

Ministère de l'Éducation Nationale

Université de Bamako

Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

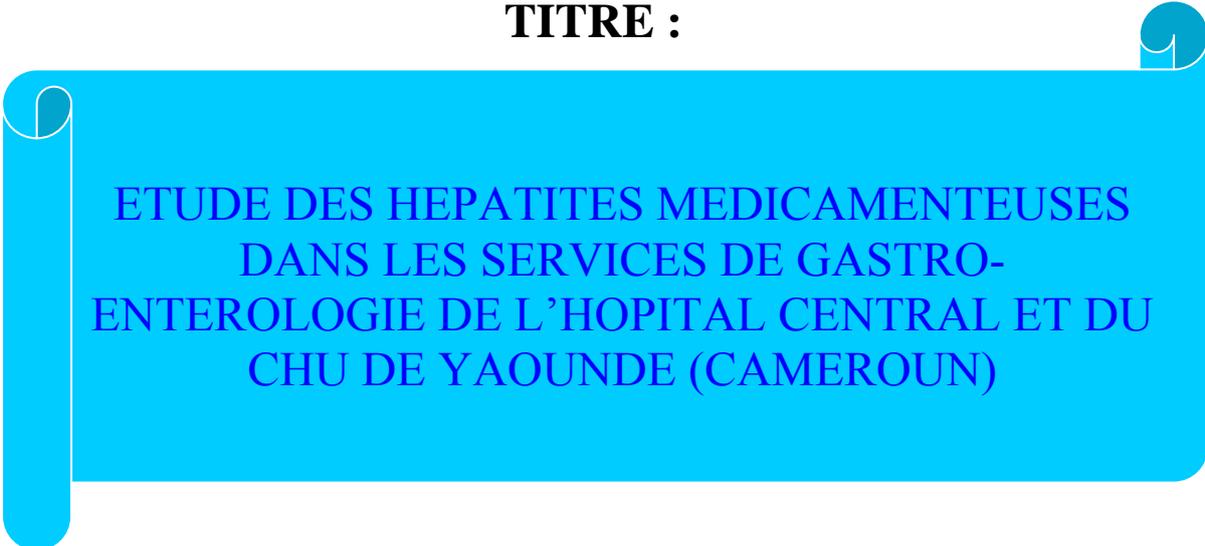
Année Universitaire 2006/2007

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi

Thèse N°/2007

TITRE :



ETUDE DES HEPATITES MEDICAMENTEUSES
DANS LES SERVICES DE GASTRO-
ENTEROLOGIE DE L'HOPITAL CENTRAL ET DU
CHU DE YAOUNDE (CAMEROUN)

Thèse présentée et soutenue publiquement le 02/04/2007
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par Monsieur :

EBELLE LOTTIN Marc fredy

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

JURY :

Président :

Pr. Elimane MARIKO

Directeur de thèse :

Pr. Amadou DIALLO

Co-directeurs

Pr. Biwole SIDA

Pr. Maurice NKAM

Membres

Dr. Saïbou MAIGA

ABREVIATIONS

<: Inférieur

>: Supérieur

Al: Collaborateur

AINS: anti-inflammatoire non stéroïdiens

ALAT: alanine aminotransférase

ASAT: aspartate aminotransférase

CHU: Centre hospitalier et Universitaire

HCY: hôpital Central de Yaoundé

PEC : prise en charge

RAS : rien à signaler = indéterminé

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
OBJECTIFS	6
1- OBJECTIF GENERAL :	7
2- OBJECTIFS SPECIFIQUES :	7
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	8
1- DEFINITION	8
2- EPIDEMIOLOGIE	9
3- RAPPELS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS	9
4- METABOLISME HEPATIQUES DES MEDICAMENTS	16
4-1 Biotransformation Hépatique	16
4-2 Conséquences hépatiques	17
5- TABLEAUX CLINIQUE ET BIOLOGIQUES.....	17
5-1. Atteintes hépatiques aiguës [6]	17
5-2. Atteintes hépatites chroniques	18
6- MEDICAMENTS RESPONSABLES.....	18
7- DIAGNOSTIC.....	20
8- TRAITEMENT	22
9-AUTOMEDICATION ET HEPATITE MEDICAMENTEUSE	22
METHODOLOGIE	24
1-CADRE D'ETUDE	25
2- MATERIEL D'ETUDE	26
3-METHODE D'ETUDE.....	26
3-1-Echantillonnage	26
3-2-Analyse des données	27
RESUTATS	28
DISCUSSION	40
CONCLUSION	44

RECOMMANDATIONS	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
ANNEXES	52
FICHE D'ENQUETE.....	53
FICHE SIGNALITIQUE	55

INTRODUCTION

INTRODUCTION

D'après le dictionnaire FLAMMARION (2001) : « le mot hépatite est un terme générique recouvrant les atteintes inflammatoires dirigées contre les hépatocytes ; de ce fait un certain nombre de ces cellules sont détruites. Ces atteintes sont d'origine infectueuse, allergique, ou toxique.

selon la chronologie on distingue les hépatites aiguës et les hépatites chroniques. Par définition l'hépatite médicamenteuse est une dénomination applicable à toutes les lésions hépatiques, secondaires à l'utilisation de médicaments, lésions pouvant être cytolytique, cholestasique, ou cytocholestasique. »[1]

Du fait du rôle que joue le foie dans la métabolisation des médicaments, il est une cible privilégiée des accidents iatrogènes. Selon Biour (2000) et *al.*, plus de 1000 médicaments sont actuellement reconnus comme potentiellement hépatotoxiques. D'après le même auteur 1% de la population recevant ces médicaments est sujette à l'hépatite médicamenteuse, première cause de mortalité d'origine iatrogène[2].

D'autre part, une enquête réalisée par Louis et *al.*(1991) montre que dans le Bassin de la Sanaga(Cameroun), 50% de la population pratique l'automédication sans aucun avis médical [3] ; pratique qui les expose aux risques hépatotoxiques des médicaments.

Nous proposons dans ce contexte de connaître la fréquence des hépatites médicamenteuses et l'influence de l'automédication dans leur survenue au Cameroun.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Les objectifs assignés à cette étude sont :

1- **Objectif général** :

Le but de ce travail est de déterminer l'importance des hépatites médicamenteuses en terme de fréquence et l'influence de l'automédication dans leur survenue. Pour atteindre notre but, les objectifs spécifiques suivants sont fixés.

2- **Objectifs Spécifiques** :

- Mesurer la fréquence des hépatites médicamenteuses chez les patients des services de gastro-entérologie de l'Hôpital Central de Yaoundé et du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé.
- Déterminer les principales substances impliquées
- Etablir la relation entre l'automédication et la survenue des hépatites médicamenteuses.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Revue bibliographique

1- Définition

L'hépatite est un terme générique recouvrant toutes les atteintes inflammatoires aiguës ou chroniques dirigées contre les cellules du foie. Ces atteintes sont d'origine

infectieuse, allergique ou toxique. L'hépatite médicamenteuse correspond aux lésions hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou cytocholestatiques secondaires à l'utilisation de médicaments .

2- Epidémiologie

Les atteintes hépatiques médicamenteuses constituent un problème en perpétuelle évolution. Elles sont à l'origine d'une morbidité importante, surtout chez le sujet âgé. Elles représentent 5% des cas d'hépatites aiguës dans le monde. Par ailleurs 20% des hépatites fulminantes en France son d'origine médicamenteuse [4]. Nous savons aussi que 1% de la population recevant des médicaments hépatotoxiques est sujette aux hépatites médicamenteuses.

Hépatites médicamenteuses et âge : La population adulte est la plus concernée. À l'âge de 40 ans, une hépatopathie aiguë est souvent d'origine médicamenteuse. A cet âge de la vie en effet, les hépatites virales sont rares et l'utilisation de médicaments est fréquente. [5].

Hépatites médicamenteuses et sexe : La population des femmes est la plus affectée [5].

3- Rappels anatomiques et fonctionnels

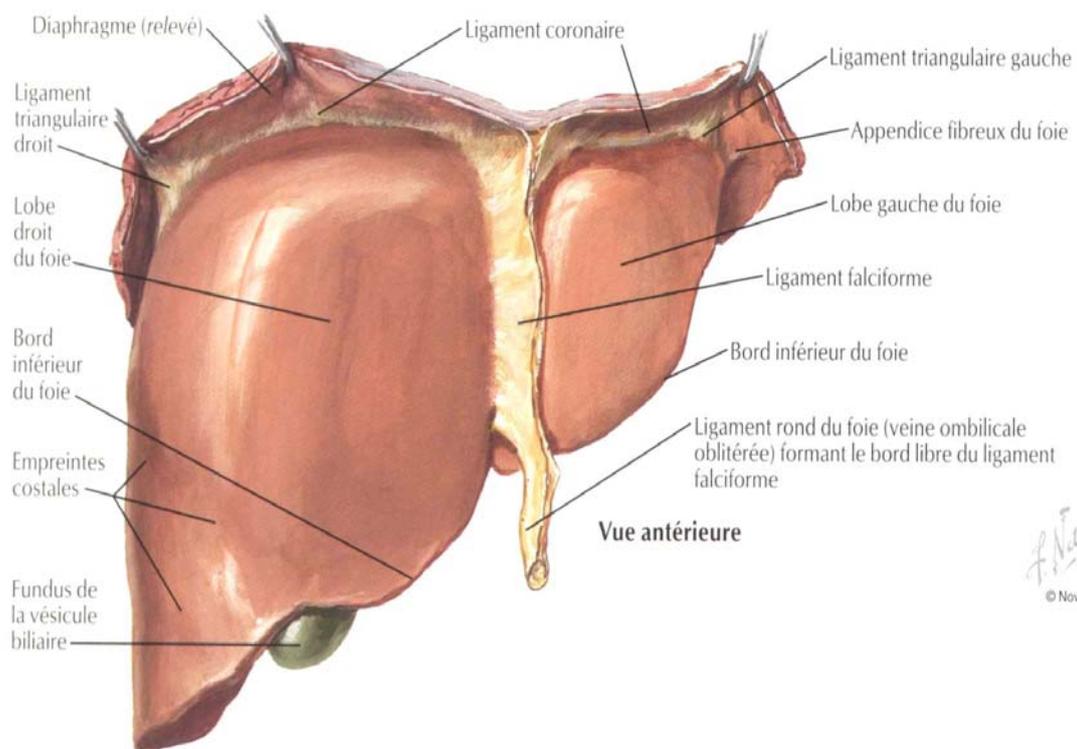
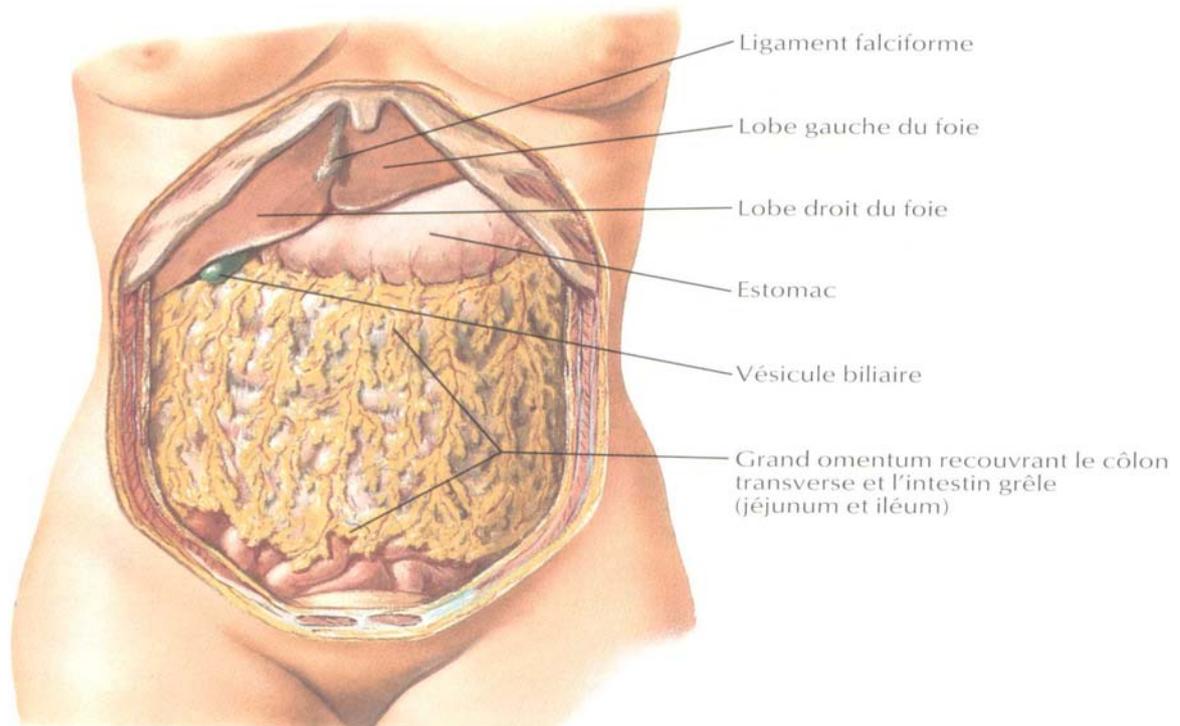


Figure 1- Le foie : position anatomique et vue antérieur [6]

Le quadrant supérieur droit de l'abdomen est occupé essentiellement par le foie et son arbre biliaire, avec la vésicule biliaire. Le foie est une volumineuse glande annexée au

tube digestif, de forme ovoïde à grosse extrémité droite coupé obliquement. Le foie adulte normal pèse 1.400 à 1.600 grammes, soit 2.5% du poids du corps.

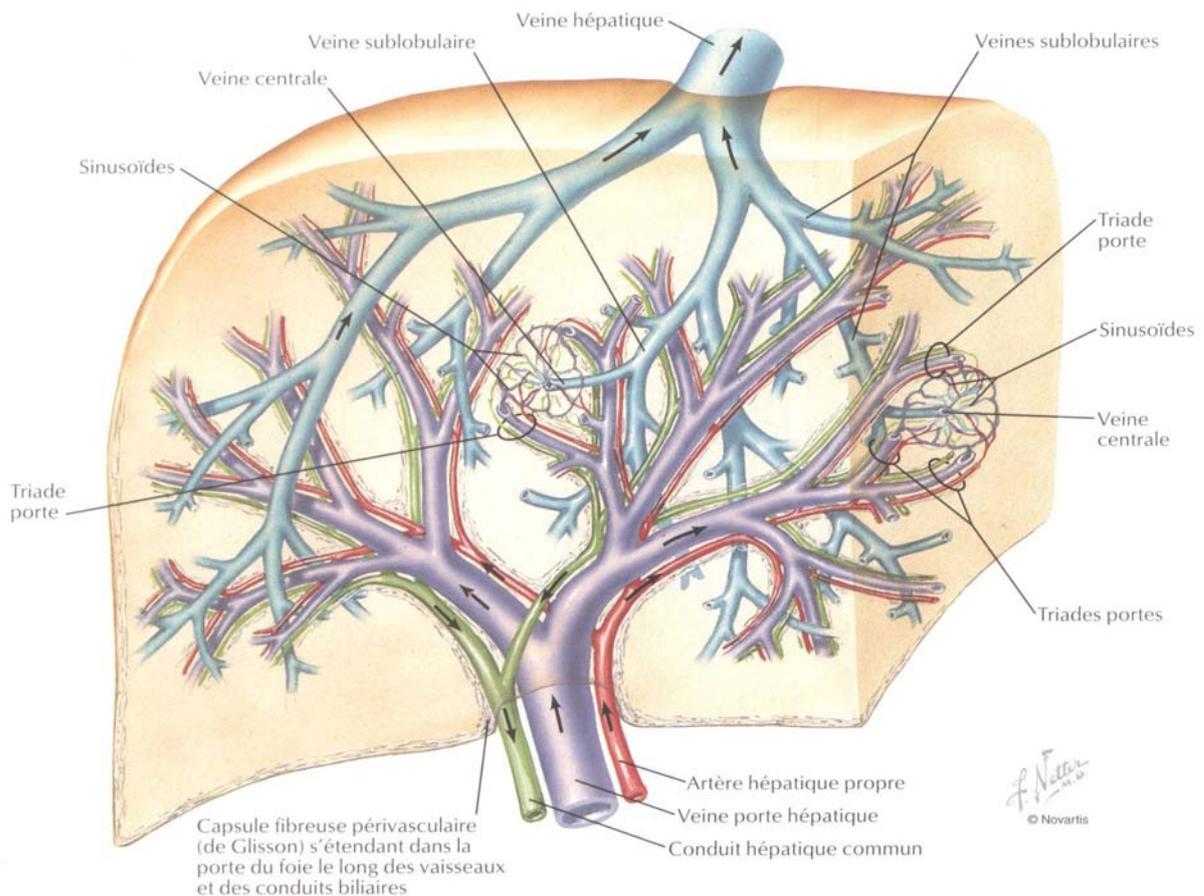
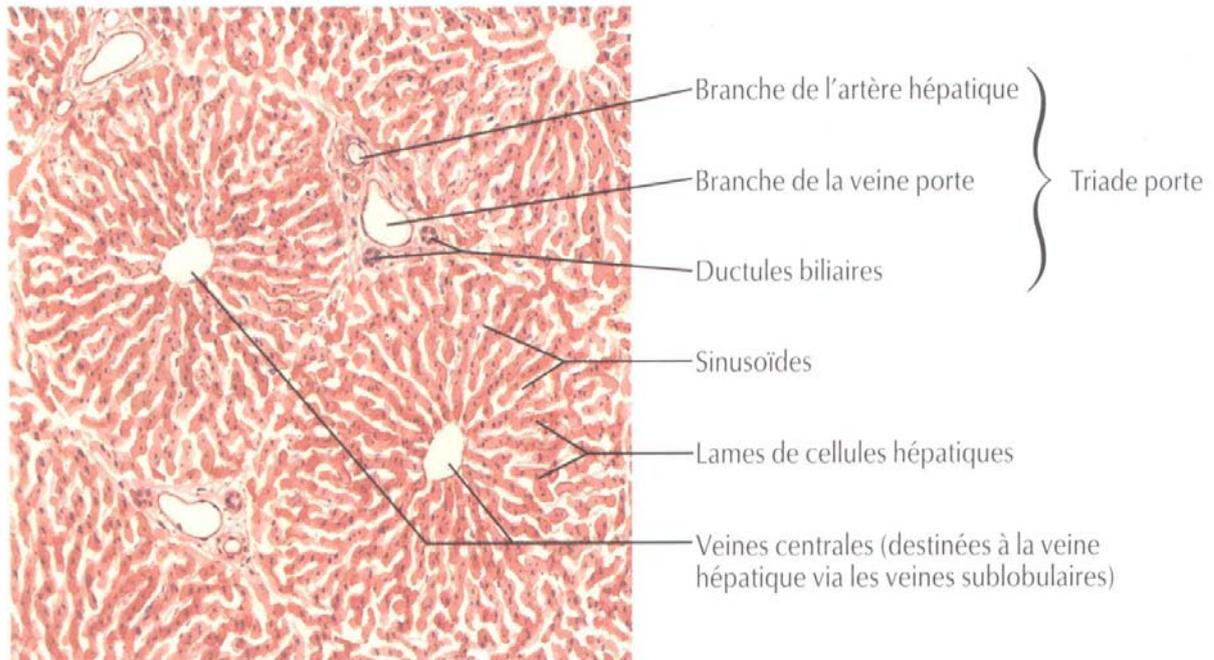


Figure II-Vascularisation du foie [6]

L'apport sanguin arrive par la veine porte et l'artère hépatique, qui abordent le foie au niveau du hile où se trouve également le canal hépatique commun (canal biliaire). Les branches initiales de l'artère, de la veine porte et le canal biliaire siègent juste en dehors du foie et leurs ramifications respectives intrahépatiques, grossièrement parallèles, forment les espaces portes. La surface du parenchyme hépatique est alimentée par les très nombreuses ramifications terminales du système porte et artériel qui pénètrent le parenchyme. Le sang est ensuite drainé par les branches des veines sus-hépatiques dans la veine cave inférieure, étroitement accolée au foie.



Structure lobulaire normale du foie

Figure III- Structure lobulaire normale du foie [6]

Le foie est classiquement divisé en lobule hexagonaux (unité élémentaire du foie) de 1 à 2 mm de diamètre, orienté autour des branches terminales de la veine sus-hépatique (veinule hépatique terminale).

Le parenchyme hépatique est organisé en feuillettes d'hépatocytes, apparaissant sur les coupes microscopiques comme des travées cellulaires. Les hépatocytes jouxtant l'espace porte constituent la lame bordante, formant une bordure discontinue autour du mésenchyme portal. Les travées hépatocytaires sont orientées de façon radiaire autour de la veine sus-hépatique. La taille des hépatocytes est relativement uniforme, mais leurs noyaux varient en taille, nombre et ploïdie, notamment en fonction de l'âge.

