie hépatique du 13 octobre 2004 avec coloration HES

(Hematoxyline Eosine Safran).

La photographie est centrée sur une veine centrolobulaire, offrant à l'observation une cholestase, une ballonnisation hépatocytaire focale et une stéatose physiologique inférieure à 5% de type macrovésiculaire, sans topographie particulière.

VU

NANCY, le **10 août 2005**

Le Président de Thèse

Professeur **P. GILLET**

NANCY, le **30 août 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **1^{er} septembre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Nous rapportons un cas d'hépatite cholestatique sévère avec cholestase prolongée, survenue dans les suites de 2 injections de sels d'or. L'imputabilité des sels d'or dans la genèse de cette atteinte hépatique est discutée.

Dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité aux sels d'or, notre patient a également présenté de nombreux autres effets indésirables : anémie hémolytique, protéinurie, méningite lymphocytaire, pancréatite, stomatite, colite, exanthème...

Nous étudions les mécanismes des hépatites médicamenteuses et plus spécifiquement les réactions immuno-allergiques induites par les sels d'or.

Nous effectuons une revue de la littérature concernant la relation entre le système HLA et les effets secondaires des sels d'or.

TITRE EN ANGLAIS

Gold-induced hepatitis and prolonged cholestasis.

Association of different HLA antigens with various toxic effects of gold salts.

ABSTRACT

We report the case of an important cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis following two injections of gold salts. We discuss the links between this hepatitis and gold salts.

In the context of a hypersensitivity reaction to gold salts, our patient developed other toxic reactions : hemolytic anemia, proteinuria, aseptic meningitis, pancreatitis, stomatitis, colitis, exanthema...

We studied the mechanism of drug-induced hepatitis and more specifically gold-induced immuno-allergic reactions.

We made a brief review of the literature concerning the relation between various HLA antigens and gold-induced toxicity.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE-ANNÉE 2005

MOTS CLÉS :

Hépatotoxicité. Hépatite cholestatique.

Sels d'or. Antigène HLA.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex