

## FOIE ET MEDICAMENTS

### I. Introduction :

-Le foie joue un rôle capital dans le métabolisme des MDC il est le siège principal de la clairance des médicaments, de leur biotransformation et de leur excrétion

- Différents types de lésions hépatiques possibles :

- -Hépatocytes
- -vaisseaux
- canalicules biliaires
- sinusoides

-Tableaux cliniques variés :

- Hépatopathies MDC → réversibles, ± évolutives
- Risque: hépatite fulminante , cirrhose

### II. Intérêt :

-1ere cause de mortalité médicamenteuse

-1ere cause de retrait de médicaments

-1<sup>ere</sup> cause d'arrêt des essais thérapeutiques

-Diagnostic d'exclusion qui doit être fait rapidement

### III. Epidémiologie :

-Mal apprécié

-± **1300** médicaments reconnus comme potentiellement hépatotoxiques.

Fréquence sous estimé, souvent asymptomatique et diagnostic non fait

-10-20% des hépatites fulminantes dans les pays occidentaux

-Paracétamol : plus souvent incriminé

### IV. Métabolisme hépatique des médicaments :

Cette phase correspond à un ensemble de réactions permettant de dégrader le médicament afin de faciliter son élimination par le rein ou la bile

Le médicament : Substances exogènes → circulation portale → foie

Effet du 1<sup>er</sup> passage hépatique: extraction hépatique d'une substance apportée / le sang portal

Le 1<sup>er</sup> passage hépatique :l correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament liposoluble en un ou plusieurs composés dits « métabolites ». À leur tour, ces métabolites peuvent être actifs ou inactifs pharmacologiquement ou toxiques.

### **Métabolisme de phase I : réactions d'oxydation**

Grâce aux cytochromes P450 le médicament va se transformer en métabolites :

- Métabolites inactif
- Métabolites actif
- Métabolites plus actif que le produit parent (pro médicament)
- toxique

Ces métabolites peuvent :

- Soit être éliminés directement
- Soit poursuivre les processus de métabolisation de la phase II

### **Métabolisme de phase II : réactions de glucuro conjugaison**

La phase II est une phase de conjugaison permettant de rendre les molécules hydrosolubles afin de faciliter leurs éliminations dans les urines ou la bile.

#### **➤ Facteurs influençant le métabolisme hépatique des médicaments :**

Le métabolisme des médicaments peut être variable d'un individu à l'autre et chez un même individu au cours du temps. Cette variabilité peut être liée :

-âge (immaturité hépatique chez le prématuré, fonction hépatique altérée chez la personne âgée)

-poids, sexe, grossesse, nutrition

-Maladie chronique rénale et hépatique

-Autres drogues concomitantes (**inducteurs enzymatiques**) : barbituriques, phénytoïne, alcool ;rifampycine Une induction peut ➔ la production d'un métabolite toxique d'un médicament

-Interaction médicamenteuse :

- par compétition
- par induction
- Par inhibition

aux interactions médicamenteuses : la prise simultanée de plusieurs médicaments peut majorer ou avoir l'effet inverse de ceux escomptés

- à une sensibilité individuelle ;
- aux variations d'ordre génétique

## **V. Mécanisme de l'hépatotoxicité médicamenteuse :**

### **1. toxicité directe : intrinsèque**

- fréquente, liée au MDC lui-même / ses métabolites réactifs.
- Dose-dépendante,
- N'est pas accompagnée de MEH.
- Le risque d'hépatotoxicité est ↑ / induction enz.
- Exemple paracétamol
- La ré administration involontaire de ce médicament entraîne la récurrence de l'hépatite dans les mêmes délais

### **2. toxicité par effet immuno-allergique : idiosyncrasique DILI**

- rare ,Elle n'est pas dose-dépendante,imprévisible
- Elle est associée à des MEH de type allergique : fièvre, éruption cutanée, leuco-neutropénie ou atteinte rénale.
- auto-Ac anti-mitochondries ou anti-LKM. (+)
- Toxicité n'est pas modifiée / induction enzymatique
- Latence de survenue variable ex :augmentin :amoxicilline+acide clavulanique
- La réadministration → récurrence plus rapide et plus sévère des lésions

### **3-toxicité indirecte :**

Substances qui exacerbent des lésions hépatiques préexistantes (VHD NAFLD) ou qui altèrent la réponse immunitaire exemple :anti TNF

## **VI. Formes anatomo-cliniques :**

### **1-hépatite aiguë :**

#### **a) Cytolytique :**

- La plus fréquente définie par augmentation ALAT sup ou égale 2\*nl +ALAT/PAL SUP 5
- Exemple : paracétamol, AINS, INH ketoconazole allupirinol
- Due à une toxicité directe du médicament
- Tableau clinique ressemble à l'hépatite virale : asthénie, fièvre, douleur, ictère ou asymptomatique
- +/- hypersensibilité : fièvre arthralgie, EH (fulminante+++) HMG
- PBH pas utile au diagnostic : nécrose centro lobulaire + infiltrat inflammatoire portal à éosinophile,
- évolution variable
- b) cholestastique :**
- ALT/ PAL < 2.
- Échographie++, ictère prurit GGT bilirubine augmenté
- PBF n'est pas utile au Dx: dépôts de pigments biliaires hép, des canalicules bil, cel de Küpfer. prédominant zone centro-lobulaire. pas ou peu de nécrose hép.
- infiltrat inflammatoire mononucléés et de PN au niveau des espaces portes.
- Évolution variable, amélioration très lente
- MDC: macrolides, phénothiazines, antidépresseurs
- tricycliques, dextropropoxyphène, chlorpromazine
- c) Mixtes :**
- rapport ALT/ PAL entre 2-5
- Augmentation PAL et ALAT
- Signe clinique mixte, histo mixte, évolution +lente
- Ex AINS anti épileptique, B lacatmines

## **2-Hépatite chronique:**

### **-2 situations:**

- HA, origine MDC méconnue, TRT poursuivi
- HA méconnue → chronicité

-Clinique: ictère, HPMG, HTP, IHC. Souvent asymptomatique

-Biologie: aspécifique, ± auto-Ac

-PBF: nécrose parcellaire, I.Infl, fibrose étendue.

**-Evolution:** regression possible → cirrhose++

**MDC:** paracétamol, MTX, vit A, amiodarone, Ac tiénilique, INH

## **3-Steatohepatite : pseudo-alcoolique**

PBF stéatose, corps de Mallory, l'inflammation, fibrose

MDCT : tamoxifène, œstrogène, inhibiteur calcique

## **4-Granulomatose hépatique : asymp/cholestase**

Dc/PBF, granulome+/- couronne eosino caseum –

MdCT peni quinidine, augmentin, oestro progetatif sulfamide, regression des lesions

**5-Lesion vasculaire :** Thrombose portale MVO péliose

MDCT : œstrogène ,AZT, stéroïdes anabolisants, CTC MTX

## **VII. Diagnostic**

### **Critères chronologiques :**

Intervalle entre l'introduction de traitement et le début de l'hépatite- une semaine- 03 mois

Régression des anomalies biologiques après interruption du traitement Récidive des anomalies biologiques en cas de re introduction accidentelle de médicament responsable (a proscrire)

### **Reconnaître l'hépatite:**

Anamnèse: Dc d'élimination+++++ Notion de prise d'alcool, contagé viral, phyto++ ou autre toxique liste des MDC, durée, posologie, Chronologie compatible? Hépatotox retardée possible Rechercher des S d'hypersensibilité. Arrêter immédiatement tout MDC sauf nécessité Examen: S de chronicité, de gravité ? Biologie: BH, TP, sérologie virale A. B ± C, BAI, B. cuivre, fer....

### **Ne jamais réintroduire+++**

Échographie: éliminer une cause biliaire Exploration cardiaque ◇ ischémie hépatique Histologie: peut aider au Dc si les ex préalables ne sont pas concluants: lésions centro-lobulaires+++ PN éosinophiles+++

Ex spécifiques: ACAM M6, dosage sanguin et urinaire des métabolites du MDC suspecté.

Argument évolutif à l'arrêt du MDC +++ parfois lente Ne jamais réintroduire+++

### **Difficultés diagnostiques:**

Diagnostic Difficultés diagnostiques: Malades âgés, tarés, MDC oubliés MDC nombreux administrés simultanément Hépatotox de ce MDC méconnue

## **VIII. Mesures préventives contre l'hépatotoxicité médicamenteuse :**

-Éviter l'association MDC majorant le risque d'hépatotoxicité

-Vigilance si sujet âgé, polymédiqué, prise d'alcool concomitante, hépatopathie s/jacente, ATCD d'H. MDC.

-Ne jamais réintroduire un MDC si hépatotox suspectée.

-Si paracétamol N acetyl cysteine ; TH si H. fulminante