Les sinusoides sont situés entre les travées d'hépatocyte. Le sang artériel et veineux portal circule dans les sinusoides et arrive dans la veine sus-hépatique à travers d'innombrables orifices de la paroi veineuse. Ainsi les hépatocytes sont baignés sur deux faces par le mélange de sang veineux portal et artériel, représentant 25% du débit cardiaque, plaçant ainsi les hépatocytes parmi les cellules les plus richement vascularisées de l'organisme. Les sinusoides sont bordés par des cellules endothéliales, limitant l'espace de Disse, extrasinusoïdal, dans lequel pénètrent les nombreuses microvillosités des hépatocytes. Les cellules de Kupffer, appartenant au système des phagocytes mononucléés sont ancrées à

la face luminale des cellules endothéliales et interviennent dans le système de défense face aux substances étrangères. Les cellules étoilées du foie (cellules de Ito) contenant des lipides, sont situées dans l'espace de Disse. Ces cellules étoilées jouent un grand rôle dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A et se transforment en myofibroblastes sécrétant différent type de collagène lors des processus inflammatoire et fibrosant du foie. Les canicules biliaires siègent entre deux hépatocytes contigus. Ce sont des espaces de 1 à 2µm de diamètre, formés par les replis de la membrane plasmique des hépatocytes adjacents et séparés de l'espace vasculaire par des jonctions serrées. Des microfilaments intracellulaires d'actine et de myosine entourant les canicules aident à la propagation de la bile secrétée. Ces canicules partent des régions centrolobulaires et se joignent progressivement pour se drainer dans *les canaux de Hering* qui représentent les ramifications parenchymateuses distales du système biliaire. A partir de là, la bile est véhiculée dans les canaux biliaires interlobulaires situés au sein des espaces portes. La bile, sécrétée par la vésicule biliaire, représente la voie principale d'élimination de la bilirubine, de l'excès de cholestérol et des xénobiotiques insuffisamment solubles dans l'eau pour être excrétés dans les urines.

Les lobules métaboliques (*acini*) comportent à leur base, les ramifications terminales de l'artère hépatique et de la veine porte provenant des espaces portes, et à leur sommet les veinules sus-hépatiques. Le parenchyme de chaque acinus hépatique est subdivisé en trois zones : la zone la plus proche de l'apport vasculaire, la zone intermédiaire, et la zone près de la veine sus-hépatique. Cette zonation a des conséquences métaboliques très importantes ; ainsi, il existe un gradient lobulaire fonctionnel pour de nombreuses enzymes hépatiques. C'est cet équipement enzymatique au rang duquel nous pouvons citer les enzymes tels le cytochrome P-450, les époxydes hydrolases, le glutathion, qui permet au foie d'accomplir toutes ses fonctions physiologiques. De plus, beaucoup de lésions hépatiques ont une distribution zonale.

Placé à l'intersection du tube digestif et des autres organes, le foie joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie métabolique générale. Les principales fonctions physiologiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

<p>Fonction de sécrétion</p>	<p>-Sécrétion de la bile qui intervient dans la digestion des aliments gras et qui sert de véhicule pour l'excrétion de plusieurs métabolites.</p>
<p>Métabolisme des glucides Particulièrement important pour le maintien de la glycémie</p>	<p>-Conversion du galactose et du fructose en glucose -Mise en réserve du glucose :stockage du glucose sous forme de glycogène lorsque la glycémie est élevée ; sous l'influence des hormones, glycogénolyse et libération du glucose dans le sang. -Néoglucogenèse : conversion des acides aminés et du glycérol en glucose lorsque les réserves de glycogène sont épuisés et que la glycémie diminue. -Conversion du glucose en lipide avant le stockage dans le tissu adipeux .</p>
<p>Métabolisme des lipides Le foie est le principal organe du métabolisme des lipides bien que la plupart des cellules puissent métaboliser ceux-ci dans une certaine mesure</p>	<p>-Siège principal de la β-oxydation (dégradation des acides gras en acetyl CoA). -Conversion de l'excédent d'acetyl CoA en corps cétoniques avant la libération à destination des cellules des tissus. -Stockage des lipides. -Formation des lipoprotéines devant servir au transport des acides gras, des lipides et du cholestérol en direction des tissus et en provenance de ceux-ci. -Synthèse du cholestérol à partir de l'acetyl CoA ; transformation du cholestérol en sels biliaires qui sont sécrétés dans la bile</p>
<p>Métabolisme des protéines L'organisme pourrait ce passer des autres fonctions du foie et survivre.Cependant sans le</p>	<p>- Désamination des acides aminés (rendant possible leur conversion en glucose ou leur utilisation dans la synthèse de l'ATP) -Formation de l'urée avant son élimination de l'organisme ; si cette fonction ne peut être accomplie (cirrhose ou hépatite), il y a accumulation d'ammoniac dans le sang.</p>

<p>métabolisme des proteines par le foie,de grave problèmes s'ensuivraient :par exemple de nombreux proteines de coagulation indispensables ne seraient pas produites et l'ammoniac ne serait pas éliminé</p>	<p>-Formation de la plupart des proteines plasmatiques (à l'exception des gammaglobulines et de certaines hormones et enzymes). En cas d'épuisement des proteines plasmatiques :mitose rapide des hépatocytes et augmentation du volume du foie, couplée à un accroissement de la synthèse des proteines plasmatiques jusqu'à ce que la concentration plasmatique redevienne normale</p> <p>- Transamination :interconversion des acides aminés non essentiels</p>
<p>Stockage des vitamines et des minéraux</p>	<p>-Stockage de la vitamine A (reserve de 1 ou 2 ans)</p> <p>-Stockage de quantités appréciables des vitamines D et B12</p> <p>-Stockage du fer ; la majeure partie du fer, à partir de celui qui est lié à l'hémoglobine est ammagasinée dans le foie sous forme de ferritine jusqu'à ce que l'organisme en ait besoin ; libération du fer dans le sang lorsque la concentration plasmatique baisse ; stockage du cuivre lié à une proteine.</p>
<p>Fonction de biotransformation</p>	<p>-Métabolisme de l'alcool et des médicaments. Réaction de synthèse donnant des produits inactifs qui peuvent être sécrété par le rein, et réactions non synthétiques pouvant donner des produits plus actifs, ou moins actifs ou dont l'activité est modifiée.</p> <p>- Transformation de la bilirubine provenant de la dégradation des globules rouges et excrétion de ce pigment dans la bile.</p> <p>-Métabolisme des hormones transportées par le sang sous des formes pouvant être excrétées dans l'urine ou, au contraire, sous forme plus active comme c'est le cas pour les hormones thyroïdiennes (T4 transformée en T3)</p>

Tableau I- Mécanisme physiologique du foie [7]

4- Métabolisme hépatiques des médicaments

4-1 Biotransformation Hépatique

Les animaux et l'homme sont entourés d'une multitude de substances organiques ne faisant pas partie des constituants normaux des cellules animales. Ces molécules organiques étrangères doivent être éliminées. Celles qui sont hydrosolubles sont dissoutes dans l'eau des urines ou de la bile, tandis que celles qui sont solubles dans les graisses (non solubles dans l'eau) doivent être d'abord transformées en métabolites hydrosolubles. Certaines molécules (comme le paracétamol) sont d'emblée conjuguables à de petites molécules très solubles dans l'eau. D'autres molécules étrangères doivent être métabolisées en deux étapes. La première étape (phase I) est catalysée par le cytochrome P-450 ; celui-ci, entre autres réactions, peut hydroxyler la molécule étrangère. La deuxième étape (phase II) est une conjugaison de l'hydroxyle ainsi formé, ces conjugués très hydrosolubles peuvent être éliminés dans les urines ou dans la bile. Les métabolites ainsi obtenus sont stables, moins toxiques que la molécule mère et plus rapidement éliminés. Dans certains cas, cependant, les métabolites stables peuvent être aussi actifs et même plus actifs que la molécule mère (prednisone). Les métabolites sont dans quelques cas instables et sont capables de réagir spontanément avec les constituants hépatites, ils sont dits chimiquement réactifs.

De nombreux médicaments hépatotoxiques sont transformés dans le foie, par le cytochrome P-450, en métabolites réactifs et leur toxicité potentielle est limitée par divers mécanismes de protection :

- destruction du cytochrome P-450 par le métabolite réactif (auto-limitant ainsi sa propre formation).
- transformation d'un époxyde réactif en dihydrodiol stable par les époxydes hydrolases.
- conjugaison du métabolite réactif au glutathion.
- prévention de la peroxydation lipidique par la vitamine E, la glutathion peroxydase ; le glutathion, et la vitamine C.

Grâce à ces mécanismes de protection, seule une petite partie de métabolite réactif formé va réagir avec les macromolécules hépatiques en se fixant irréversiblement sur les protéines, les lipides insaturés, ou les acides nucléiques.

4-2 Conséquences hépatiques

Cette fixation covalente peut être à l'origine soit d'une hépatite toxique, soit d'une hépatite immuno-allergique.

Une hépatite toxique est due à la formation abondante de métabolites réactifs qui peut entraîner diverses lésions moléculaires qui vont, aboutir à une multitude d'anomalies structurales et fonctionnelles dont l'aboutissement final est une nécrose hépatocytaire. Elle va survenir chez l'homme en deux circonstances :

Lorsque le médicament est ingéré à dose massive, on parlera d'hépatite toxique aux fortes doses. Le médicament peut être ingéré à des doses usuelles mais provoquer de façon imprévisible une hépatite toxique dite idiosyncrasique. Cette imprédictibilité dépend de nombreux facteurs tels que les facteurs génétiques, physiologiques, nutritionnels et médicamenteux associés.

Les hépatites immuno-allergiques surviennent lorsque les métabolites réactifs se fixent sur les protéines de la membrane plasmique de l'hépatocyte. Ces protéines ainsi modifiées ne seront plus reconnues comme faisant partie du soi, entraînant une immunisation contre ces néo-antigènes. Il est probable que des facteurs génétiques interviennent dans la survenue de cette immunisation.

5- Tableaux clinique et biologiques

5-1. Atteintes hépatiques aiguës [8]

Les hépatites aiguës sont caractérisées par la fréquence dans le lobule hépatique ou l'espace porte d'un infiltrat inflammatoire sans fibrose. Cette inflammation aiguë peut s'accompagner de nécrose (« hépatite cytolytique »), ou de Cholestase (« hépatite cholestasique »), ou encore de nécrose et de cholestase à la fois (« hépatite mixte »).

Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. Elles sont reconnues par des anomalies des tests hépatiques (élévation des aminotransférases et/ou des phosphatases alcalines) effectués soit systématiquement, soit devant des symptômes non spécifiques tels qu'une asthénie, des nausées ou des douleurs abdominales.

Les hépatites cholestasiques présentent un tableau clinique dominé par une cholestase : prurit, ictère, urines foncées, selles décolorées ; elle est parfois précédée de douleurs abdominales et de fièvre. Il existe une élévation de la bilirubine conjuguée, une forte

augmentation des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyl transpeptidase, une augmentation moindre des aminotransférases. L'échographie ne montre pas de dilatation des voies biliaires intrahépatiques. Après l'arrêt du médicament, la cholestase diminue progressivement : la guérison est complète. Dans certains cas, la regression est lente.

Les hépatites cytolytiques présentent un tableau dominé par l'ictère. Nous pouvons aussi avoir une hépatite anictérique avec nausées, douleurs abdominales, asthénie, anorexie et parfois hépatomégalie. Les aminotransférases sont très élevées ; les phosphatases alcalines et la gammaglutamyl transpeptidase sont normales ou modérément élevées. Ces hépatites peuvent évoluer, selon l'étendue de la nécrose vers une forme sévère voire fulminante menaçant la vie du sujet.

Les hépatites mixtes combinent les manifestations cliniques et les anomalies des tests hépatiques des hépatites cholestasiques et cytolytiques.

Il est à noter qu'à côté de ces hépatites précédemment citées nous pouvons également rencontrer les hépatites aiguës granulomateuses, les stéatoses et les lésions pseudo-alcooliques et phospholipidoses.

5-2. Atteintes hépatites chroniques

La poursuite prolongée d'un traitement entraînant une nécrose hépatocytaire peut aboutir à la constitution d'un tableau , histologique (fibrose et inflammation portales, nécrose) et clinique (ictère, hépatomégalie, ascite), d'hépatite chronique ou même de cirrhose. Ceci se voit lorsque l'hépatite initialement infraclinique est longtemps passée inaperçue, ou bien lorsque l'hépatite ayant été décelée, son étiologie médicamenteuse n'a pas été reconnue. Dans ce cas, l'activité sérique des transaminases est élevée.

6- Médicaments responsables

De très nombreux médicaments peuvent être responsables d'une hépatite. La liste de ces médicaments est donnée dans l'ouvrage de Stricker (1992)[9] et dans la numéro spécial de Gastroentérologie clinique et biologique (2000)[2]. Nous énumérerons ceux qui sont fréquemment impliqués soit du fait d'une hépatotoxicité assez nette, soit du fait d'une large utilisation.

<i>Sulfaméthoxazole</i>			
Neuropsychiatrie			
<i>Acide valproïque</i> <i>Imipramine</i> <i>Amitriptyline</i> <i>Désipramine</i> <i>Phénytoïne</i>	<i>Iproniazide</i>	<i>Amineptine</i> <i>Carbamazépine</i> <i>Chlordiazépoxyde</i> <i>Chlorpromazine</i> <i>Diazépam</i>	<i>Imipramine</i> <i>Phénobarbitol</i> <i>Phénytoïne</i> <i>Tiazolam</i>
Nutrition et métabolisme			
<i>Nicotinamide</i>			
Radiologie			
<i>Iodipamide</i>			
Rhumatologie			
<i>Allopurinol</i> <i>Aspirine</i>	<i>Paracétamol</i> <i>Salicylés</i>	<i>Acide niflumique</i> <i>Colchicine</i> <i>Diclofénac</i> <i>Ibuprofène</i> <i>Indométhacine</i>	<i>Naproxène</i> <i>Piroxicam</i> <i>Propoxyphène</i> <i>Sulindac</i> <i>Probénécide</i>
HEPATITES CHRONIQUES OU CIRRHOSES			
<i>Amiodarone</i> <i>Amodiaquine</i> <i>Nitrofurantoïne</i>	<i>Aspirine</i> <i>Isoniazide</i> <i>Paracétamol</i>	<i>Halothane</i> <i>Méthylidopa</i> <i>Vitamine A</i>	

Tableau II- Liste de quelques médicaments hépatotoxiques

Nous ajouterons que les cholestases pures (sans nécrose, ni inflammation) ne sont observées qu'avec de rares médicaments (contrceptifs oraux, oestrogènes, androgènes anabolisants). Il n'y a pas de manifestation allergique. Il semble s'agir d'un processus d'interférence avec les mécanismes de la sécrétion biliaire.

7- Diagnostic

Le diagnostic d'une hépatite médicamenteuse est souvent difficile à affirmer formellement. Devant toute affection hépatique, il faut, chez un patient de plus de quarante ans, évoquer la possibilité d'une origine médicamenteuse.

Nous pouvons adopter une démarche en cinq étapes :

1- Faire un interrogatoire policier à la recherche des médicaments ingérés. S'enquérir spécifiquement des médicaments considérés comme anodins (aspirine, antalgiques, contraceptifs oraux, tisanes, décoctions) ou volontiers omis (tranquillisants, somnifères,

diurétiques, laxatifs, anorexigènes). Chez des sujets à la mémoire incertaine, il faut savoir interroger la famille ou les médecins traitants.

2- Vérifier que la chronologie de la prise du médicament est compatible avec le diagnostic. En effet, chaque médicament induit volontier une maladie hépatique assez particulière ; les différences portent sur les délais d'apparition, l'association ou non à des signes d'hypersensibilité, à certaines manifestations extra-hépatiques, enfin au type de la maladie hépatique réalisée.

3- Eliminer d'autres affections telles que l'hépatite virale A, B ou C par des tests sérologiques appropriés. L'hépatopathie alcoolique chez un sujet indiquant une consommation d'alcool élevée. Le foie cardiaque chez un sujet présentant une maladie cardiaque, ou des troubles du rythme, ou une autre cause de collapsus. Un obstacle sur la voie biliaire principale qui est vérifier par une échographie.

4- Faire dans la mesure du possible des examens complémentaires tels que la biopsie qui revelera une topographie centrolobulaire de la nécrose hépatocytaire. La recherche d'auto-anticorps peut également contribuer au diagnostic . La biologie est d'un grand apport dans le diagnostic, comme indiqué sur cette figure :

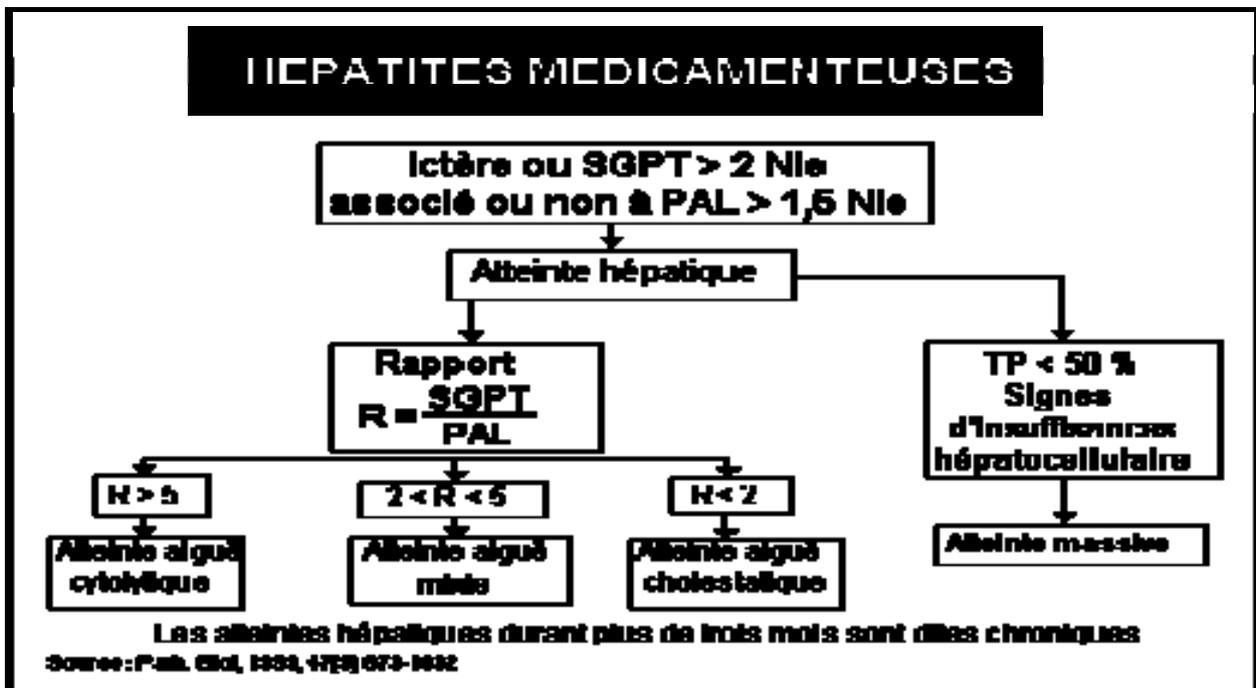


Figure IV- Diagnostic biologique des hépatites médicamenteuses

5- Constater la regression de la maladie à l'arrêt du traitement. Cette regression est souvent rapide dans les cas d'hépatites cytolitiques (quelques semaines à un à deux mois). Elle peut être lente dans le cas d'hépatites cholestasiques (parfois plusieurs mois).

Un argument très important est représenté par une rechute après réadministration ; mais, en aucun cas, la réadministration ne doit être volontaire, car elle pourrait déterminer une insuffisance hépatocellulaire menaçant la vie du malade.

8- Traitement

Le traitement consiste en l'arrêt immédiat et définitif du médicament responsable. Il n'y a pas de thérapeutique pouvant hâter la guérison ou prévenir le développement d'une insuffisance hépatocellulaire grave, quoique l'efficacité des glucocorticoïdes dans les formes immuno-allergiques ait été envisagée. Notons cependant qu'il existe des antidotes, à l'exemple de la N-acétylcystéine utilisée dans l'intoxication au *paracétamol*. Dans les formes fulminantes, une transplantation hépatique peut sauver le malade.

9-Automédication et hépatite médicamenteuse

L'automédication est une pratique très répandue. Elle est définie comme le choix et la prise de médicament sans avis médical. Il faut néanmoins préciser que le patient qui reconduit une ancienne ordonnance devant les symptômes d'une maladie traitée dans le passé, est considéré comme pratiquant l'automédication avec avis médical. Une enquête réalisée par Auzanneau (2001) montre que 80% des français pratiquent l'automédication, et 89% le font avec un avis médical[10]. Au Soudan, Youssif (2002) montre que 46,9% le font sans aucun avis médical[11].

Au Cameroun, Louis et *al.*(1991)[3] montrent que 50% de la population observée pratique l'automédication sans avis médical et que la population rurale consulte encore plus les tradipraticiens, la situation géographique et financière jouant un rôle déterminant dans les décisions concernant leur état de santé. Même dans les services de santé, le constat n'est pas agréable. En effet l'enquête réalisée par Blatt et *al.*(1997)[12] montre que 20 à 30% des prescriptions dans le service des urgences de l'hôpital central de Yaoundé, ne porte pas le nom du prescripteur et plusieurs sont rédigées par le personnel paramédical et le patient ; on y retrouve les analgésiques-antipyrétiques, les antibiotiques, les antipaludéens, les anti-inflammatoires susceptibles d'induire une hépatite médicamenteuse. D'autre part, la qualité même des médicaments utilisés en automédication est douteuse, comme le montre Basco (2004)[13] dans son étude où 74% des quinine n'avaient pas le principe actif, ou pas assez de principe actif, ou une mauvaise composition ou enfin étaient de composition inconnue.

La médecine traditionnelle n'est pas en reste. En effet plusieurs auteurs, parmi lesquels Stedman (2002)[14], présentent les conséquences hépatotoxiques des plantes utilisées le plus souvent à l'état frais. Ils présentent aussi leur utilisation de plus en plus répandue dans nos sociétés. Au Cameroun, c'est une pratique commune à toutes les classes sociales. Ici, pour les troubles digestifs par exemple, il est recommandé de mâcher des jeunes pousses

de feuilles de goyavier ; pour le traitement de la « jaunisse » (ictère), le papayer (feuilles, racine, écorce) est la solution proposée par le traitement à l'indigène. Ce dernier préconise les feuilles de « Quinquéliba » pour le traitement du paludisme. Bien d'autres plantes sont utilisées en décoction, avec ajout d'autres produits tel le jus de citron, ou mâchées à l'état frais. Le problème lié à cette utilisation est que le principe actif n'est pas minutieusement sélectionné et les dérivés toxiques présents ne sont pas éliminés avant usage. D'où, une hépatotoxicité accrue et non négligeable.

Tous ceci nous reconfortent dans notre pensée sur l'automédication qui présente un réel danger pour la santé des populations, échappant ainsi à tout véritable contrôle médical, et exposant ainsi les populations aux conséquences des effets toxiques du médicament parmi lesquels l'hépatite médicamenteuse qui reste la première cause de mortalité d'origine iatrogène et la première cause de retrait du médicament sur le marché.

METHODOLOGIE

Chapitre II : Méthodologie

Notre étude est rétrospective et analytique. Elle a été réalisée de Mai à Décembre 2006 dans les services de Médecine Générale de l'Hôpital Central de Yaoundé (H.C.Y.) et du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé (C.H.U.Y.), auprès des patients, hospitalisés, pris en charge pour une hépatite.

1- Site d'étude

cette étude fut réalisée à Yaoundé (Cameroun), capitale politique du Cameroun, qui du fait de l'hétérogénéité de sa population, remplissait les conditions requises pour l'atteinte de nos objectifs. En effet le C.H.U.Y. et l'H.C.Y. sont des hôpitaux de références qui reçoivent beaucoup de malades. Nous avons passé trois mois à l'H.C.Y., dans le service de Médecine Générale qui comprend les unités de Diabétologie, Cardiologie et de Gastro-entérologie. Cette dernière a 28 lits à sa disposition, avec un Professeur, deux Gastro-entérologues, deux généralistes et 52 infirmiers (pour tout le service). Nous avons passé le clair de notre temps dans le bureau des archives où sont disposés tous les dossiers des patients hospitalisés dans le service ; le travail a été supervisé par le Dr. Kamdoum Mélanie et le Pr. Biwole Sida. La proximité du laboratoire du Centre Pasteur (premier laboratoire de référence du Cameroun) où a été réalisée la quasi totalité des examens biologiques a constitué un bon gage de fiabilité pour les résultats de ces analyses.

Nous avons ensuite passé deux mois dans le service de Médecine Générale du C.H.U.Y., plus précisément dans le service des Hospitalisations de Médecine où nous avons travaillé sous la direction du Pr. NKAM Maurice. Le service comprend 27 lits pour 18 infirmiers et 05 Médecins dont 02 sont gastro-entérologues (Pr Njoya OUDO et Dr Ankouane). Le laboratoire du CHUY nous offrait également une fiabilité pour les résultats des analyses complémentaires.

Ces deux hôpitaux représentaient donc le cadre idéal, tant clinique qu'académique, pour mener à bien ladite étude.

2- Matériel d'étude

Cette étude étant retrospective, le matériel fut constitué des dossiers des patients hospitalisés, des fiches de collecte de données, du matériel d'analyse des données rassemblées et du matériel de secrétariat.

Les dossiers retenus pour cette étude furent ceux des patients hospitalisés pour une affection hépatique.

Les fiches de collecte des données ont comporté trois ordres de paramètres : démographiques (sexe et âge des patients), socio-économiques (profession et lieu de résidence) et ceux relatifs au diagnostic des hépatites (type d'hépatite, signes cliniques et biologiques, médicaments responsables).

Le matériel d'analyse fut informatisé, avec l'utilisation des logiciels « Microsoft Word Office 2003 », « Microsoft excel 2003 » et « SPSS 11.0 ».

Le matériel de secrétariat comportait des crayons, chemises, papiers format A4, clé USB.

3-Méthode d'étude

Cette étude rétrospective et analytique a concerné les dossiers archivés de Janvier 2000 à Septembre 2006. Mais pour des raisons indépendantes de notre volonté, les dossiers du CHUY étaient ceux archivés de janvier 2004 à Septembre 2006. L'étude a été abordée sous deux volets : l'échantillonnage et l'analyse des données.

3-1-Echantillonnage

L'échantillonnage a consisté à définir les critères d'inclusion et la taille de l'échantillon.

Les critères d'inclusion :

Les patients ont été sélectionnés d'après les critères suivants

- Patient hospitalisé dans les services de Médecine Générale du CHUY et de l'HCY.
- Patient pris en charge pour une hépatite aigüe ou chronique.
- Patient ayant consommé un médicament potentiellement hépatotoxique.

La taille de l'échantillon :

Elle a été définie à partir de la formule de la formule de Lorenz [$N = P(1 - P)(Z_{\alpha} / d)^2$] ; d'après cette formule, notre échantillon devait avoir une taille de 16 dossiers, avec $p = 0,01$

(d'après Biour et al.), $Z= 1,96$ et $d = 0,05$. Nous avons pu recruter 95 dossiers répondant à nos critères d'inclusion.

3-2-Analyse des données

L'analyse des données consistait à examiner les paramètres relevés des dossiers. Elle a été conduite en deux phases. La première phase a reposé sur l'analyse des données relatives aux éléments de diagnostic des hépatites, et plus particulièrement des hépatites médicamenteuses, afin d'en déduire la proportion des patients atteints d'hépatite médicamenteuse par rapport aux patients ayant consommés des médicaments hépatotoxiques et ayant développés une affection hépatique. Puis la classification des cas avérés d'hépatites médicamenteuses en fonction des paramètres démographiques et cliniques. La deuxième phase visait à décrire les médicaments en cause ainsi que les doses administrées et la durée de chaque traitement. Mais, l'absence dans les dossiers, de certaines données relatives aux doses, à la durée et à l'évolution du traitement nous ont contraint à juste relever les médicaments en cause selon leur classe pharmacologique et à rechercher la présence de la notion d'automédication.

L'analyse de l'ensemble des données recueillies a été renforcée par une approche statistique. Nous avons supposé que notre échantillon suit la loi binomiale et nous avons pris le risque d'erreur $\alpha = 5\%$

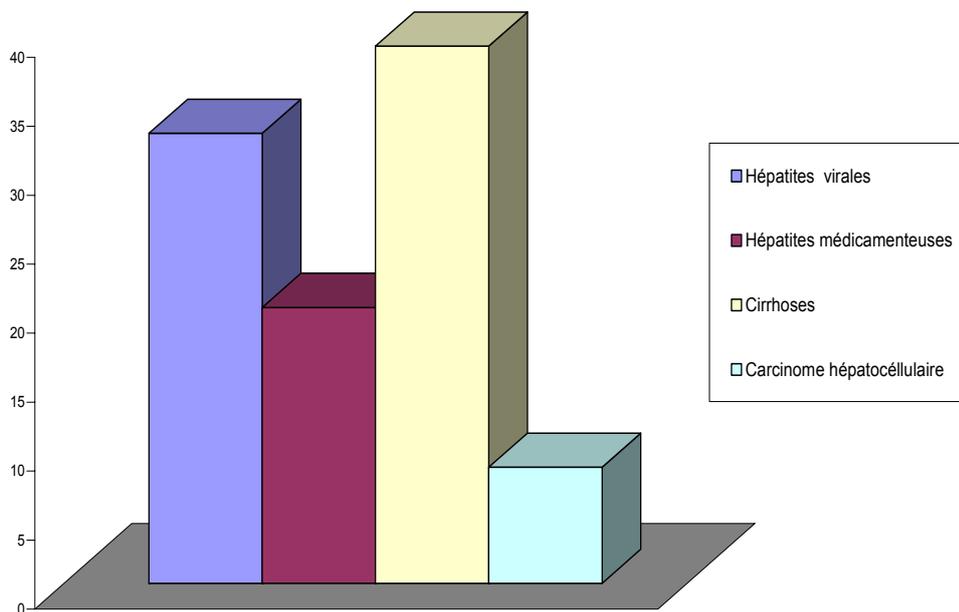
Nous avons tenu compte des considérations éthiques en préservant l'anonymat des patients.

RESULTATS

Chapitre III : Résultats

Tableau III- Fréquence des hépatites médicamenteuses

ATTEINTES HEPATIQUES	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Hépatites virales	31	32,63	32,63	32,63
Hépatites médicamenteuses	19	20	20	52,63
Cirrhoses	37	38,95	38,95	91,58
Carcinome hépatocellulaire	8	8,42	8,42	100
Total	95	100	100	



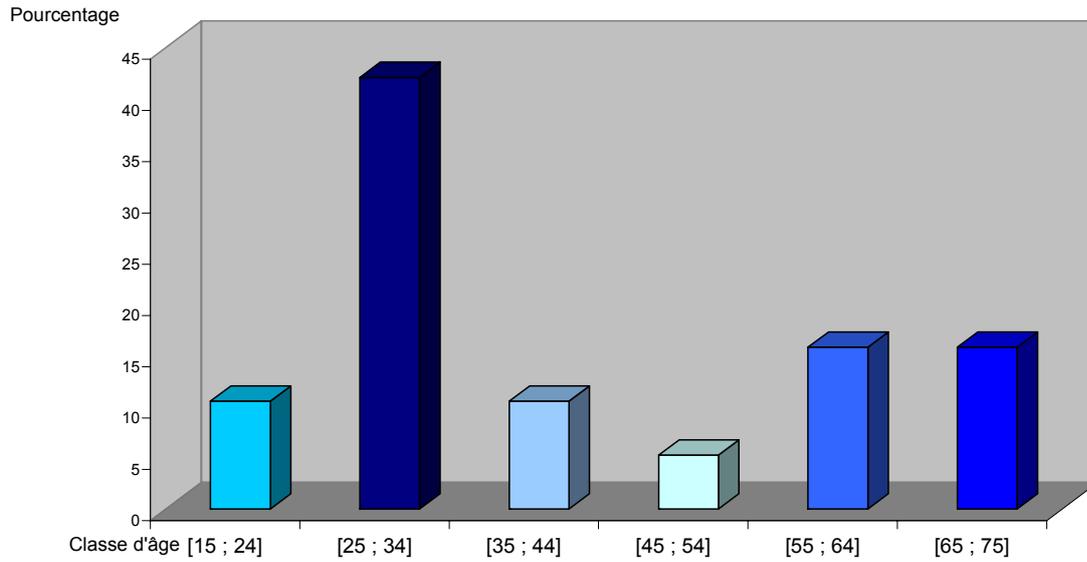
Graphique 1- histogramme de la fréquence des hépatites médicamenteuses

Cette étude nous permet de voir, sur la base des 92 patients hospitalisés dans les services de Gastro-entérologie du C.H.U.Y. et de l'H.C.Y., que les hépatites

médicamenteuses représentent, en terme de fréquence, la troisième affection hépatique. Elles sont précédées par les cirrhoses et les hépatites virales. La fréquence des hépatites médicamenteuse dans cette étude est de 20%, avec un intervalle de confiance de 12% à 28%. D'autre part, nous avons évalué la proportion des hépatites médicamenteuses aiguës par rapport aux hépatites aiguës de notre échantillon. Nous avons eu 12 cas sur 34, soit une fréquence de 35% avec un intervalle de confiance de 18% à 51%.

Tableau IV- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction de la classe d'âge

Classe d'âge (ans)	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	Pourcentage cumulé
[15 ; 24]	2	10,53	10,53	10,53
[25 ; 34]	8	42,11	42,11	52,63
[35 ; 44]	2	10,53	10,53	63,16
[45 ; 54]	1	5,26	5,26	68,42
[55 ; 64]	3	15,79	15,79	84,21
[65 ; 74]	3	15,79	15,79	100
Total	19	100	100	



Graphique 2- Histogramme de la répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction de la classe d'âge

L'âge des patients atteints par l'hépatite médicamenteuse varie entre 17 et 70 ans. La moyenne d'âge est de 41 ans et la classe d'âge la plus concernée est celle comprise entre 25 et 34 ans avec un effectif de 08 patients.

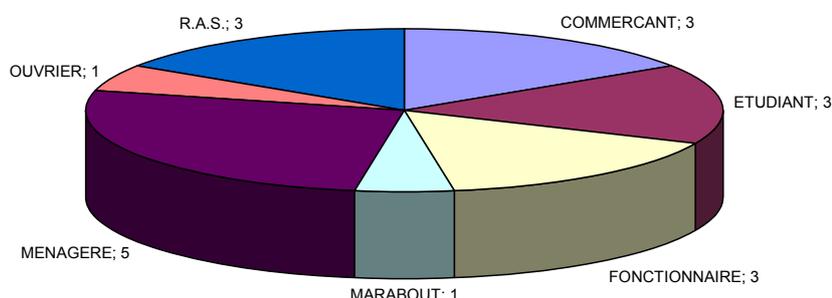
Tableau V- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction du sexe

SEXE	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Féminin	9	47,37	47,37	47,37
Masculin	10	52,63	52,63	100
Total	19	100	100	

Le sexe le plus concerné par l'hépatite médicamenteuse est le sexe masculin avec un effectif de 10 hommes contre 09 femmes.

Tableau VI- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction de la profession

PROFESSIONS	Effectif	Pourcentage	pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Commerçant	3	15,79	15,79	15,79
Etudiant	3	15,79	15,79	31,58
Fonctionnaire	3	15,79	15,79	47,37
Marabout	1	5,26	5,26	52,63
Ménagère	5	26,32	26,32	78,95
Ouvrier	1	5,26	5,26	84,21
R.A.S.	3	15,79	15,79	100
Total	19	100	100	



Graphique 3- Secteur de la répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction de la profession

La profession la plus concerné par l'hépatite médicamenteuse est celle de ménagère avec 05 cas, suivie par celles de fonctionnaire et d'étudiants. Nous avons eu trois dossiers sans indication sur la profession.

Tableau VII- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction du lieu de résidence

LIEU DE RESIDENCE	Effectif	Pourcentage	pourcentage valide	pourcentage cumulé
Sans adresse	1	5,26	5,26	5,26
Proche d'un hôpital de référence (zone urbaine)	12	63,16	63,16	68,42
Loin d'un hôpital de référence (zone rural)	6	31,58	31,58	100
Total	19	100	100	

Dans cette étude, 12 patients vivent en zone urbaine, à proximité d'un hôpital de référence, contre 06 qui vivent en zone rurale.

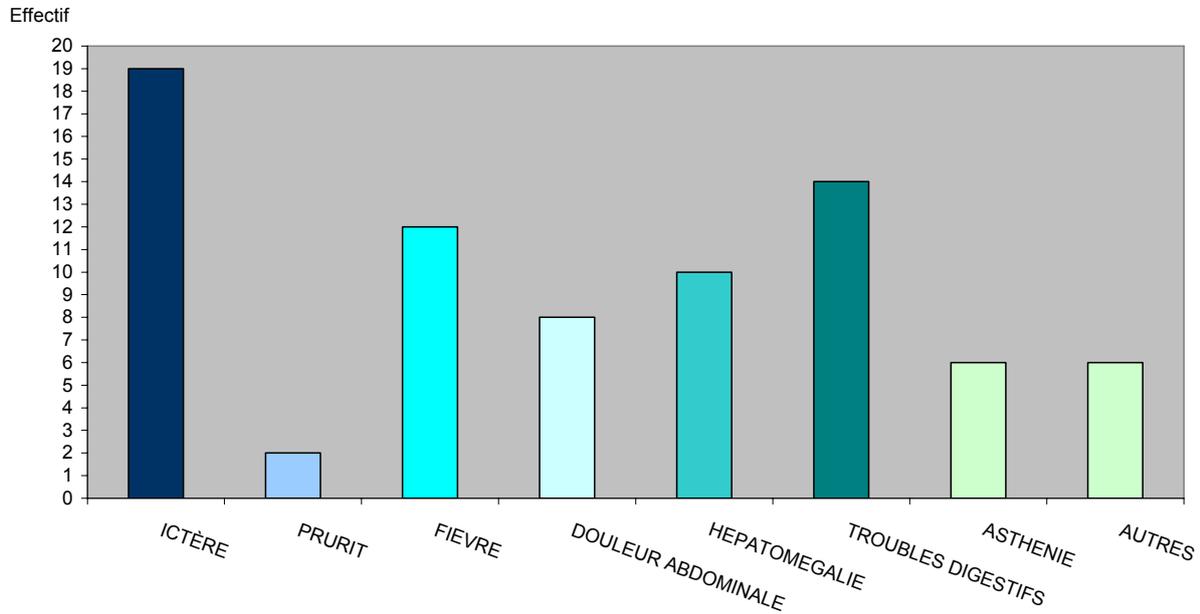
Tableau VIII- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction du motif d'hospitalisation

MOTIFS D'HOSPITALISATION	Effectif	Pourcentage	pourcentage valide	pourcentage cumulé
Douleurs abdominales	5	26,32	26,32	26,32
Asthénie	4	21,05	21,05	47,37
PEC hépatite médicamenteuse	2	10,53	10,53	57,89
Ictère	5	26,32	26,32	84,21
Accès palustre	1	5,26	5,26	89,47
Autolyse	1	5,26	5,26	94,74
Convulsion	1	5,26	5,26	100
Total	19	100	100	

Les motifs d'hospitalisation les plus retrouvés dans cette étude sont les douleurs abdominales et l'ictère avec chaque fois, 05 cas. Nous notons la présence d'une tentative de suicide.

Tableau IX- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction des signes cliniques présents

Signes cliniques présents	Effectif	Pourcentage
Ictère	19	100
Prurit	2	10,52
Fièvre	12	63,15
Douleur abdominale	8	42,10
Hépatomégalie	10	52,63
Troubles digestifs	14	73,68
Asthénie	6	31,58
Autres	6	31,58



Graphique 4- Histogramme de la répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction des signes cliniques

Les patients ont présenté plusieurs signes cliniques invoquant une hépatite médicamenteuse, le signe clinique le plus fréquent et retrouvé chez tous les patients de cette étude est l'ictère. D'autres signes cliniques associés furent retrouvés : dyspnée, muguet, myalgie, œdème des membres inférieurs, tachycardie, palpitation, polyarthralgie, polypnée et polyurie.

Tableau X- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction des résultats de l'imagerie médicale (Echographie)

IMAGERIE MEDICALE	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	pourcentage cumulé
Hépatite chronique cirrhotique	1	5,26	5,26	5,26
Hépatomégalie homogène	8	42,11	42,11	47,37
Hépatomégalie hétérogène	4	21,05	21,05	68,42
Hépatomégalie micronodulaire	1	5,26	5,26	73,68
Dilatation des voies biliaires	3	15,79	15,79	89,47
Stéatose	1	5,26	5,26	94,74
Imagerie absente	1	5,26	5,26	100
Total	19	100	100	

L'échographie nous révèle la présence d'une hépatomégalie homogène dans 08 des cas d'hépatites médicamenteuses.

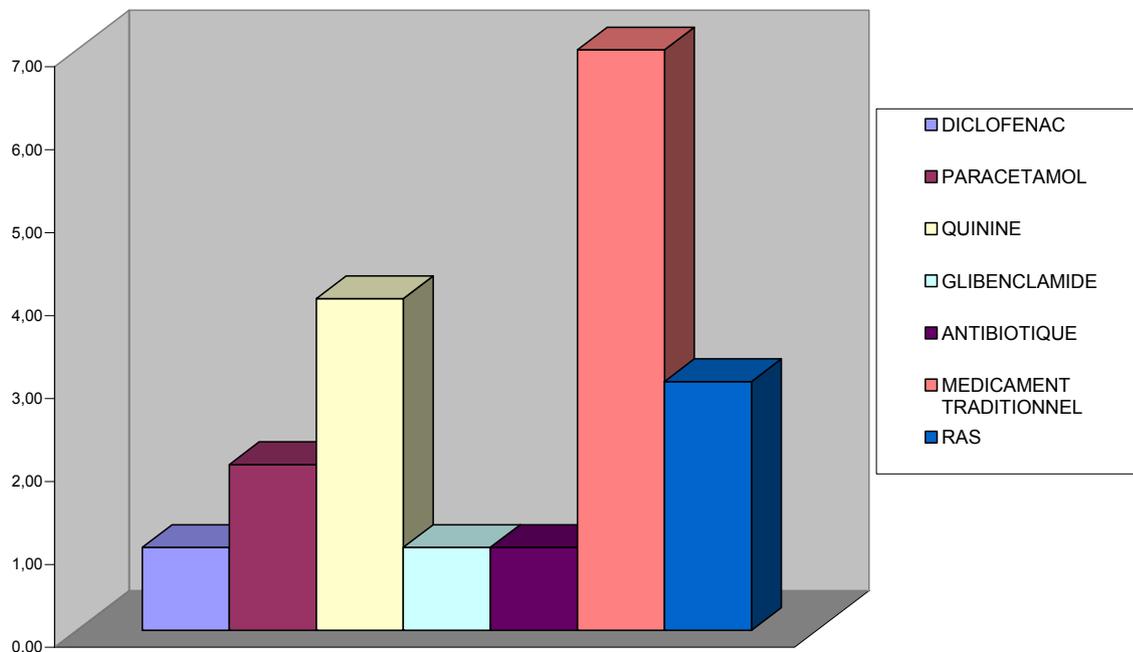
Tableau XI- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction du type d'hépatite

TYPE D'HEPATITE	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Hépatite aigüe cholestasique	6	31,58	31,58	31,58
Hépatite aigüe cytolytique	5	26,32	26,32	94,74
Hépatite aigüe mixte	1	5,26	5,26	100
Hépatite chronique	7	36,84	36,84	68,42
Total	19	100	100	

L'hépatite chronique est le type d'hépatite le plus fréquent de cette étude avec 07 cas.

Tableau XII- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction du médicament incriminé

MEDICAMENTS INCRIMINES	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Diclofénac	1	5,26	5,26	5,26
Paracétamol	2	10,53	10,53	15,79
Quinine	4	21,05	21,05	36,84
Glibenclamide	1	5,26	5,26	42,10
Médicament traditionnel	7	36,84	36,84	78,94
Antibiotique	1	5,26	5,26	84,20
RAS	3	15,8	15,8	100
Total	19	100	100	



Graphique 5- Histogramme de la répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction de la classe pharmacologique du médicament incriminé

Cette étude nous révèle que le médicament le plus incriminé dans cette étude est le médicament traditionnel avec 07 cas. Nous ne pouvons certes pas donner la composition de ces potions traditionnelles, mais nous savons qu'elles ont été utilisées dans 03 cas pour le traitement de douleurs abdominales, dans 02 cas pour le traitement de la « jaunisse », dans un cas pour le traitement du paludisme et dans un cas pour un traitement suite à un empoisonnement. Les autres médicaments sont le *diclofénac* (AINS), le *paracétamol* (antalgique), la *quinine* (antiparasitaire), un antibactérien non précisé pris pour traiter une fièvre typhoïde et la *glibenclamide* (antidiabétique). Trois dossiers ne contenaient pas d'indication sur le médicament incriminé.

Tableau XIII- Répartition des cas d'hépatites médicamenteuses en fonction de la présence de la notion d'automédication

NOTION D'AUTOMEDICATION PRESENTE	Effectif	pourcentage	pourcentage valide	pourcentage cumulé
OUI	12	63,16	63,16	63,16
NON	7	36,84	36,84	100
Total	19	100	100	

La notion d'automédication a été retrouvée chez 12 des patients, contre 07 patients qui n'ont pas pratiqué l'automédication. Ce qui nous donne une proportion de 63,16% pour les patients pratiquant l'automédication. Lorsque nous faisons une analyse comparative en sélectionnant 23 cas d'hépatite non médicamenteuse. Cas dans lesquels nous notons 13 fois la notion d'automédication, le test du χ^2 nous donne une valeur de $0,07 < \chi^2$ théorique = 3,84. Nous pouvons dire qu'à la vue de l'échantillon, la liaison entre la survenue une hépatite médicamenteuse et la notion d'automédication n'est pas mise en évidence. En d'autres termes que l'automédication n'expose pas plus à une hépatite médicamenteuse qu'à une autre affection hépatique.

DISCUSSION

Chapitre IV : Discussion

1- Limite de l'étude

L'étude que nous avons réalisée est une rétrospective. Nous avons travaillé avec des dossiers archivés qui ne comportaient pas toujours toutes les informations nécessaires à l'interprétation des données. Comme exemple, nous citons l'absence du diagnostic anatomo-pathologique. Elle nous pousse à se contenter des tests biologiques, du médicament incriminé et de l'échographie pour déterminer le type d'hépatite. Les informations relatives à la dose et à la durée du traitement nous empêchent de préciser, dans les cas d'hépatites chroniques, l'imputabilité du médicament incriminé dans la chronicité de l'hépatite.

N'ayant pas pu retrouver nos patients, nous ne pouvons pas préciser la nature chimique des potions traditionnelles utilisées, celle-ci étant absente dans les dossiers. De plus, la prise en charge devient un véritable problème car il est alors impossible de prévoir toutes les conséquences liées à l'utilisation de ces potions.

Les examens biologiques se limitaient très souvent à la transaminasémie avec une élévation moyenne de 07 fois la normale pour l'ALAT (alanine aminotransférase < 25 U/ml) et 06 fois la normale pour l'ASAT (aspartate aminotrasférase < 30 U/ml). Les autres examens biologiques, lorsqu'ils étaient réalisés, concernaient les phosphatases alcalines dans 04 cas avec une élévation moyenne de 05 fois la normale (N < 39 U/l) ; la Gammaglutamyl transférase dans 10 cas avec une élévation moyenne de 02 fois la normale (N < 100U/l). L'absence d'un second examen biologique ne nous a pas permis d'apprécier l'évolution de l'affection hépatique. Nous avons eu quatre patients décédés, mais les informations retrouvées dans les dossiers ne nous ont pas permis de dégager la responsabilité du médicament dans la survenue du décès.

2- Hépatite médicamenteuse et fréquence

Cette étude a relevé une fréquence d'hépatite médicamenteuse de 20%, soit une moyenne annuelle de 3,33%, celle-ci est statistiquement égale à celle observée par Biour et *al.* qui dans leur étude ont trouvé 1%.

Quant à la fréquence des hépatites médicamenteuses par rapport aux hépatites aiguës (19% - 51%), nous obtenons un résultat nettement supérieur à celui de Joly A. et *al* qui est de 5%. [4]

3- Hépatite médicamenteuse et âge

L'âge moyen de l'échantillon (41ans) nous permet d'aller dans le même sens que Pessayre D.[5] qui dit qu'après l'âge de 40 ans, une hépatopathie aigüe est souvent d'origine médicamenteuse. Mais néanmoins, nous remarquons que la tranche d'âge la plus concernée est celle de 25-34 ans. Ce résultat est probablement dû à l'échantillonnage, sinon les autres éventuelles raisons (socio-économiques) ne sont pas appréciables au regard des données présentes dans les dossiers des patients.

4- **Hépatite médicamenteuse et sexe**

le sexe le plus atteint où nous avons plus d'hommes que de femmes ; résultat qui s'oppose à celui de Pessayre et qui est une fois de plus imputable à l'échantillonnage. Tout comme la répartition tenant compte du lieu de résidence.

5- **Hépatite médicamenteuse et profession**

Le fait que les ménagères soient la classe sociale la plus touchée par les hépatites médicamenteuses trouve son explication à travers d'autres paramètres (le niveau d'instruction, d'information concernant les dangers que présentent les médicaments et le revenu financier), que nous n'avons pas et qui doivent faire l'objet d'une autre étude.

6- **Types d'hépatites médicamenteuses**

L'étude menée par Lamshia T. et al.[15] montre une répartition des atteintes hépatiques différente de la notre dans ce sens qu'il a plus d'hépatites cytolitiques (42% contre 26,32%) et mixtes (28% contre 5,26%); par contre il trouve moins d'hépatites cholestasiques (22% contre 31,58%) et chroniques (8% contre 36,84%). Cette différence pourrait trouver son explication dans la rapidité de la détection d'une hépatite médicamenteuse surtout par les personnes sujettes à la prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques. Et aussi dans leur connaissance des dangers que présentent les médicaments qu'ils consomment.

7- **hépatite médicamenteuse et médicaments incriminés**

Les médicaments traditionnels faits à base de plantes naturelles sont les médicaments les plus incriminés de cette étude. Ce qui confirme les résultats de l'étude de Stedman C.[14] qui atteste que l'hépatotoxicité des plantes utilisées en phytothérapie est de plus en plus reconnue et va de pair avec leur utilisation croissante. De plus elles peuvent être à

l'origine des mêmes affections que les médicaments de la médecine dite occidentale. Et leur utilisation combinée n'est pas toujours bénéfique.

8- Hépatite médicamenteuse et automédication

La fréquence d'automédication obtenue dans cette étude (63,16%) est statistiquement égale à celle obtenue par Louis JP et *al.* qui est de 50%, elle prouve encore plus que l'automédication est une pratique très répandue nonobstant les dangers qui lui sont liés.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'étude des hépatites médicamenteuses dans les services de Gastro-Entérologie du C.H.U.Y. et de l'H.C.Y. nous a permis de conclure que cette affection est bien présente au Cameroun avec une fréquence non moins négligeable comparable à celle observée dans la littérature. Elle touchait autant les hommes que les femmes surtout entre 25 et 34 ans et la classe sociale la plus concernée fût celle des ménagères, avec une grande proportion de la population vivant en zone urbaine.

Les motifs d'hospitalisation furent le plus souvent l'ictère et les douleurs abdominales et l'atteinte hépatique eu très souvent une forme chronique. Le médicament le plus incriminé fût d'origine traditionnelle et les 2/3 de la population pratiquaient l'automédication.

Quoique n'ayant pas pu toujours expliquer les raisons de nos observations, tout laisse penser que les données sur les revenus financiers, le niveau d'éducation, la connaissance du médicament par les populations et les dangers liés à son utilisation, seraient d'un grand apport dans l'explication des résultats observés. D'autre part, nous n'avons certes pas pu trouver un lien entre l'automédication et les hépatites médicamenteuses, ceci étant probablement dû à la faible proportion de notre échantillon, nous n'excluons donc pas le fait que l'automédication puisse jouer un rôle important dans la survenue des hépatites médicamenteuses.

RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATIONS

Cette étude nous permet de recommander :

- **Aux pouvoirs publics** : qu'il soit mener à l'endroit des populations, une politique d'éducation sur les dangers liés à l'usage des médicaments sans avis médical.

- **Aux Médecins et Pharmaciens** : rappeler sans cesse au patients que le médicament a certes des vertues thérapeutiques, mais reste un produit dont la toxicité est bien réelle.

- **Au personnel soignant** : devant toute suspicion d'hépatite médicamenteuse, approfondir l'enquête surtout pour avoir la liste des médicaments consommés, les doses prises et la durée des prises.

- **Aux populations** : savoir que l'automédication n'est pas une contre-indication formelle, mais toujours prendre des médicaments sur avis du Médecin ou du Pharmacien, et documenter toute prise de médicament avec dose et durée du traitement.

- **A l'industrie pharmaceutique** : renouveler les efforts pour essayer de détecter plutôt les molécules capables d'entraîner une hépatite. Elaborer une politique afin de travailler en collaboration avec l'industrie du médicament traditionnel pour aboutir à un meilleur contrôle de qualité de ces médicaments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIE

1- Kernbaun S., Costa J.M., Delatour F., Faurisson F., Girod C., Kamoun P., Rouveix B.,

« Dictionnaire de Médecine », 7^{ème} édition. Paris-France. Flammarion 2001 : pp 43112.

2- Biour M., Poupon R., Grange J.D., Chazouilleres O.,

« Hépatotoxicité des médicaments », 13^è mise à jour du fichier bibliographique des atteintes et des médicaments responsables. Gastroentérol clin biol, 2000, 241 : 1052-1091.

3- Louis J.P., Trebucq A., Hengy C., Djin-djon F., Job C., Fokoua C., Gelas H.,

« Health care accessibility and adequacy of health care system in the Sanaga basin (Central Cameroon) ». Med trop. 1991 Jul-Sep ; 51(3) :327-33.

4- A. Joly, Y.M. Guillou, M. Tanguy, Y. Mallédant.,

« Insuffisance hépatique aiguë ». Conférences d'actualisation 1997, p. 555-73.

5- Pessayre D.,

« Mécanisme des hépatites médicamenteuses », Med. Sci., 1986, 2, 373-379.

6- Netter F. H.

« Atlas d'anatomie humaine». Masson 2007, 3^{ème} édition

7- Marieb E.N.

«Anatomie et Physiologie humaines», adaptation de la 6ème edition Américaine;
Edition du Renouveau Pédagogique Inc, 2005 (1) : 936-1003.

8- Godeau P., Herson S., Piette J-C.,

« Hépatite aiguës médicamenteuses, hépatites aiguës toxiques et hépatite alcoolique ;
hépatites Chroniques », Traité de Médecine. Tome I, 2004, 4: 1245-1253.

9- Stricker B.,

« Drug induced hépatic injury », 2^e Ed., Amsterdam, Elsevier, 1992, 550 pages.

10- Auzanneau N., Mondolini N.,

« Les Français et l'automédication », TNS SOFRES sondage, opinion et étude. Juin
2001.

11- Yousif MA,

« In-home drug storage and utilization habits: a Sudanese study ». East Mediterr. Health
J. 2002 Mar-May; 8 (2-3): 422-31

12- Blatt A., Chambon R., Lemardeley P.,

« Legal format and costs of prescriptions at the Central Hospital in Yaoundé,
Cameroon ». Med. Trop. 1997 Mar; 57 (1): 37-40.

13- Basco L.K.;

« Molecular epidemiology of Malaria in Cameroon. XIX. Quality of antimalarial drugs used for self-medication », Am j Trop Med Hyg. 2004 Mar; 70 (4):245-50.

14- Stedman C.,

« Herbal hepatotoxicity ». Semin Liver Dis ; 2002, 22 (2) :195-206.

15- T. Lamsiah, L. Arifi, N. Sbai, I. Errabih, M. Betaich M. Baamrani, N. Benzoubeir, H.

Krami, L. Ouazzani, H. Ouazzani,

« Toxicité hépatique des médicaments. A propos de 92 cas ». Le Pharmacien d'Afrique. Mai 2006 ; 192 :3-7.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

1- Paramètres démographiques et socio-économiques

N°..... Nom (facultatif) :..... Age :.....

Sexe : M F

Profession

Localité/Adresse [n° téléphone (facultatif)].....

2- Paramètres Cliniques

Diagnostic clinique :.....

Diagnostic biologique :.....

Diagnostic anatomo-pathologique :.....

Signes cliniques : Ictère Prurit Fièvre Douleurs abdominales
 Hépatomégalie Troubles digestifs Asthénie
 Autres

3- Paramètres biologiques

Bilirubine directe.....mg/L Bilirubine totale.....mg/L

Cholesterol.....mmol/L SGTP.....UI/L SGOT.....UI/L

Phosphatases alcalines.....UI/L GGT.....UI/L

4- Médicaments reçus :

Médicaments reçus pour une affection hépatite					
	Forme	Comprimé	sirop	Injection/perf	suppositoire
	Posologie				
	Durée du traitement				

Médicaments reçus pour une affection extra-hépatite					
	Forme	Comprimé	sirop	Injection/perf	suppositoire
	Posologie				
	Durée du traitement				

5- Imagerie médicale :

.....

6- Motif d'hospitalisation :

.....

7- Notion d'automédication présente : Oui Non

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : EBELLE LOTTIN

Prénom : MARC FREDY

Titre de la thèse : ETUDE DES HEPATITES MEDICAMENTEUSES DANS LES SERVICES DE GASTRO-ENTEROLOGIE DE L'HOPITAL CENTRAL ET DU C.H.U. DE YAOUNDE-CAMEROUN

Année universitaire : 2006-2007

Pays d'origine : Cameroun

Lieu de dépôt : Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-stomatologie de Bamako-Mali

Secteur d'intérêt : Gastro-entérologie, santé publique, pharmacovigilance.

Résumé : L'hépatite médicamenteuse est une lésion hépatique secondaire à l'utilisation de médicaments. Vu que le foie est un organe important pour le métabolisme général de l'organisme, une quelconque défaillance dans son fonctionnement entraîne des conséquences néfastes pour l'homme. Au regard du rôle que le foie joue dans le métabolisme des médicaments et vu la pratique assez répandue qu'est l'automédication, nous nous sommes proposé de déterminer la fréquence des hépatites médicamenteuses en milieu hospitalier à Yaoundé (Cameroun), et le rôle de l'automédication dans leur survenue. Nous avons choisi le C.H.U. et l'Hôpital Central de Yaoundé comme cadre d'étude. Nous y avons recensé 19 cas d'hépatites médicamenteuses en 06 ans, ce qui fait d'elle la troisième affection hépatique après la cirrhose et l'hépatite virale. Nous avons ainsi obtenu une fréquence moyenne annuelle de 3,33% avec une prédominance du sexe masculin, la classe d'âge la plus concernée est celle comprise entre 25 et 34 ans avec une moyenne de 41 ans. La classe sociale la plus atteinte est celle des ménagères et la population la plus concernée vit en milieu urbain non loin d'un hôpital de référence. L'ensemble des signes cliniques et paracliniques nous ont permis de conclure à une récurrence de l'hépatite chronique (07 cas) suivie de l'hépatite cholestasique (06 cas). Le médicament le plus incriminé est la potion traditionnelle. La notion d'automédication a été retrouvée dans 12 cas, mais les tests statistiques ne nous ont pas permis de l'incriminer dans la survenue de ces hépatites médicamenteuses.

En conclusion, l'hépatite médicamenteuse est une affection bien présente. De plus la présence non négligeable de la notion d'automédication nous pousse à préconiser une plus grande vigilance dans l'utilisation des médicaments en général et plus particulièrement des médicaments traditionnels.

Mot clés : Médicaments, automédication, hépatites médicamenteuses, santé publique, pharmacovigilance.

CARD-INDEX SIGNALITIQUE

Name: EBELLE LOTTIN

First name: MARC FREDY

Titrate thesis: STUDY OF MEDICAMENTOUS HEPATITISES IN THE SERVICES OF GASTRO-ENTEROLOGY OF THE CENTRAL HOSPITAL AND C.H.U. OF YAOUNDE-CAMEROUN

Academic year: 2006-2007

Country of origin: Cameroon

Discharge point: Pharmacy, Faculty of Medicine and of Odonto-stomatology of Bamako-Mali

Sector of interest: Gastro-enterology, public health, pharmacovigilance.

Summary: Medicamentous hepatitis is a secondary hepatic lesion with the use of drugs. Considering the liver is an important body for the metabolism general of the organization, any failure in its operation involves harmful consequences for the man. Taking into consideration part which the liver plays in the metabolism of the drugs and considering the rather widespread practice which is self medication, we proposed to determine the frequency of medicamentous hepatitises in hospital medium in Yaounde (Cameroun), and the role of self medication in their which has occurred. We chose C.H.U. and the Central Hospital of Yaounde as tallies of study. We listed there 19 case of medicamentous hepatitises in 06 years, which makes they it third hepatic affection after the cirrhosis and the viral hepatitis. We thus obtained an annual average frequency of 3,33% with a prevalence of the male sex, the age group most concerned is that ranging between 25 and 34 years with a 41 years average. The social class most reached is that of the housewives and the population most concerned lives in urban environment not far from a hospital of reference. The whole of the clinical and paraclinic signs enabled us to show a recurrence from chronic hepatitis (07 cases) followed cholestatic hepatitis (06 cases). The drug more accused is the traditional potion. The concept of self medication was found in 12 cases, but the statistical tests did not enable us to accuse it in occurred of these medicamentous hepatitises.

In conclusion, medicamentous hepatitis is an affection quite present. Moreover the considerable presence of the concept of self medication pushes us to recommend a greater vigilance in the use of the drugs in general and more particularly of the traditional drugs.

Key word: Drugs, self medication, hepatitises medicamentous, public health, pharmacovigilance.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !