



HAL
open science

Les hépatites médicamenteuses : étiologie, mécanisme et étude pharmacoépidémiologique à partir du site Hépatox®

Julie Pernel

► **To cite this version:**

Julie Pernel. Les hépatites médicamenteuses : étiologie, mécanisme et étude pharmacoépidémiologique à partir du site Hépatox®. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01770662

HAL Id: hal-01770662

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770662v1>

Submitted on 2 Jun 2021

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-thesesexercice-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>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 26 septembre 2013 sur un sujet dédié à :

**LES HEPATITES MEDICAMENTEUSES : ETIOLOGIE, MECANISME ET ETUDE
PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUE A PARTIR DU SITE HEPATOX®**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par PERNEL Julie

née le 24 octobre 1988

Membres du Jury

Président :	Monsieur GIBAUD Stéphane	Maître de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Madame AKTOP Michèle	Docteur en pharmacie
	Monsieur FERRARI Luc	Professeur à la faculté de pharmacie de Nancy
	Madame SOCHA Marie	Pharmacien hospitalo-universitaire

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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 des 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et président de jury,

Monsieur GIBAUD Stéphane, professeur de pharmacie clinique à la faculté de Nancy,

Je vous remercie d'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,

Pour vos enseignements durant tout notre cursus universitaire,

De m'avoir apporté vos conseils et de vous être impliqué dans la réalisation de cette thèse,

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mes juges,

*Madame AKTOP Michèle, Pharmacien hospitalier à la maison hospitalière
Saint Charles*

Pour avoir accepté de faire partie du jury,

*Pour votre gentillesse pendant le stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire et pour
m'avoir fait partager votre expérience,*

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Madame SOCHA Marie, Pharmacien hospitalier au CHU de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse,

Pour vos enseignements en 5^{ème} année,

Pour avoir relu ce travail avec attention,

Veillez croire en mon profond respect et ma sincère gratitude.

*Monsieur FERRARI Luc, professeur de toxicologie à la faculté de
pharmacie de Nancy,*

Pour me faire l'honneur d'être présent pour juger cette thèse,

Pour vos enseignements durant notre cursus universitaire,

Pour apporter votre avis professionnel sur ce sujet,

Veillez trouver le témoignage de ma reconnaissance.

A ma famille,

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenue et encouragée, pour m'avoir donné la chance de réaliser mes études et pour m'avoir permis d'être ce que je suis devenue aujourd'hui. Je vous dois cette réussite.

A ma mamie,

Qui nous a quittés trop tôt d'une hépatite médicamenteuse et à qui je dédie cette thèse.

A pépère, mémère,

Qui m'ont toujours encouragés, j'aurais aimé que vous soyez là pour voir la fin de mes études.

A ma marraine,

Pour avoir toujours été là pour moi et pour être présente en ce jour.

A Stéphane,

Merci pour ton soutien pendant toute la réalisation de cette thèse, pour m'avoir aidé les dernières semaines,

Merci de toujours m'encourager et de croire en moi,

Pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble et tous ceux que nous passerons encore,

Je t'aime.

A toute ma famille,

Pour m'avoir toujours encouragée et pour être toujours présents.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueilli aussi chaleureusement et pour votre gentillesse.

A mes amis,

Victorien, Lucie, Arnaud mon binôme, Isabelle, Alexandre, Gabriel, Boun-Thaïl, Maude, Stéphanie, Andréa, Chloée, Emilie, Lucie, Sandra et tous les autres.

Pour tous ces bons moments que l'on a passé ensemble que ce soit au lycée, à la fac ou en soirées, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

Aux pharmacies,

Pharmacie des Ballons à Saint Maurice sur Moselle,

Pour m'avoir fait découvrir l'univers de la pharmacie en 3^{ème} et m'avoir accueilli durant mon stage d'initiation, Merci.

Pharmacie MAGET à Cornimont,

A Monsieur et Madame MAGET,

Pour m'avoir fait part de votre expérience et de vos connaissances,

Pour votre sympathie,

Je vous remercie chaleureusement.

Pharmacie ROUSSEL à Saint-Max,

Un grand merci à toute l'équipe pour avoir partagé votre savoir et m'avoir accueilli aussi gentiment pendant mon stage de 6^{ème} année,

Merci aussi pour tous les bons moments de rigolade qu'on a passé.

SOMMAIRE

TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE DES FIGURES	6
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 ANATOMIE, FONCTIONNEMENT DU FOIE ET IMPACT DES MEDICAMENTS	9
1 Rappels anatomiques du foie.....	10
1.1 Anatomie.....	10
1.2 Vascularisation	11
1.3 Segments hépatiques.....	11
1.4 Innervation et unités cellulaires	13
1.5 Types cellulaires.....	13
2 Rappels physiologiques du foie	15
2.1 Métabolisme hépatique.....	15
2.1.1 Métabolisme des nutriments	15
2.1.2 Métabolisme des xénobiotiques	16
2.2 Formation de la bile	19
2.3 Rôle des mitochondries	20
PARTIE 2 DIAGNOSTIC, CLASSIFICATION ET TRAITEMENT DES HEPATOPATHIES	22
1 Diagnostic	23
1.1 Interrogatoire	23
1.2 Examen clinique.....	24
1.3 Diagnostic biochimique.....	25
1.3.1 Facteurs de la coagulation.....	25

1.3.2	Bilirubine sérique	25
1.3.3	Aminotransférases sériques	26
1.3.4	Phosphatases alcalines sériques	26
1.4	Ponction biopsique du foie	26
1.5	La cytoponction	28
1.6	Imagerie	29
1.6.1	Radiographie	29
1.6.2	Echographie	29
1.6.3	Autres techniques	30
2	Manifestations cliniques	31
2.1	L'ictère	31
2.2	La cholestase	33
2.3	La nécrose toxique	35
2.4	Les hépatites aiguës	35
2.4.1	Hépatites cytolytiques	36
2.4.2	Hépatites cholestatiques	36
2.5	Les hépatites chroniques	37
2.6	La cirrhose	39
2.7	L'insuffisance hépatocellulaire	41
2.8	L'encéphalopathie hépatique	43
2.9	L'hypertension portale	44
2.10	L'ascite	46
2.11	Les tumeurs	50
2.11.1	Les tumeurs bénignes	50
2.11.2	Les tumeurs malignes	51
2.12	Le syndrome hépato-rénal	53

3	Mécanismes.....	54
4	Traitement.....	56
4.1	La transplantation hépatique	57
4.2	Le rejet de greffe	60
4.2.1	Traitement préventif du rejet.....	61
4.2.2	Traitement curatif du rejet.....	61
4.3	Résultats des greffes de foie	62
4.4	Progrès et recherche en cours	62
PARTIE 3 ETUDE DES DONNEES D’HEPATOTOXICITE A PARTIR DU SITE HEPATOX® .		63
1	Méthodologie	64
2	Médicaments responsables d’atteintes aiguës.....	64
2.1	Isoniazide.....	64
2.2	Carbamazépine	65
2.3	Paracétamol	67
2.4	Halothane	70
2.5	Phénytoïne	72
2.6	Pyrazinamide	73
2.7	Amoxicilline + acide clavulanique.....	73
2.8	Amiodarone.....	74
2.9	Les autres médicaments responsables d’atteintes aiguës	75
3	Médicaments responsables d’atteintes chroniques	77
3.1	Méthotrexate	77
3.2	Nitrofurantoïne.....	79
3.3	Methyldopa	80
3.4	Minocycline	81
3.5	Autres médicaments responsables d’atteintes chroniques	83

CONCLUSION	84
BIBLIOGRAPHIE	85

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Puissants inhibiteurs de certains CYP (6)	18
Tableau 2 : Classification des atteintes hépatiques aiguës	36
Tableau 3 : Causes d'hépatites aiguës graves (étude prospective aux USA de 1998 à 2007) (24)	67
Tableau 4 : Les 100 principaux médicaments incriminés dans les hépatites cytolytiques (40)	75
Tableau 5 : Les 100 principaux médicaments incriminés dans les hépatites cholestatiques (40)	76
Tableau 6 : Les 100 médicaments les plus incriminés dans les hépatites chroniques (40)	83

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du foie, face crâniale (4)	10
Figure 2 : Vascularisation du foie (7).....	11
Figure 3 : Segmentation hépatique (9)	12
Figure 4 : Cellules endothéliales et cellules de Kupffer (11)	14
Figure 5 : Cellules étoilées (12).....	15
Figure 6 : Voies métaboliques dans le foie (13)	16
Figure 7 : Métabolisme des xénobiotiques au niveau cellulaire (14)	17
Figure 8 : Le système biliaire (16)	19
Figure 9 : Rôle des mitochondries dans les stéatohépatites (19)	21
Figure 10 : Ponction biopsique du foie (21)	27
Figure 11 : Scanner abdominal avec cirrhose (22).....	30
Figure 12 : Métabolisme de la bilirubine (25)	32
Figure 13 : Comparaison d'un patient sain et d'un patient avec ictère cholestatique (à droite) (26)	33
Figure 14 : Comparaison des différents scores (27)	38
Figure 15 : Schéma représentant les différents scores Metavir (28)	38
Figure 16 : Foie cirrhotique nodulaire (29)	40
Figure 17: Angiomes stellaires (30).....	42
Figure 18 : Varices œsophagiennes en endoscopie (31).....	45
Figure 19 : Photo d'un patient présentant une ascite (33)	47
Figure 20 : Cible d'action des différents traitements possibles lors de l'ascite (34)	49
Figure 21 : IRM d'un hémangiome du foie (35).....	50
Figure 22 : Carcinome hépato-cellulaire (36)	52
Figure 23 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes (37)	56
Figure 24 : DRESS syndrome (42).....	66
Figure 25 : Métabolisme du paracétamol (43)	69
Figure 26 : Mécanisme de toxicité de l'halothane sur le foie (45)	71
Figure 27 : Hépatite chronique sévère avec nécrose (64)	79

Figure 28 : A : Hépatite auto-immune induite par la minocycline, B : Grossissement de la vue A (68)82

INTRODUCTION

Le foie est un organe métabolique jouant un rôle essentiel dans la biotransformation et l'élimination des médicaments (1). C'est pour cela que les médicaments représentent une cause importante et fréquente de lésions hépatiques. Ces lésions peuvent être de toutes sortes et peuvent aller d'une simple élévation des enzymes hépatiques au décès du patient.

Les hépatites médicamenteuses aiguës constituent la complication la plus fréquente de l'iatrogénie médicamenteuse et elles représentent la cause la plus fréquente d'hépatite aiguë après 50 ans (2).

Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes, elles sont généralement détectées par des anomalies de tests hépatiques comme le dosage sérique des aminotransférases et des phosphatases alcalines ou par des symptômes non spécifiques tels que l'asthénie, les nausées ou les vomissements (3).

La première partie consistera en un rappel anatomique et fonctionnel du foie, la deuxième partie portera sur les rappels physiologiques du foie indispensable pour comprendre comment les médicaments interagissent avec le foie et sont responsables d'hépatopathies.

Enfin la dernière partie traitera des médicaments les plus incriminés dans les hépatites, que ce soit aiguës ou chroniques grâce aux données recueillies sur le site hépatox® du docteur BOUR Michel. L'hépatotoxicité des médicaments les plus incriminés sera détaillée et les autres seront listés sous forme de tableaux.

Les hépatites médicamenteuses sont nombreuses mais diffèrent énormément sur leur mécanisme d'action et sur les conséquences qu'elles sont susceptibles d'entraîner...

PARTIE 1 ANATOMIE,
FONCTIONNEMENT DU FOIE
ET IMPACT DES
MÉDICAMENTS

Cette première partie est dédiée aux rappels anatomiques et physiologiques du foie ainsi que les raisons pour lesquelles le foie est le principal organe cible des médicaments.

1 Rappels anatomiques du foie

1.1 Anatomie

Le foie, de forme triangulaire avec un poids compris entre 1400 et 1600 grammes est la glande la plus volumineuse du corps humain. Il est composé de deux grands lobes, le droit et le gauche séparés par l'insertion du ligament falciforme vers l'avant et le ligament hépatogastrique et le sillon du ligament rond vers l'arrière.

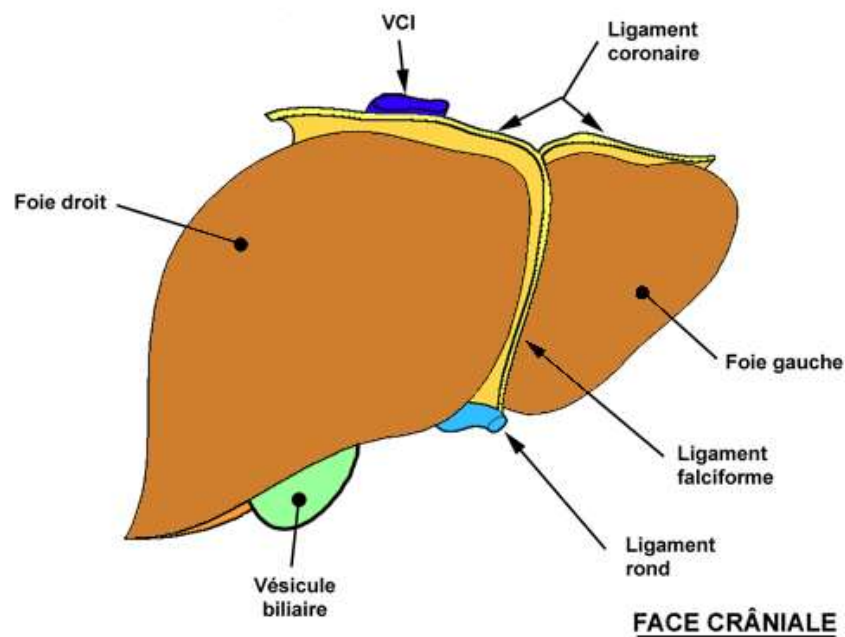


Figure 1 : Anatomie du foie, face crâniale (4)

Il est situé dans la partie haute de l'abdomen sous l'hémithorax droit et s'étend habituellement jusqu'à la ligne médiane (1) (3).

1.2 Vascularisation

La vascularisation du foie est très importante, elle représente 25% du débit cardiaque. De plus, le foie reçoit la totalité du sang veineux provenant du tube digestif, il est par conséquent le lieu de passage de la plupart des médicaments administrés par voie orale qu'il va ensuite métaboliser, c'est ce que l'on appelle l'effet de premier passage hépatique. La vascularisation se fait au niveau du hile hépatique essentiellement par la veine porte (75% du débit sanguin soit 1500mL/min) qui est la réunion de la veine splénique et de la mésentérique supérieure, le reste étant apporté par l'artère hépatique (25%). Le sang venant de la veine porte et de l'artère porte sont ensuite mélangés dans les sinusoides, puis dans les veinules hépatiques (5) (6).

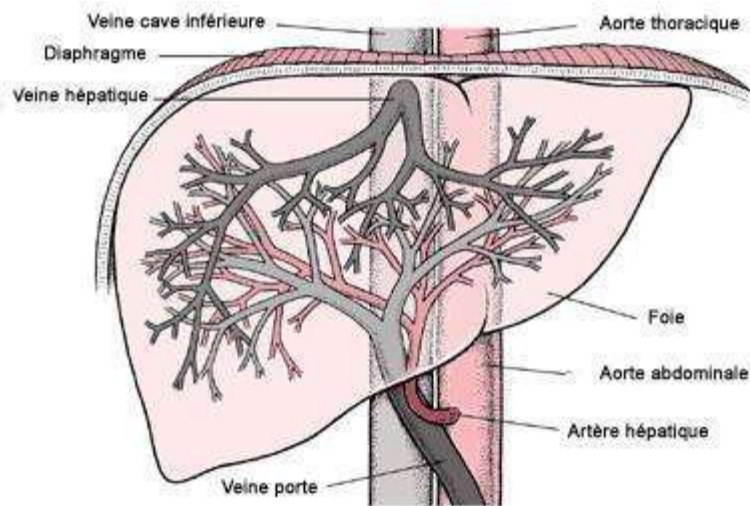


Figure 2 : Vascularisation du foie (7)

1.3 Segments hépatiques

Le foie est composé de plusieurs unités fonctionnelles indépendantes qui représentent les segments hépatiques ou segments de Couinaud. Chaque segment possède un pédicule artérioporte, une voie biliaire ainsi qu'une veine hépatique.

Le segment I correspond au lobe caudé ou lobe de Spiegel. Il est fortement vascularisé par plusieurs branches venant de la branche porte mais également fortement drainé par des veines hépatiques multiples dont certaines sont anastomosées avec des veines hépatiques principales. En raison de ce drainage veineux, ce segment peut s'hypertrophier.

Les segments II et III correspondent au lobe gauche, la vascularisation est assurée par des branches de l'artère hépatique gauche et le drainage veineux par la veine hépatique gauche.

Le segment IV (ou lobe carré) forme le secteur paramédian gauche. Il se situe entre le lobe gauche et le segment droit, et il est vascularisé par plusieurs branches portes et drainé par les branches de la veine hépatique médiane.

Les segments V et VIII forment le secteur paramédian. Ces segments sont vascularisés par les branches portes antérieures droites.

Les segments VI et VII forment le secteur latéral droit, vascularisé par la veine hépatique droite. Le foie par sa vascularisation peut être divisé en deux parties : le foie droit et le foie gauche, chacun vascularisé par sa branche porte (8).

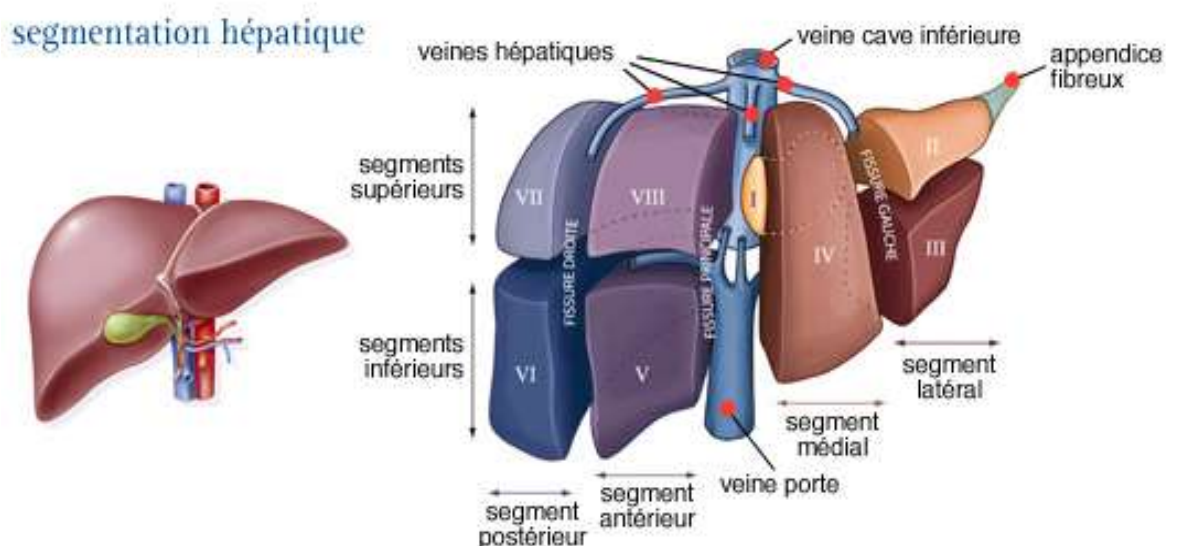


Figure 3 : Segmentation hépatique (9)

1.4 Innervation et unités cellulaires

Le foie est innervé par le système nerveux autonome avec les fibres sympathiques qui proviennent de la moelle thoracique et les fibres parasympathiques qui proviennent de l'hypothalamus.

Au niveau microscopique, le foie est constitué d'un grand nombre d'unités fonctionnelles indépendantes, appelées « lobules », chacun étant limité par quatre à six espaces portes et possédant une veinule terminale.

Au niveau physiologique, l'unité la plus logique est l'acinus. Le centre de l'acinus correspond à l'espace porte, avec en périphérie de l'acinus les veinules hépatiques.

Les hépatocytes disposés en travées monocellulaires rayonnant de l'espace porte aux veinules hépatiques forment l'essentiel de l'organe (8).

1.5 Types cellulaires

Il existe principalement 5 types cellulaires :

- Les hépatocytes qui représentent 80% des cellules du foie ont un rôle prépondérant. En effet, elles participent au maintien de l'homéostasie et permettent de détoxifier une grande majorité des xénobiotiques. De plus elles ont une fonction exocrine en synthétisant et en sécrétant la bile mais également une fonction endocrine par la synthèse et la sécrétion des protéines plasmatiques (10).
- Les cellules endothéliales qui contrairement aux autres endothéliums ne présentent pas de lame basale mais possèdent en revanche de nombreuses fenêtres permettant le passage des différents nutriments et autres molécules (numéro 2 sur la figure 4).

- Les cellules fusiformes de Kupffer, qui sont des macrophages se trouvant dans les sinusoides. Ils sont fixés aux structures sous-endothéliales par leurs pseudopodes. La phagocytose peut commencer par une phase d'opsonisation avec la fixation d'opsonine autour de l'agent cytotoxique, ensuite grâce au chimiotactisme, les cellules de Kupffer sont attirées vers l'agent qui se fixe ensuite à ces cellules. Les cellules de Kupffer pourront ensuite détruire les particules étrangères permettant l'élimination des différentes toxines et la modulation de la réponse immunitaire grâce à la libération de médiateurs et d'agents cytotoxiques (numéro 1 sur la figure 4).

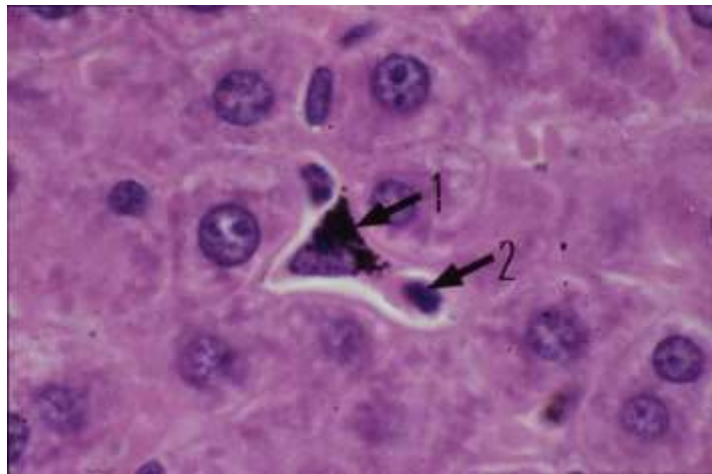


Figure 4 : Cellules endothéliales et cellules de Kupffer (11)

- Les cellules étoilées également appelées lipocytes. Elles sont activées par des cytokines lors de lésions hépatiques et deviennent fibreuses en perdant leurs lipides. Ces cellules sont alors prolifératives, elles interviennent dans la fibrogénèse hépatiques. Elles sont par conséquent la cible des traitements anti-fibrotiques.

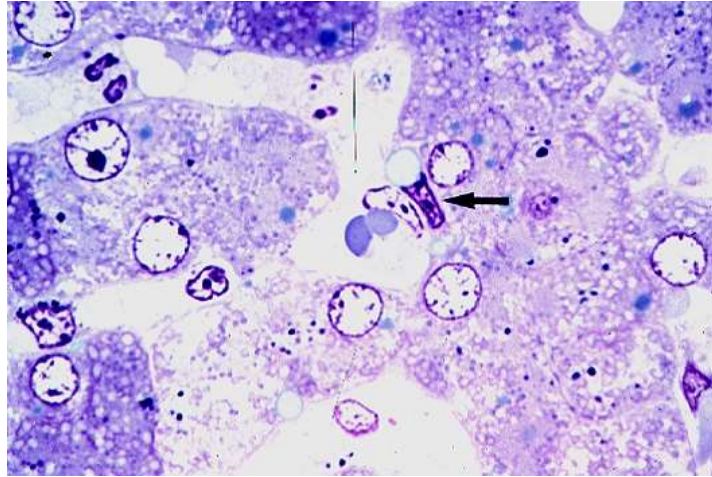


Figure 5 : Cellules étoilées (12)

- Les cellules à granulation, assez rare qui sont des lymphocytes dont le cytoplasme contient de nombreux granules pouvant libérer la perforine. Cette protéine attaque les membranes cellulaires et peut détruire les cellules tumorales ou infectées par certains virus (8).

2 Rappels physiologiques du foie

2.1 Métabolisme hépatique

2.1.1 Métabolisme des nutriments

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des différents nutriments. Il permet le maintien de la glycémie en utilisant le glucose des aliments et en le stockant sous forme de glycogène par la voie de la glycogénèse. Il dégrade également le glycogène en glucose par la voie de la glycogénolyse. Il peut aussi produire du glucose à partir d'acides aminés par la voie de la glyconéogenèse. L'hypoglycémie liée à une hépatopathie est rare car cela implique que moins de 20% de la fonction hépatique soit fonctionnelle.

Le foie synthétise également une grande partie des protéines plasmatiques, en particulier l'albumine et les globulines (sauf les gammaglobulines). L'albumine en plus de permettre le maintien de la pression artérielle est responsable du transport des médicaments. Le foie permet le catabolisme des acides aminés qui seront transformés en urée.

Il est capable d'extraire les acides gras des aliments et une estérification permet de les transformer en triglycérides. Il est responsable aussi de la synthèse du cholestérol et de son catabolisme en sels biliaires.

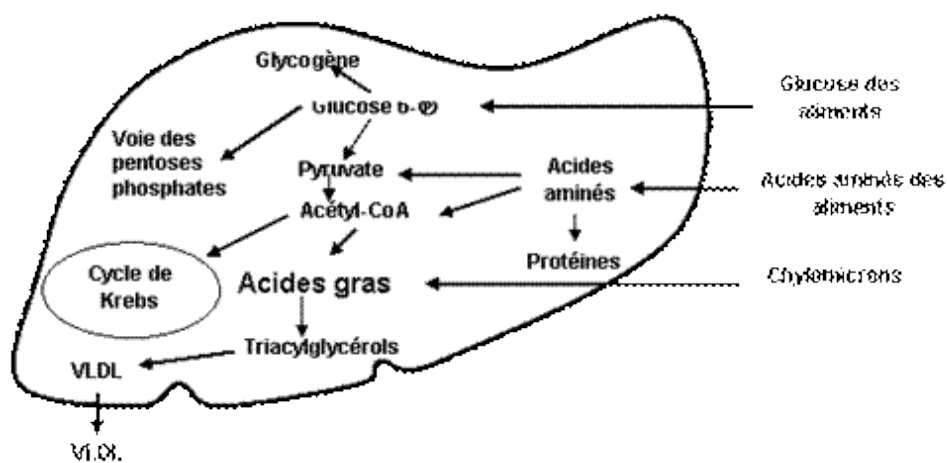


Figure 6 : Voies métaboliques dans le foie (13)

2.1.2 Métabolisme des xénobiotiques

La plupart des xénobiotiques hydrosolubles sont éliminés par le rein, cependant le rein ne peut pas éliminer directement les molécules liposolubles. Le foie joue un rôle majeur dans l'élimination des médicaments liposolubles. Les principes actifs lipophiles grâce à leur grande solubilité dans les lipides passent rapidement par diffusion à travers l'intestin pour se retrouver dans la circulation sanguine. Le foie détoxifie les xénobiotiques et empêche qu'ils passent dans la circulation générale. La vitesse d'élimination, c'est-à-dire, la clairance hépatique dépendra du flux hépatique, de la vitesse de métabolisation et de la liaison plasmatique des médicaments aux protéines (8).

Le foie permet de modifier les molécules liposolubles en molécules hydrosolubles par des réactions d'oxydation (phase I) et de conjugaison (phase II). La troisième phase a lieu après la fonctionnalisation, les transporteurs tels que les P-glycoprotéines ou les Multidrug Resistance Proteins acheminent les xénobiotiques au travers des membranes afin de les éliminer de la cellule (1) (3) (14).

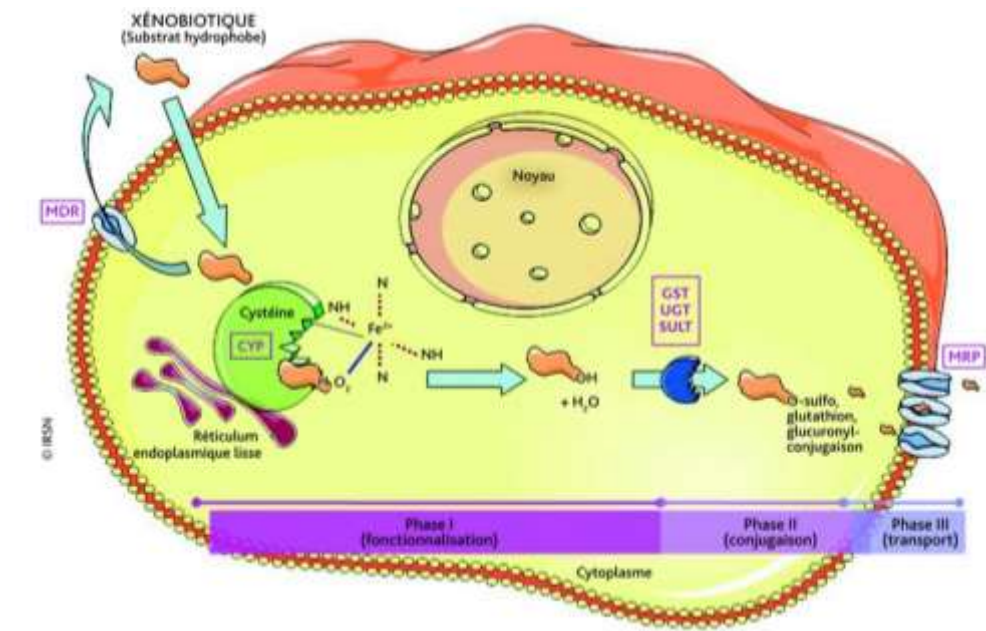


Figure 7 : Métabolisme des xénobiotiques au niveau cellulaire (14)

Les réactions d'oxydation permettent de greffer un groupement polaire pour augmenter la solubilité dans l'eau grâce à des enzymes en particulier : les oxydases. Ces isoenzymes qui forment la superfamille d'isoenzyme : les cytochromes P450 se situent dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes. Les enzymes sont concentrées essentiellement dans la zone périportale ou autour de la veinule hépatique. Il existe plusieurs variétés de CYP pouvant être séparées en plusieurs groupes : I, II, III, IV puis en sous-familles A, B, C. Chaque isoenzyme du CYP peut agir sur plusieurs médicaments à la fois mais peut avoir une action différente selon qu'il diminue la toxicité de la molécule ou qu'il produit des métabolites réactifs qui pourront être toxiques. Les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 interviennent dans le métabolisme de la moitié des médicaments, ce sont les enzymes les plus abondantes dans le foie. Certaines molécules peuvent provoquer une induction ou une

inhibition du CYP comme le tabac, l'alcool et par conséquent modifier l'action des CYP. De plus, il peut exister des variations d'expression de certains gènes provoquant un déficit en un sous type de CYP (1) (8).

Tableau 1 : Puissants inhibiteurs de certains CYP (6)

CYP	Inhibiteur
3A4	Kétoconazole et autres azolés Macrolides (érythromycine, clarithromycine) Thé vert Jus de pamplemousse
2C9	Fluconazole Fluvoxamine Fluoxétine
2C19	Fluconazole
1A2	Fluconazole Fluoroquinolones

Les réactions de conjugaisons sont permises grâce à certaines enzymes situées dans le réticulum endoplasmique, le cytosol ou les mitochondries. Par exemple l'UDP-glucuronyl transférase permet la conjugaison de certains médicaments avec l'acide glucuronique, le glutathion, le sucre, les sulfates et les acides aminés, ce qui augmente la solubilité du médicament afin de faciliter son élimination par le rein (1).

2.2 Formation de la bile

Le foie est responsable de la sécrétion de la bile. Elle est constituée majoritairement d'eau, elle est iso-osmotique au plasma et contient moins de 5% de solides. Les principaux solutés sont les sels biliaires qui sont formés à partir du cholestérol. Le foie sécrète les différentes molécules produites dans les canalicules. La bile est sécrétée à raison de 500 mL par jour et permet l'élimination des principaux métabolites toxiques y compris les médicaments transformés ainsi que le cholestérol et des produits de dégradation des lipides. Elle permet également la digestion de certaines graisses alimentaires et vitamines liposolubles.

La bile est ensuite stockée dans la vésicule biliaire lors des périodes de jeûne. Lors d'un repas il y a libération de cholécystokinine par l'intestin grêle ce qui déclenche une contraction de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi qui permet la sortie de la bile dans le duodénum par l'ampoule de Vater (8).

Les médicaments après excrétion dans la bile se retrouvent dans la lumière intestinale où ils pourront être réabsorbés, c'est ce que l'on appelle le cycle entéro-hépatique (15).

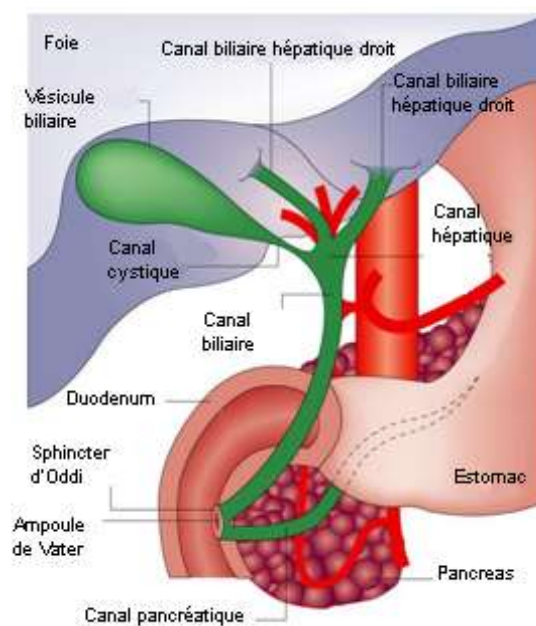


Figure 8 : Le système biliaire (16)

2.3 Rôle des mitochondries

Les mitochondries ont un rôle majeur dans l'oxydation des acides gras et la production d'énergie. Dans la mitochondrie, les acides gras sont transformés par le processus cyclique de la β -oxydation en unités d'acétyl-CoA qui peuvent ensuite former les corps cétoniques ou être dégradés en CO_2 par le cycle de Krebs. L'oxydation et le cycle de Krebs produisent du NADH et le FADH_2 qui sont ensuite oxydés en NAD^+ et en FAD par la chaîne respiratoire mitochondriale. Ce NAD^+ et FAD permettent de maintenir l'oxydation des graisses et de produire de l'énergie.

Les médicaments peuvent provoquer une modification des mitochondries responsables d'hépatites cytolytiques et de stéatoses.

Lorsque la β -oxydation mitochondriale des acides gras est inhibée par un médicament cela entraîne une estérification plus importante des triglycérides qui s'accumulent sous forme de fines vésicules et vont provoquer une stéatose microvésiculaire. Lorsque l'inhibition de la β -oxydation devient chronique, les fines vésicules fusionnent ce qui provoque alors une stéatose macrovacuolaire caractérisée par une énorme vacuole lipidique qui refoule le noyau de l'hépatocyte. Cette stéatose entraîne ensuite une incapacité du foie à produire de l'énergie et peut provoquer une atteinte de plusieurs organes avec une insuffisance hépatocellulaire parfois associée à une insuffisance rénale, une pancréatite et allant même jusqu'à l'atteinte cérébrale pouvant provoquer un coma et le décès du patient.

Une altération des mitochondries peut être également provoquée par une inhibition première de la chaîne respiratoire avec un déficit énergétique provoquant soit un dysfonctionnement cellulaire et même parfois la mort de la cellule. L'inhibition du transfert des électrons peut également provoquer une réduction des complexes respiratoires à l'origine de la formation d'espèces réactives de l'oxygène et d'un stress oxydant augmentant les lésions cellulaires (17) (18).

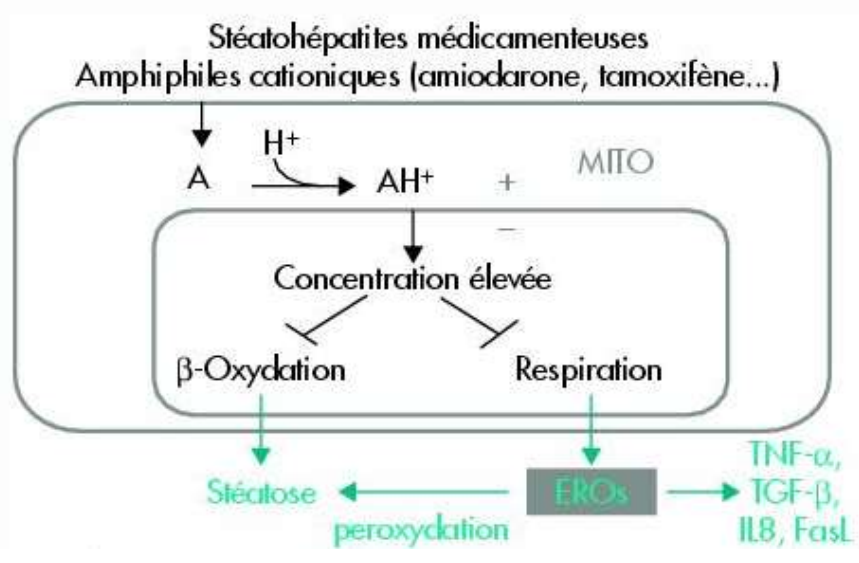


Figure 9 : Rôle des mitochondries dans les stéatohépatites (19)

PARTIE 2 DIAGNOSTIC,
CLASSIFICATION ET
TRAITEMENT DES
HEPATOPATHIES

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des médicaments, en effet il est le lieu de passage de la plupart d'entre eux et il est le seul à pouvoir les détoxifier afin qu'ils puissent être éliminés par le rein. Le foie en détoxifiant les médicaments peut être responsable de la formation d'intermédiaires toxiques qui seront responsables de lésions du foie.

1 Diagnostic

Lors d'une suspicion d'atteinte hépatique lors d'un interrogatoire, on réalise en premier lieu un examen clinique puis une échographie. On effectue ensuite des tests hépatiques plus ou moins spécifiques et par d'autres techniques d'imagerie. Enfin si cela est nécessaire, on effectue une ponction biopsique ou cytoponction (3).

1.1 Interrogatoire

La plupart des médicaments peuvent induire une hépatite, il est donc important de réaliser un interrogatoire détaillé pour connaître la consommation de médicaments et celui qui pourrait être responsable d'une hépatite (8).

L'interrogatoire est réalisé afin d'étudier les prises médicamenteuses, ainsi que la prise d'alcool, de champignons, une exposition à divers toxiques ou des risques liés à certains virus tels que le virus des hépatites A, B, C et E ainsi que le CMV et l'EBV (5) (3).

Lors d'une suspicion d'hépatite médicamenteuse, il est important d'étudier les traitements chroniques du patient mais également les traitements ponctuels ainsi que l'automédication. La posologie et la durée de traitement devront être établies ainsi que l'intervalle avant l'apparition des symptômes cliniques ou des modifications biochimiques afin de déterminer si l'hépatite est imputable ou non à une prise médicamenteuse.

Si l'on a une rechute après réadministration du médicament potentiellement en cause cela confirme le diagnostic, cependant elle ne doit pas être volontaire car elle peut conduire à une insuffisance hépatocellulaire et même à la mort du patient.

Cependant il n'est pas facile de diagnostiquer une hépatite médicamenteuse car le patient ne pense pas toujours à citer certains médicaments, et la recherche n'est pas faite s'il n'est pas répertorié comme étant hépatotoxique (3).

1.2 Examen clinique

L'anamnèse détaillée et l'examen physique le plus complet possible du patient permettent généralement une orientation diagnostique fiable. Lors de l'auscultation du patient, le médecin doit déterminer si l'affection est aiguë ou chronique, s'il s'agit d'un problème hépatocellulaire primitif ou d'un trouble de la sécrétion hépatobiliaire, ou s'il s'agit plutôt d'un trouble vasculaire. Il est possible de déceler des signes d'hépatopathie chronique telle qu'un foie dur ou une hypertension portale. La palpation et la percussion permettent de délimiter les limites inférieures et supérieures (le foie normal a une hauteur de 10 cm) (8) (5).

Un foie facilement palpable ne sera pas forcément hypertrophié. En effet il se peut qu'il soit poussé par un emphysème. Il faut définir si le bord inférieur du foie est moussé et régulier, s'il est tranchant cela indique un problème. La palpation permet également de déterminer si la face antérieure a une consistance régulière et ferme chez le sujet normal ou molle et irrégulière chez le sujet malade. Si la consistance est caoutchouteuse mais reste assez tranchante, cela indique une infiltration graisseuse ou une hépatite aiguë. En revanche si le bord est induré et émoussé cela évoque plutôt une fibrose chronique. La constatation d'une douleur lors de la palpation du foie doit conduire à une exploration plus approfondie.

Cependant de nombreuses pathologies hépatiques telles que les tumeurs malignes, les nodules cirrhotiques ne peuvent pas être décelés à la palpation ce qui implique une recherche et un examen plus approfondi lors de symptômes évoquant une atteinte hépatique (3) (8).

1.3 Diagnostic biochimique

1.3.1 Facteurs de la coagulation

Le foie synthétise la plupart des facteurs de la coagulation en particulier ceux dépendants de la vitamine K. Par conséquent, un dysfonctionnement hépatique entraîne une diminution des facteurs de la coagulation et donc un risque hémorragique. On constate alors un allongement de l'INR/temps de prothrombine.

Cela permet également de déceler par exemple lors de cirrhose, des thrombocytopenies en raison de l'hypersplénisme dû à l'hypertension portale (8).

1.3.2 Bilirubine sérique

La bilirubine sérique a normalement des valeurs comprises entre 5 et 17 $\mu\text{mol/L}$, principalement sous forme non conjuguée. Un subictère apparaît pour une bilirubinémie supérieure à 30 $\mu\text{mol/L}$ et un ictère franc pour une valeur supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. Un ictère peut être dû à une accumulation de bilirubine conjuguée ou non conjuguée.

Les ictères à bilirubine non conjuguée peuvent résulter d'une augmentation de la production de bilirubine ou d'une diminution de la conjugaison de la bilirubine. Dans le cas des ictères médicamenteux, on a un ictère à bilirubine conjuguée dû à un reflux dans le milieu intérieur de la bilirubine déjà conjuguée, ceci étant dû à un dysfonctionnement des hépatocytes.

La bilirubinémie représente un test peu sensible pour relater de la fonction du foie mais constitue un indicateur de maladie hépatique ou biliaire. Un dosage de la bilirubine permet aussi parfois de suivre l'évolution de la maladie (8).

1.3.3 Aminotransférases sériques

L'alanine aminotransférase (ALAT) que l'on retrouve essentiellement dans le cytosol hépatique et l'aspartate aminotransférase (ASAT) que l'on retrouve essentiellement dans le foie, les muscles cardiaques et squelettiques sont normalement présentes en quantité importante dans le foie. Elles constituent des indicateurs essentiels et sensibles des lésions hépatocellulaires et permettent de suivre la nécrose et l'inflammation. Lors de nécrose hépatique, on observe une augmentation des aminotransférases généralement supérieures à 10 fois la normale avec un rapport ALAT/ASAT supérieur à 1 (sauf lors des hépatites alcooliques). Lors d'hépatites médicamenteuses aiguës, les ALAT sont généralement entre 500 et 1500 UI/mL (contrairement aux hépatites alcooliques où elles ne dépassent généralement pas les 300 UI/mL) (8).

1.3.4 Phosphatases alcalines sériques

Les phosphatases alcalines ne sont pas toujours un très bon indicateur d'hépatopathies car elles sont souvent normales. Cependant les phosphatases alcalines augmentent de 2 à 4 fois lors de cholestase en raison d'une surproduction de PAL par les hépatocytes soumis à la cholestase ainsi qu'une excrétion insuffisante de bile.

L'étude sérique des phosphatases alcalines et des ALAT permet une orientation diagnostique du type d'atteinte lors d'hépatites aiguës (2) (8).

1.4 Ponction biopsique du foie

Lors d'une suspicion d'hépatite médicamenteuse, la ponction biopsique du foie permet d'affirmer ou d'écarter ce diagnostic. Cependant elle n'est pas indispensable et elle est généralement réalisée que pour une minorité de cas de dysfonction hépatique et en particulier pour définir le contexte étiologique. Elle permet d'obtenir une information fiable

sur le trouble hépatique tout en présentant un risque relativement faible. Généralement elle est réalisée par ponction au niveau de la voie transpariétale (5) (8) (20).

Avant toute biopsie, il est nécessaire de réaliser une échographie afin de déterminer la position et le volume du foie pour s'assurer qu'il n'y a aucune lésion focale. Dans le cas d'une lésion diffuse, la biopsie est réalisée par voie intercostale sur la ligne axillaire moyenne. La ponction biopsique peut être guidée par échographie afin de prélever à l'endroit de la lésion focale mais également en dehors (3).

Lors de la biopsie, le patient est positionné en décubitus latéral gauche ou dorsal avec une anesthésie locale. Afin de relaxer le patient un sédatif peut être administré comme une benzodiazépine. Une injection d'atropine est faite afin d'éviter tout choc vagal. Elle est contre-indiquée s'il y a un risque hémorragique ou un INR supérieur à 1,4 ainsi que s'il y a une ascite marquée (3) (5) (8).

Elle consiste à retirer un cylindre de parenchyme hépatique à l'aide d'une aiguille.

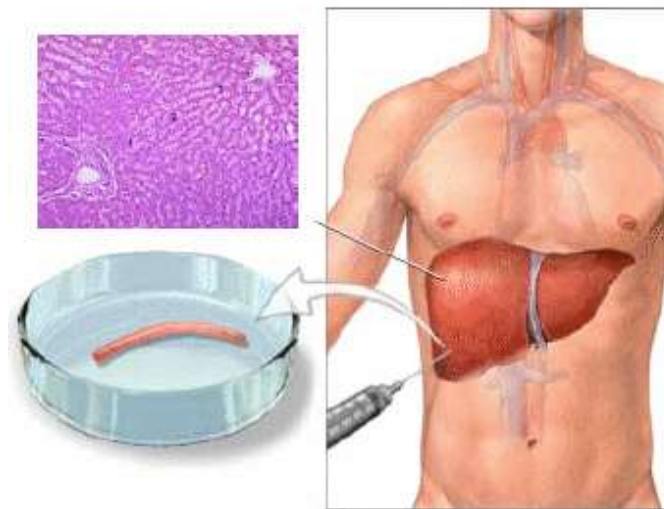


Figure 10 : Ponction biopsique du foie (21)

Examen microscopique :

Lors de la ponction biopsique, la coupe est d'abord colorée par l'hématoxyline-éosine-safran (HES) afin d'analyser la morphologie cellulaire. D'autres colorations sont également effectuées systématiquement comme les colorations des fibres réticuliniques ainsi que par le trichrome de Masson afin de définir le stade de fibrose par mise en évidence du collagène ou encore la coloration de Perls pour apprécier la surcharge ferrique.

La présence de réactions immunoallergiques est souvent en faveur d'une hépatite médicamenteuse. Lors de la biopsie, si l'on constate une topographie centrolobulaire de la nécrose hépatocytaire, cela permet d'orienter vers une hépatite médicamenteuse.

Il existe des contre-indications à la ponction biopsique du foie telles que la non coopération du malade, une ascite, une cholestase, des désordres de la coagulation (plaquettes, prothrombine), la présence de tumeurs hypervascularisées qui pourraient causer une hémorragie (3).

La biopsie pouvant être source de complications tels que la ponction d'un organe voisin, un hématome intrahépatique, un choc vagal ou des hémorragies intra-péritonéales massives, elle est de plus en plus délaissée au profit d'examen moins invasifs comme l'actitest-fibrotest® et le fibromètre® (5) (3).

1.5 La cytoponction

Elle consiste à une étude cytologique de cellules retirées à l'aide d'une très fine aiguille. Elle peut se faire de manière guidée (pour l'analyse d'une région suspecte) ou à l'aveugle pour des lésions diffuses. Elle est moins source de complications que la biopsie en raison d'un prélèvement beaucoup plus petit. Elle est généralement utilisée pour le diagnostic de tumeurs mais elle ne permet pas d'affirmer un diagnostic d'hépatite chronique (3).

1.6 Imagerie

1.6.1 Radiographie

Elle est essentielle dans le diagnostic de lésions hépatiques focales, en effet elle permet d'observer une hépatomégalie, une tumeur, des abcès ou des kystes et plus particulièrement les calcifications. Elle permet également de mettre en évidence des images gazeuses intrahépatiques généralement dans les voies biliaires intrahépatiques. Cependant, sa valeur est limitée lors de maladie hépatocellulaire diffuse telle qu'une hépatite ou une cirrhose (3) (8).

1.6.2 Echographie

L'échographie est la méthode d'imagerie la plus utilisée pour le diagnostic de pathologies hépatiques et biliaires. Elle permet de mesurer la taille du foie, de voir toute dysmorphie, c'est-à-dire toute atrophie ou hypertrophie d'un des lobes du foie, la présence de lésions ainsi que l'échogénicité des tissus hépatiques. Elle permet également de mettre en évidence une dilatation des voies biliaires hépatiques lors de cholestase. Elle constitue une méthode de choix pour différencier une cholestase intrahépatique d'une cholestase extrahépatique. Elle permet en plus comme la radiographie de repérer des lésions focales avec des traits diagnostiques caractéristiques. L'échographie par méthode standard peut être complétée par une échographie Doppler qui permet en plus de mesurer la vitesse de la circulation sanguine dans les vaisseaux hépatiques, ainsi que leur perméabilité (3) (8).

1.6.3 Autres techniques

La tomodensitométrie, cependant plus coûteuse que l'échographie peut parfois permettre d'avoir d'autres informations en particulier sur les lésions focales (8).

D'autres techniques d'imagerie telles que la scannographie, l'IRM, l'angiographie ou la scintigraphie peuvent être utilisées pour obtenir des informations supplémentaires en particulier sur les vaisseaux hépatiques mais elles sont généralement utilisées en deuxième intention en raison de leur coût (3).

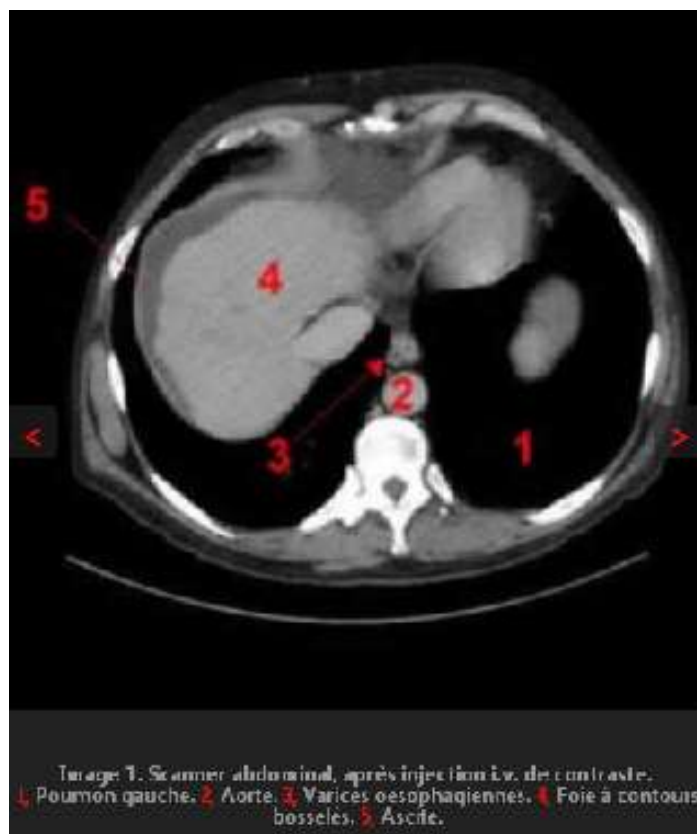


Figure 11 : Scanner abdominal avec cirrhose (22)

2 Manifestations cliniques

Les principales manifestations non spécifiques des hépatopathies sont l'anorexie, la fatigue et les malaises. Lors d'une hépatite médicamenteuse aiguë ces symptômes apparaissent généralement de façon soudaine. Lors des hépatopathies chroniques, on constate généralement une dégradation de l'état général, une perte de poids et un aspect cirrhotique caractéristique avec un abdomen gonflé par l'ascite (8) (23). Les hépatites médicamenteuses sont dans 90% des cas des hépatites aiguës (24) mais même si les hépatites chroniques sont plus rares, elles peuvent dans certains cas être responsables de cirrhose évoluant jusqu'à une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome.

2.1 L'ictère

L'ictère est un signe d'hyperbilirubinémie que l'on retrouve souvent lors d'hépatopathie. La bilirubine est un produit de dégradation des globules rouges et en particulier de l'hémoglobine. La bilirubine, pour être transportée dans le sang doit être liée à l'albumine, elle est alors sous forme de « bilirubine non conjuguée ». C'est grâce au foie qu'elle sera conjuguée avec l'acide glucuronique par les microsomes. La bilirubine non conjuguée n'est pas soluble dans l'eau, la glycuronyl-transférase permet donc qu'elle devienne soluble dans l'eau et puisse être excrétée par les urines. Lors du passage de la bilirubine dans l'intestin, elle est dégradée en pigments appelés urobilinogènes par des bactéries présentes dans l'intestin. Ce sont ses pigments qui sont normalement responsables de la couleur des matières fécales. Une partie des urobilinogènes est utilisée dans le cycle de Krebs et l'autre partie est ensuite éliminée dans les urines.

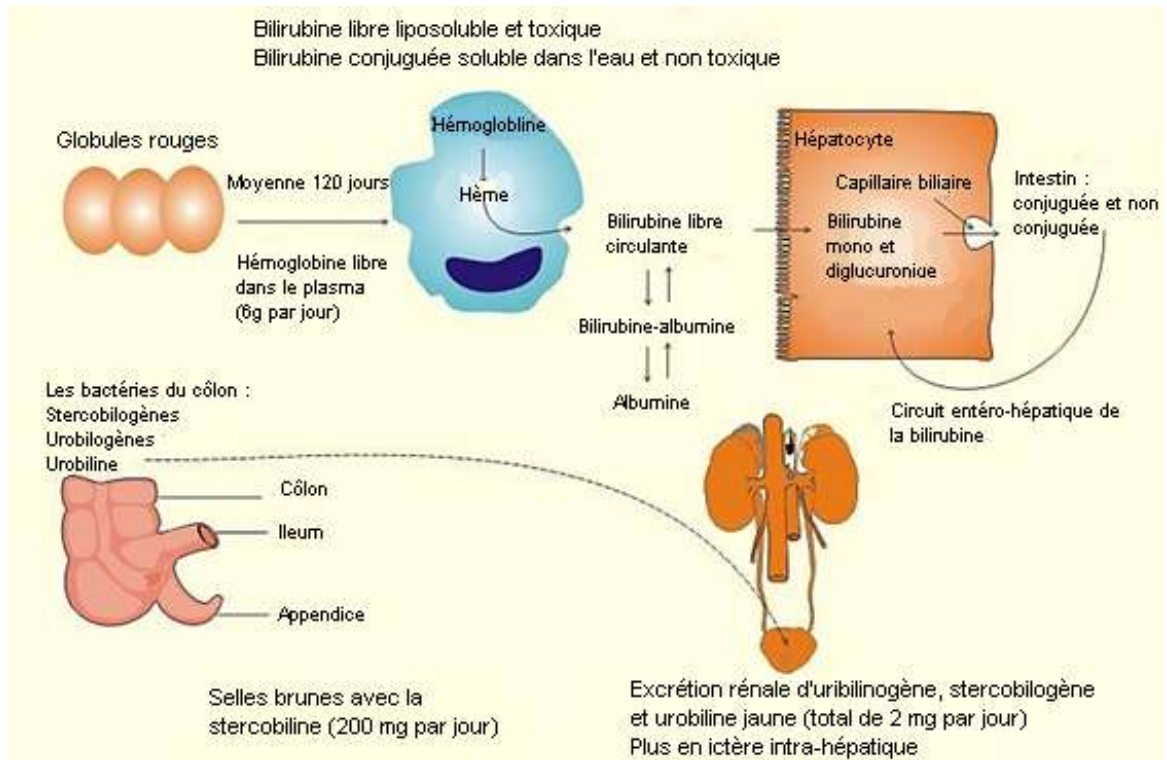


Figure 12 : Métabolisme de la bilirubine (25)

La plupart du temps, l'ictère est dû à une maladie hépatocellulaire ou une obstruction biliaire. L'ictère est dit à bilirubine conjuguée si les urines sont bruns foncés et les selles décolorées. Il est dit à bilirubine non conjuguée si les urines sont claires et les selles normales, il s'agit alors d'une cause extra-hépatique.

Sur le plan clinique il est généralement détecté que lorsque la bilirubinémie atteint le double de la valeur normalement constatée. Au départ, on constate seulement une légère coloration du blanc de l'œil mais lorsque l'ictère est présent depuis longtemps et sévère on constate un teint jaune terreux (cf. figure ci-dessous) (8).



Figure 13 : Comparaison d'un patient sain et d'un patient avec ictère cholestatique (à droite) (26)

2.2 La cholestase

La cholestase est une manifestation de symptômes due à une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire en raison d'une obstruction ou d'une diminution de production de la bile par les hépatocytes. Les causes de cet arrêt de sécrétion sont multiples et peuvent être dues aux cellules hépatiques ou même encore à l'ampoule de Vater. Elle se caractérise principalement par un prurit généralisé.

Lorsqu'on a une obstruction de la voie biliaire principale on est en présence d'une cholestase extrahépatique ayant pour causes principales la lithiase et les cancers, ou plus rarement une pancréatite, un calcul, une cholangite, une atteinte parasitaire ou bactérienne.

Lorsqu'on a une obstruction des voies biliaires intrahépatiques on est en présence d'une cholestase intrahépatique due à un arrêt ou une diminution de la production de la bile en raison d'un dysfonctionnement des hépatocytes. Elle a pour origine principale une toxicité médicamenteuse, elle peut être prévisible ou le reflet d'une réaction idiopathique à un médicament. Elle peut également avoir pour cause un cancer intrahépatique ou être une cause secondaire d'hépatite aiguë ou chronique ou d'une cirrhose (3) (8).

La cholestase est responsable de nombreuses conséquences comme la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles ainsi que l'absence d'élimination

des substances normalement éliminées par la bile. Le reflux de la bilirubine conduit à l'ictère. Lors de la cholestase, l'hépatocyte va fabriquer plusieurs substances en excès comme les phosphatases alcalines, les gammaglutamyltranspeptidase, la 5'-nucléotidase et le cholestérol. La cholestase entraîne la formation de dépôts pigmentaires appelés thrombi biliaires, dans les hépatocytes et la lumière des canalicules biliaires (3).

Cholestase anictérique :

Elle peut être asymptomatique ou se traduire par un prurit et/ou une asthénie. Plusieurs enzymes sont augmentées comme la gammaglutamyltranspeptidase, les phosphatases alcalines, la 5'-nucléotidase et parfois une augmentation modérée des aminotransférases. En revanche la bilirubine sérique est généralement normale (3).

Cholestase ictérique :

Elle est caractérisée par l'apparition d'un ictère ou jaunisse plus ou moins important. Elle est souvent accompagnée d'un prurit et de selles décolorées et grasseuses. Les anomalies sériques sont les mêmes que pour la cholestase anictérique avec en plus une augmentation de la bilirubine (3).

Une cholestase prolongée peut entraîner un amaigrissement en raison de la malabsorption des graisses. D'autres conséquences en rapport avec la malabsorption des vitamines peuvent être observées :

- Ostéopénie en raison d'une malabsorption du calcium et de la vitamine D
- Trouble de la vision nocturne en raison d'une malabsorption de la vitamine A

Lorsque la cholestase a pour origine un obstacle, le retrait de cet obstacle par chirurgie permet un rétablissement à la normale avec disparition de l'ictère en 3 ou 4 semaines.

En cas de cholestase prolongé, il est possible de supplémenter en vitamines ainsi que de modifier l'alimentation afin d'apporter des triglycérides à chaîne moyenne dont l'absorption intestinale peut se faire sans la présence d'acides biliaires. Un traitement par acide ursodésoxycholique ou ursodiol (Delursan®, Ursolvan®) peut être utilisé afin de diminuer la concentration sérique en acides biliaires hydrophobes naturels et diminuer la toxicité qui en résulte. La cholestyramine (Questran®) est une résine qui se complexe avec les acides biliaires et qui sera éliminée dans les selles. Cela permet de diminuer le prurit, cependant la cholestyramine aggrave le phénomène de malabsorption des vitamines donc doit être accompagnée d'une supplémentation en vitamines (3).

2.3 La nécrose toxique

La nécrose toxique est le résultat d'une attaque de xénobiotiques sur la membrane des hépatocytes. Elle peut se produire chez n'importe quel patient ayant pris une dose suffisante de médicament pour déclencher l'atteinte histologique. Elle est donc prévisible et étroitement liée à une prise importante de médicament. Généralement on observe alors des taux d'aminotransférases très élevés pouvant atteindre plusieurs milliers d'UI/mL (8).

2.4 Les hépatites aiguës

Contrairement à la nécrose toxique, l'hépatite aiguë n'est pas prévisible et n'a pas de relation avec la dose de médicament administrée. Elle atteint peu de patients et les raisons ne sont généralement pas bien définies. Au niveau clinique, biochimique et histologique les signes sont semblables à ceux d'une hépatite virale aiguë (8).

Une hépatite est dite aiguë si les transaminases sont normalisées dans les 6 mois après leur élévation (5).

Tableau 2 : Classification des atteintes hépatiques aiguës

Type d'atteinte	Rapport ALAT/PAL	Activité enzymatique
Cytolytique	>5	Transaminases > 2N
Cholestatique	<2	PAL > 2N
Mixte	2<R<5	PAL et ALAT > 2N

2.4.1 Hépatites cytolytiques

Les résultats orientant vers une hépatite cytolytique doivent être analysés afin d'écartier toute cause extrahépatique telle qu'une hyperhémolyse ou une myolyse.

Elle se caractérise par une nécrose plus ou moins étendue des hépatocytes avec une atteinte majoritairement centrolobulaire en raison de la forte concentration en cytochrome P450 dans cette région.

Au niveau clinique, on constate principalement un ictère avec élévation des aminotransférases (3) (5).

2.4.2 Hépatites cholestatiques

On constate une cholestase sans lésions hépatocytaires, avec la plupart du temps une infiltration dans les espaces portes de cellules mononucléées (avec parfois des polynucléaires).

Au niveau clinique on constate un prurit, un ictère, des urines foncées ainsi que des selles décolorées. Parfois il peut y avoir d'importantes douleurs abdominales ainsi qu'une fièvre. Généralement après arrêt du médicament responsable, la cholestase diminue progressivement jusqu'à guérison complète (qui peut être plus ou moins rapide) (3).

2.5 Les hépatites chroniques

Malgré le fait que les médicaments soient rarement la cause d'une hépatite chronique, ils peuvent être responsables de complications très graves pouvant conduire à la mort du patient. Les hépatites chroniques sont définies comme des lésions hépatiques nécrotiques et inflammatoires d'évolution chronique et pouvant conduire à une cirrhose. Les lésions associent une nécrose hépatocytaire, une infiltration inflammatoire et souvent une fibrose.

La nécrose est généralement focale, elle n'atteint pas toute une région lobulaire mais a généralement une topographie périportale atteignant essentiellement les hépatocytes de la lame bordante. Elle peut parfois avoir une topographie différente avec une nécrose périportale ou parfois intralobulaire avec une nécrose de quelques hépatocytes à l'intérieur des lobules. L'infiltration inflammatoire est principalement constituée de cellules mononuclées dans l'espace porte et la région périportale. La fibrose débute généralement dans la région portale puis peut pénétrer à l'intérieur des lobules.

Les scores de Knodell, Métavir et Ishak permettent d'évaluer les lésions histologiques. Ils peuvent être définis selon les scores au fibrotest et actitest. Le score de Knodell est la somme du score de la nécrose périportale, intralobulaire, de l'inflammation et de la fibrose. En revanche le score Métavir prend seulement en compte l'activité (c'est-à-dire l'évolutivité) et la fibrose.

FibroTest	METAVIR Fibrosis stage estimate	Knodell Fibrosis stage estimate	Ishak Fibrosis stage estimate
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

ActiTest	METAVIR Activity grade estimate	Knodell Necrosis estimate	Ishak Necrosis estimate
0.63-1.00	A3	A5	A4
0.61-0.62	A2-A3	A4	A3
0.53-0.60	A2	A3	A2
0.37-0.52	A1-A2	A1-A3	A1-A2
0.30-0.36	A1	A1	A1
0.18-0.29	A0-A1	A0-A1	A0-A1
0.00-0.17	A0	A0	A0

Figure 14 : Comparaison des différents scores (27)

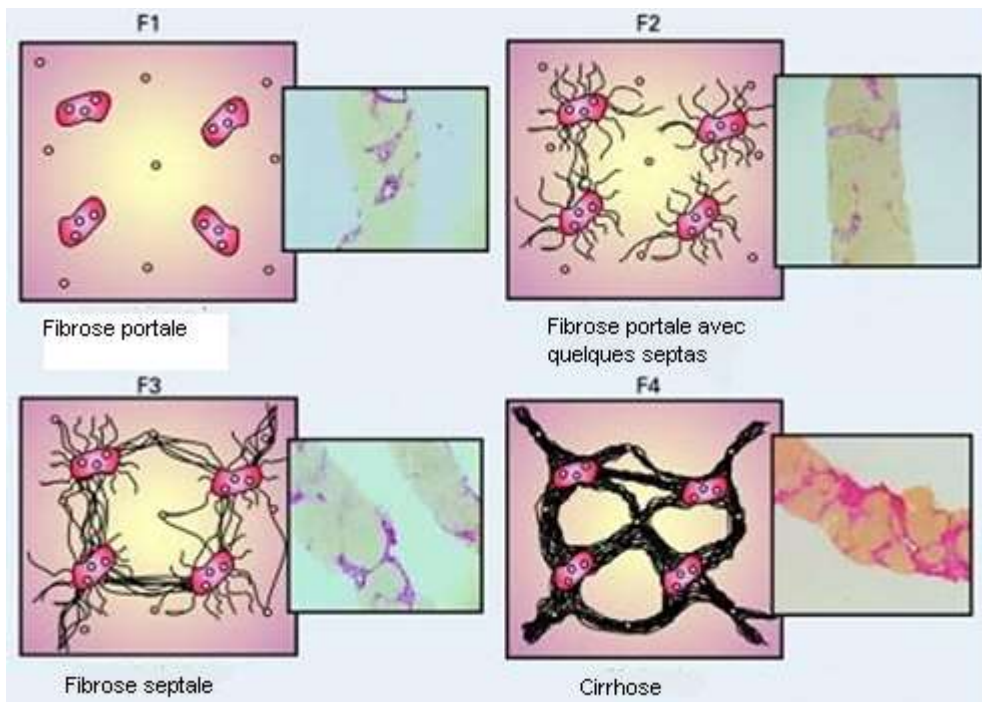


Figure 15 : Schéma représentant les différents scores Metavir (28)

Généralement la découverte d'une hépatite chronique se fait de manière fortuite, en effet elle est le plus souvent découverte au cours d'un bilan sanguin ou lors d'un don du sang. Le symptôme le plus fréquent mais également très fréquent est l'asthénie. Elle peut parfois être décelée par un ictère, un prurit ou d'autres symptômes orientant au préalable vers une atteinte aiguë.

Au niveau du diagnostic, on retrouve des aminotransférases anormalement élevées, 2 à 10 fois la limite normale, l'alanine aminotransférase étant plus élevée que l'aspartate aminotransférase. La bilirubine, les PAL et les IgG sont le plus souvent normales. Le diagnostic est posé après la ponction biopsique du foie qui permet de mettre en évidence les anomalies histologiques.

Une hépatite chronique d'étiologie médicamenteuse peut rarement évoluer à plus ou moins long terme en cirrhose et par conséquent en carcinome hépatocellulaire (3).

2.6 La cirrhose

La cirrhose est une maladie chronique diffuse, elle est la conséquence de lésions chroniques des hépatocytes. En effet leur destruction entraîne le développement de tissu fibreux. Les hépatocytes détruits conduisent à la formation de nouveaux hépatocytes qui se développent en amas sans avoir de connexions vasculaires et biliaires normales. Ces amas constituent les nodules de régénération qui forment des lobules anormaux.

Suivant la taille des nodules de régénération on distingue les cirrhoses micronodulaires avec des nodules majoritairement inférieurs à 3 mm de diamètre, les cirrhoses macronodulaires avec des nodules supérieurs à 3 mm de diamètre et les cirrhoses mixtes avec autant de micronodules et macronodules. (8).



Figure 16 : Foie cirrhotique nodulaire (29)

La cirrhose micronodulaire se caractérise par des cloisons épaisses et régulières avec de petits nodules de régénération qui atteignent tous les lobules. Elle est généralement le reflet de la persistance de l'agent délétère qui empêche la régénération normale du foie.

La cirrhose macronodulaire en revanche se caractérise par des nodules de différentes dimensions avec des zones de parenchyme intact ou en cours de régénération (8).

L'évolution de la cirrhose se fait généralement en alternance de périodes non compliquées, c'est-à-dire compensée et en périodes compliquées, c'est-à-dire décompensée. La cirrhose compensée peut perdurer plusieurs mois voire plusieurs années. La cirrhose est généralement de découverte fortuite suite à un examen clinique, en raison d'une absence de manifestations cliniques. En revanche lorsque la cirrhose est décompensée on aura plusieurs signes généraux et fonctionnels mais rarement liée à l'atteinte hépatique elle-même.

Une cirrhose peut également passer inaperçue en raison d'un bilan biologique qui peut être normal même si on constate généralement une augmentation des PAL et des GGT ainsi que parfois une augmentation des transaminases, une hypergammaglobulinémie, une augmentation du VGM ou une thrombopénie (5).

Cependant même si l'on constate parfois un bilan biologique normal, la palpation du foie est souvent anormale. En effet le volume du foie est généralement augmenté avec un bord inférieur. Elle peut également permettre de détecter les différents signes d'hypertension portale : splénomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale. Au niveau du bilan sanguin, les enzymes sont généralement normales ou modérément augmentées avec une légère anémie.

Lors d'une suspicion d'hépatite, une échographie est réalisée permettant de voir le volume du foie, les contours et la présence éventuelle de nodules de régénérations. Elle permet également de repérer les signes d'hypertension portale.

La biopsie reste l'examen de référence pour établir un diagnostic avec certitude. A l'œil nu, on peut déjà remarquer que le fragment est généralement morcelé du fait de la fibrose. Cependant même lors de l'étude histologique le fragment retiré peut être apparemment normal.

Il n'existe pas de traitement à proprement dit de la cirrhose. S'il existe une encéphalopathie, les graisses alimentaires devront être réduites si elles sont mal supportées. La ration sodée sera diminuée seulement en cas d'ascite. Même si la cirrhose à une étiologie médicamenteuse il sera conseillé de supprimer l'alcool. Par prudence, les médicaments même s'ils ne sont pas considérés comme hépatotoxiques devront être prescrit à posologie plus faible lors d'une cirrhose décompensée (3).

2.7 L'insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire est l'ensemble des manifestations dues à une diminution des fonctions hépatocytaires. L'insuffisance hépatocellulaire fait suite à un dysfonctionnement préalable tel qu'une hépatite aiguë ou chronique, une cirrhose. L'insuffisance hépatocellulaire peut être aiguë ou chronique en fonction de l'évolution qui peut être de quelques jours à plusieurs mois ou années. L'insuffisance hépatocellulaire aiguë peut disparaître si l'hépatopathie est aiguë. En revanche, lors d'une insuffisance

hépatocellulaire aiguë fulminante ou subfulminante, la gravité est évaluée par le taux de prothrombine et de facteur V (3).

Plusieurs conséquences seront observées lors d'une insuffisance hépatocellulaire comme une diminution de l'épuration et du catabolisme des médicaments normalement détruits par le foie (3).

L'insuffisance hépatocellulaire peut être asymptomatique mais plusieurs signes peuvent orienter vers une insuffisance hépatocellulaire. Parmi ces signes on peut retrouver une asthénie, un ictère, une encéphalopathie, un syndrome hémorragique, des infections bactériennes à répétition pour l'insuffisance hépatocellulaire aiguë. Pour l'insuffisance hépatocellulaire chronique on peut retrouver en plus des angiomes stellaires (figure ci-dessous), une érythrose palmaire ou des troubles trophiques de la partie inférieure des jambes appelés dermite ocre (5) (3).



Figure 17: Angiomes stellaires (30)

Lors d'une insuffisance hépatocellulaire on aura un ictère cholestatique (non spécifique de l'insuffisance hépatocellulaire) avec souvent des urines foncées, des selles décolorées qui pourront être associées à un prurit. Au niveau biologique on constate une augmentation des GGT et des PAL (5).

Il n'existe aucun traitement pouvant restaurer le fonctionnement de l'hépatocyte mais il est cependant possible de traiter les conséquences liées à l'insuffisance hépatocellulaire. Il faut tout d'abord diminuer l'apport protidique à moins de 20g/jour, il est également possible d'administrer de la néomycine à raison d'1 ou 2g/jour pour diminuer la flore intestinale afin de diminuer la production de substances neurotoxiques. Le lactulose permet également de diminuer l'absorption de substances neurotoxiques à raison de 90g par jour réparti en 3 prises.

Lors d'une insuffisance hépatocellulaire fulminante ou chronique irréversible le seul traitement reste la transplantation hépatique (3).

2.8 L'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est également connue sous le nom d'encéphalopathie porto-systémique. C'est une affection neuropsychiatrique résultat d'une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. Elle est caractérisée par une odeur de l'haleine (foetor hepaticus) due aux mercaptans présents dans l'haleine. On retrouve également des troubles de la conscience, des changements de personnalité, de comportement qui peuvent aller du ralentissement idéo-moteur à un coma avec différents signes neurologiques pyramidaux.

L'encéphalopathie hépatique peut être présente chez 80% des patients cirrhotiques. Au départ, elle se caractérise par une inversion du rythme nyctéméral avec évolution en hypersomnie avec irritabilité et négligence de soi. Elle peut également aller jusqu'au délire ou coma.

Les éléments pouvant déclencher une encéphalopathie hépatique sont nombreux et peuvent être dus à une augmentation de la production d'ammoniac (augmentation de protéines alimentaire, constipation, azotémie), à l'augmentation de la bilirubine circulante (molécule neurotoxique), ainsi qu'à une déshydratation ou à une dérivation porto-systémique.

Au niveau clinique on peut retrouver également une fonte musculaire, un ictère, une ascite, un œdème et des angiomes stellaires (8).

L'encéphalopathie hépatique associée à l'insuffisance hépatique peut provoquer de graves complications avec l'apparition d'un œdème cérébral suivi de convulsions et de signes neurologiques de latéralisation. L'encéphalopathie hépatique est généralement aiguë mais peut aussi devenir chronique avec apparition de syndromes débilissants tels que la démence ou même une dégénérescence cérébelleuse.

Au niveau biologique, on dose l'ammoniémie en raison du défaut de synthèse d'urée qui conduit à une augmentation de l'ammoniaque sérique, cependant ce test biologique est peu sensible et peu spécifique de l'encéphalopathie hépatique.

Il est important d'écartier d'autres causes d'altération de l'état mental, pour cela on réalisera des examens tels que l'EEG, un TDM, une ponction lombaire (avec un LCR qui doit être normal mais avec une augmentation de protéine et de GABA) ou une IRM qui seront utiles pour le diagnostic différentiel (tumeurs, accidents vasculaires cérébraux) (5) (8).

L'encéphalopathie hépatique est généralement de mauvais pronostic et doit conduire à envisager une greffe hépatique si le foie ne montre pas de rétablissement spontané. Le traitement consiste à diminuer le taux de substances neurotoxiques mise en cause et à une ventilation élective avec éventuellement une perfusion de mannitol et la surveillance de la pression intracrânienne (8).

2.9 L'hypertension portale

L'hypertension portale est définie par une augmentation de la différence de pression portale et cave de 5mmHg (3).

L'hypertension portale résulte d'une augmentation de la résistance à l'écoulement du sang dans le foie et une augmentation du flux artériel ce qui conduit au développement de réseaux veineux collatéraux comme des varices œsophagiennes qui drainent le sang (3) (5). Ces varices sont observées principalement dans le tiers inférieur de l'œsophage et elles n'entraînent aucuns symptômes.

Cette augmentation de pression portale est due à des obstacles au niveau de la veine porte ou dans le foie ou sur les veines sus hépatiques. Les réseaux collatéraux peuvent se rompre et être responsables d'hémorragies digestives importantes avec le plus souvent une hématomèse suivie d'un méléna.

Au niveau clinique, on constate une splénomégalie en raison d'une augmentation du débit sanguin splanchnique et une ascite ainsi que le développement du réseau collatéral, avec une dilatation des veines qui peut être visible au niveau des flancs. Fréquemment on retrouve aussi la présence de varices ano-rectales ressemblant à des hémorroïdes. S'il y a hémorragie d'une varice gastro-œsophagienne cela provoque un fort écoulement de sang avec émission de selles sanglantes (8).



Figure 18 : Varices œsophagiennes en endoscopie (31)

L'endoscopie est l'examen qui permet le plus facilement de voir le développement de varices au niveau de l'œsophage et de l'estomac. Ces varices seront d'autant plus dangereuses et auront de chances de se rompre qu'elles auront un volume important. La rupture de varices œsophagiennes a tendance à récidiver mais on ne peut définir le moment de leur rupture.

En plus du risque hémorragique, le réseau veineux collatéral peut être responsable de troubles hydroélectrolytiques qui pourront conduire à des œdèmes ainsi qu'à une insuffisance rénale (5).

Il est possible de prévenir ces varices œsophagiennes par l'intermédiaire de médicaments tels que le propranolol. S'il y a rupture de varices, il est important en premier de restaurer la volémie par la perfusion de colloïdes en première intention. Ensuite, il est important corriger les troubles de l'hémostase par administration de plaquettes ou de culots globulaires lorsque cela est nécessaire. Enfin la pose d'une sonde gastrique est recommandée afin d'éviter les vomissements et par conséquent le risque d'inhalation bronchique (32).

Dans 75% des cas, l'hémorragie s'arrête spontanément, si elle persiste on procède à un traitement spécifique. En premier lieu à un traitement par vasopressine ou terlipressine intraveineuse et si l'hémorragie ne s'arrête pas il est possible d'utiliser la sclérothérapie ou la ligature des varices œsophagiennes.

2.10 L'ascite

L'ascite est la présence de liquide séro-fibrineux ou chyleux détectable dans la cavité péritonéale. Elle est souvent une conséquence de la cirrhose, 50% des patients cirrhotiques développent une ascite dans les 10 ans suivant l'apparition de la cirrhose (8). Elle se manifeste généralement par une augmentation du poids et du volume de l'abdomen. Lorsqu'elle est importante (supérieure à 2 litres) elle peut entraîner une augmentation du poids corporel ainsi qu'une distension importante de l'abdomen facilement visible. Dans certains cas, on constate un œdème de la paroi abdominale en raison d'une fuite du liquide d'ascite dans le tissu sous cutané avec parfois même un épanchement pleural (3) (5).

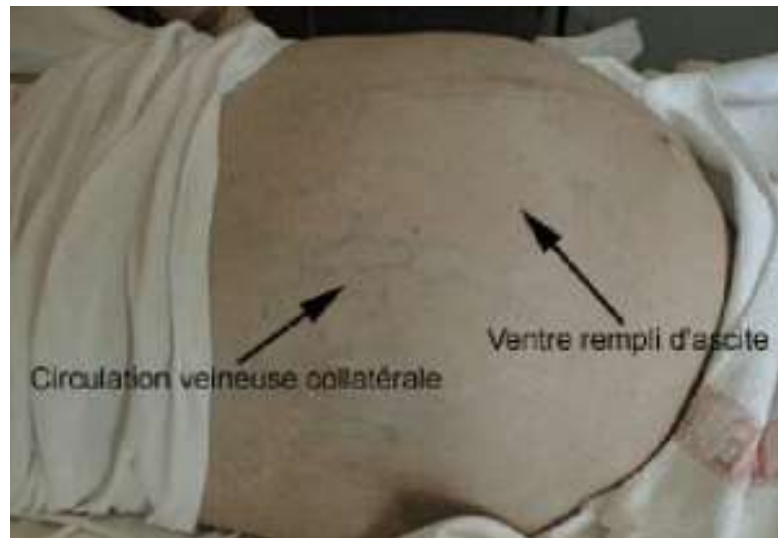


Figure 19 : Photo d'un patient présentant une ascite (33)

Le diagnostic est fait suite à une ponction qui permet d'affirmer ou non la présence de liquide. Ce liquide sera ensuite analysé avec une étude cytologique à la recherche de cellules néoplasiques ainsi qu'une recherche de différents germes. Le taux de protides sera également mesuré afin de définir si l'on est en présence d'une ascite avec exsudats (pour une quantité de protides > 30g/L) ou une ascite avec transsudats (pour une quantité de protides < 30 g/L) (8).

L'épanchement peut avoir des conséquences respiratoires, causer des hernies en fonction de la quantité de liquide ainsi qu'un risque infectieux.

Le taux de survie deux ans après le début de l'ascite est estimé à 50%, cependant si l'ascite est rebelle aux diurétiques, la durée de survie est estimée à seulement 6 mois.

Le traitement de l'ascite consiste principalement à la mise en place d'un régime désodé (c'est-à-dire sans ajout de sel) et par des diurétiques distaux dans 90% des cas tels que la spironolactone. En effet, elle est le traitement de référence en raison de son activité antialdostérone pour traiter l'hyperaldostéronisme très fréquent chez les patients ascitiques. Le triamterène et l'amiloride peuvent également être utilisés en association à la spironolactone. Le traitement est instauré de façon progressive et il sera réduit de manière progressive. En cas d'échec des diurétiques avec une posologie de spironolactone de 400mg ou à 30mg d'amiloride associés à 160 mg de furosémide et une diète désodée, on parle alors

d'ascite réfractaire. Elle est généralement signe de mauvais pronostic avec un taux de survie à 6 mois de 50%. Il est alors possible de procéder à une paracentèse pour diminuer la volémie. Cependant cette technique pouvant entraîner un risque de syndrome hépatorénal caractérisé par une hausse de l'activité rénine-angiotensine et plus tard l'apparition d'une insuffisance rénale, de l'albumine est administrée pour une ponction supérieure à 5 litres. On administre alors 5 à 8 g d'albumine par litre de liquide ascitique évacué. (8) (3).

L'ascite réfractaire peut également être traitée par la mise en place d'une dérivation péritonéo-veineuse appelé également SPJ (shunt péritonéo-jugulaire) mais elle est source de nombreuses complications telles que des thromboses de la veine cave ce qui amène à lui préférer la dérivation intrahépatique porto-systémique transjugulaire également appelée DIPT ou TIPS (shunt intra-hépatique porto systémique). Elle consiste à établir une communication ouverte à l'aide d'un extenseur métallique entre une branche de la veine porte et une branche de la veine sus-hépatique. Cette diminution de la pression portale permet une diminution progressive de l'ascite. Cependant cette technique est limitée car elle augmente le risque de mortalité chez des patients ayant des hépatopathies très avancées. Les contre-indications absolues sont l'encéphalopathie de haut grade, une cardiopathie ou une néphropathie intrinsèque et il existe de nombreuses complications telles que la sténose ou l'encéphalopathie hépatique. Cette dernière peut être prévenue par utilisation de lactulose pour réduire le risque (8).

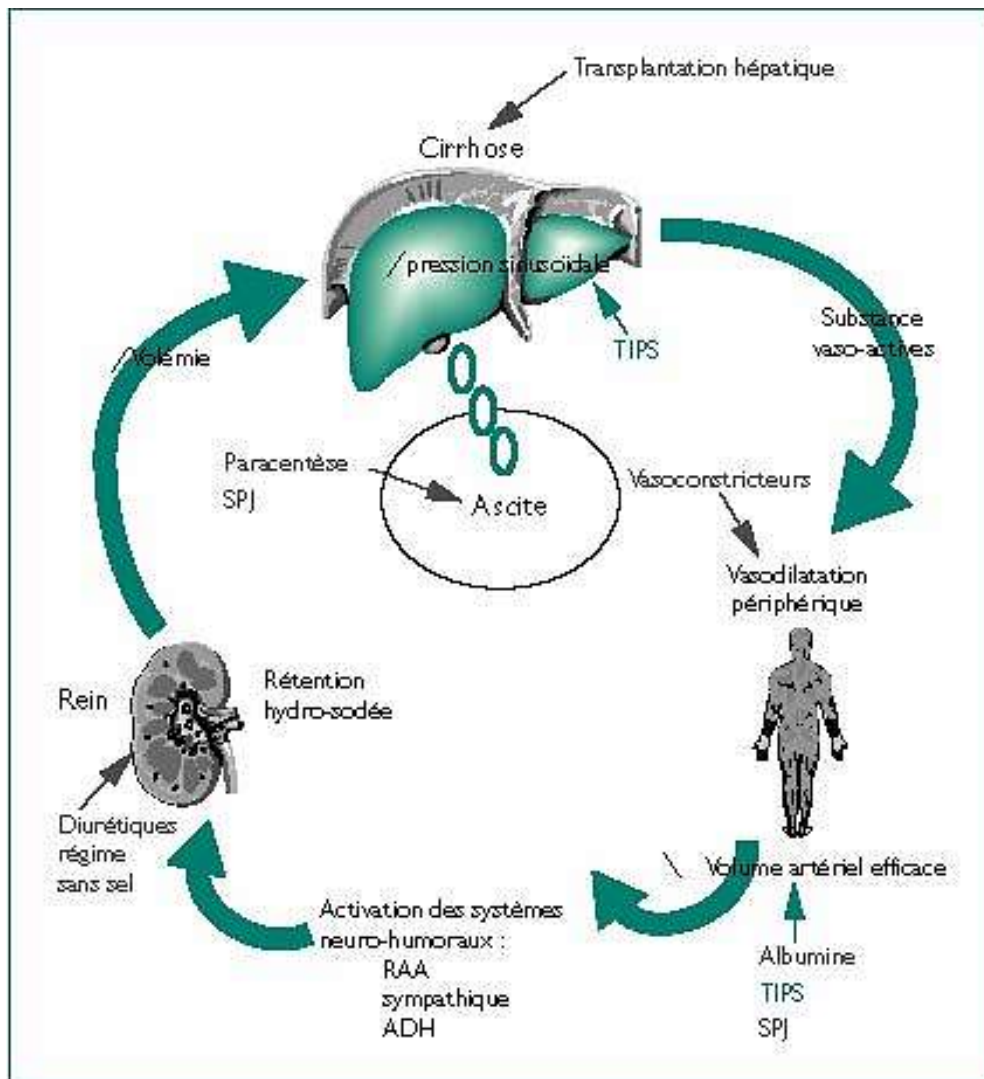


Figure 20 : Cible d'action des différents traitements possibles lors de l'ascite (34)

La péritonite spontanée bactérienne est une infection fréquente (20% à 30% des cirrhoses ascitiques) du liquide d'ascite par des germes qui proviennent généralement de l'intestin. Elle peut être en cause lors d'hyperthermie, d'hypothermie, de chute tensionnelle ou de douleurs abdominales. Même si elle est asymptomatique dans 1/3 des cas il est important de la traiter afin d'éviter toutes complications qui pourraient être mortelles en l'absence de traitement. Un taux de polynucléaires supérieur à $250/\text{mm}^3$ permet de suspecter une péritonite spontanée bactérienne et la culture du liquide d'ascite permet d'infirmier ou d'affirmer le diagnostic. La bactérie la plus fréquemment mise en cause est *Escherichia Coli* (70% des cas de PBS) (3) (5) (8).

Le traitement consiste à la mise en place d'une antibiothérapie par une céphalosporine de troisième génération à large spectre : la céfotaxime qui couvre la plupart des agents responsables de PBS sans avoir d'effet neurotoxique et d'amoxicilline pendant 7 jours (8) (3).

La réponse au traitement est considérée comme positive pour une réduction de 25% des polynucléaires mais même un traitement efficace est souvent suivi d'une récurrence (40 à 70%). Pour cette raison on utilise généralement un traitement prophylactique par norfloxacine pour éviter le risque de récurrence (8).

2.11 Les tumeurs

2.11.1 Les tumeurs bénignes

Certains médicaments peuvent être responsables de tumeurs bénignes sans gravité comme des hémangiomes qui sont des lésions formées de cavités vasculaires et formées de cellules épithéliales normales (5).

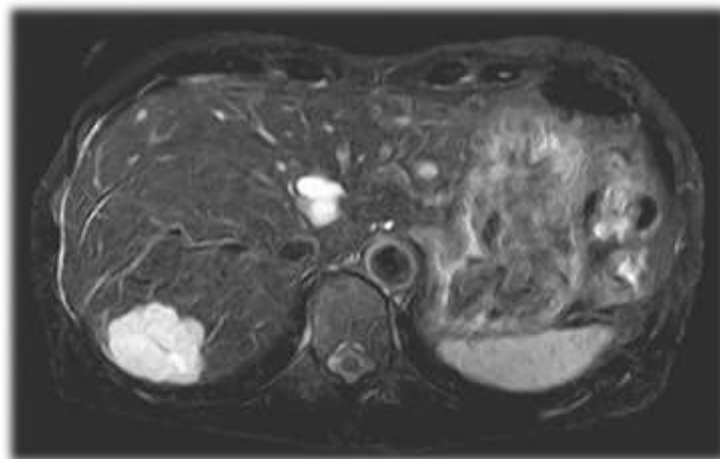


Figure 21 : IRM d'un hémangiome du foie (35)

Cette lésion est la tumeur bénigne la plus fréquente, elle est observée chez environ 7% de la population. Ces lésions sont généralement décelées de façon fortuite lors d'une échographie de l'abdomen. La tumeur est le plus fréquemment asymptomatique et ne nécessite pas de traitement particulier. Elle peut causer des douleurs au niveau de l'hypocondre droit lorsqu'elle est de taille importante, on peut réaliser un drainage percutané par sclérothérapie à l'alcool ou à la doxycycline ou par fenestration chirurgicale (8).

Ils peuvent également être responsables d'hyperplasie nodulaire et focale qui est une tumeur rare formée d'hépatocytes dans des nodules fibreux. Ce type de lésion est fréquent, il est retrouvé chez 3% de la population et touche particulièrement les femmes entre 30 et 50 ans. L'examen le plus couramment pratiqué pour le diagnostic est la tomodensitométrie. Les lésions étant dans la plupart des cas asymptomatiques elles ne requièrent pas de traitement particulier.

D'autres médicaments, en particulier la contraception orale peuvent être responsable d'adénomes hépatocellulaires caractérisés par une prolifération anormale bénigne d'hépatocytes. Le fait de prendre une contraception orale pendant une dizaine d'année augmente le risque par 25 de développer ce genre de tumeurs. Ce sont des tumeurs qui atteignent le plus souvent le lobe hépatique droit et qui peuvent atteindre un diamètre supérieur à 10cm. La plupart du temps ces tumeurs sont asymptomatiques mais peuvent parfois provoquer des douleurs dans l'hypocondre droit ainsi qu'une masse palpable. Le risque de malignité de ces tumeurs peut s'élever à 10% dans le cas de tumeurs très grosses et multiples. Le meilleur traitement consiste à une résection des tumeurs et à un arrêt de tout contraceptif oral.

2.11.2 Les tumeurs malignes

Il est possible d'avoir des tumeurs malignes, formant des carcinomes hépatocellulaire à partir des hépatocytes. Ces tumeurs peuvent être encapsulées et nodulaires ou diffuses avec une vascularisation très importante par des branches de l'artère hépatique. Les symptômes seront peu spécifiques et liés à la taille de la tumeur (douleurs abdominales, masse à la palpation).

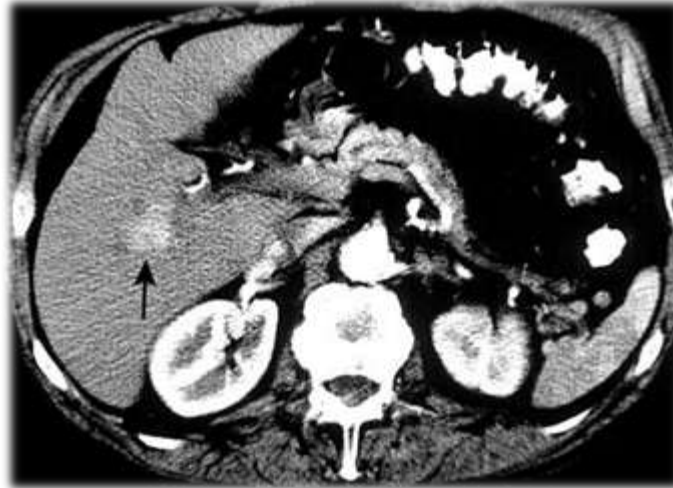


Figure 22 : Carcinome hépato-cellulaire (36)

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un néoplasme en constante augmentation, représentant 5% de tous les cancers. Ce cancer se développe la plupart du temps chez des patients ayant une hépatopathie préexistante. La cirrhose est la cause la plus importante de CHC. La prise d'une contraception orale ou d'androgènes exogènes augmente également le risque de développer un CHC.

Le diagnostic se fera à partir d'un marqueur spécifique : l'alphafoetoprotéine qui est généralement présente avec une concentration supérieure à 500 $\mu\text{g/L}$ (dans 70 à 80% des cas) et d'une IRM permettant de déceler l'hypervascularité artérielle caractéristique d'une lésion focale. On réalise souvent une ponction percutanée pour pouvoir établir un diagnostic histologique (5) (8).

Le pronostic pour le CHC est très mauvais mais il dépend du stade, de l'agressivité de la tumeur, de l'état de santé général du patient et de leur fonction hépatique.

Si la fonction hépatique est bonne et qu'il n'y a pas de métastases on peut envisager une résection de la tumeur mais avec un risque de récurrence important, cependant si la fonction hépatique est trop détériorée une greffe de foie devra être pratiquée. Des techniques non chirurgicales peuvent également être envisagées en cas de tumeur localisée comme une injection d'éthanol percutanée ou l'utilisation de radiofréquence, laser ou l'embolisation artérielle (8).

2.12 Le syndrome hépato-rénal

Ce syndrome peut apparaître chez des patients souffrant d'hépatopathie et d'ascite terminale ou souffrant d'insuffisance hépatique avancée et d'hypertension portale. Il est dû à une vasoconstriction dans la circulation intrarénale qui se traduit par une diminution du taux de filtration glomérulaire et une vasodilatation artérielle dans la circulation extrarénale qui conduit à une diminution de la résistance vasculaire totale et une hypotension artérielle. Ce sous remplissage artériel entraîne une activation des systèmes vasoconstricteurs par l'intermédiaire des barorécepteurs en particulier l'activation des systèmes rénine-angiotensine et le système nerveux sympathique ce qui aboutit à une vasoconstriction dans le système rénal mais aussi dans d'autres lits vasculaires de la circulation générale (8).

On distingue deux types de SHR :

- Le type I caractérisé par une insuffisance rénale marquée avec oligurie ou anurie, une augmentation de la créatinine sérique et de l'urée. La filtration glomérulaire est alors très réduite. Le taux de survie est alors très faible avec une survie médiane de deux semaines.
- Le type II caractérisé par une réduction de la filtration glomérulaire moins importante donc un état clinique moins grave que le type I et une survie beaucoup plus longue.

Le diagnostic différentiel se fait surtout avec les autres causes d'insuffisance rénale comme l'insuffisance rénale iatrogénique dues aux aminosides, aux AINS ou aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2, le syndrome hépato-rénal de l'azotémie prérénale et de la nécrose tubulaire, et des néphropathies à IgA ou des glomérulopathies (8).

La survie est faible sans greffe de foie, le traitement consiste à l'hémodialyse pour maintenir l'équilibre électrolytique en attendant la greffe de foie (8).

3 Mécanismes

Les hépatopathies d'origine médicamenteuses sont dans la majorité des cas liées à un métabolite plutôt qu'au médicament lui-même.

Le foie lorsqu'il transforme les médicaments peut produire des métabolites cliniquement instables, appelés métabolites réactifs.

Ces métabolites peuvent être :

- Des époxydes (métabolites électrophiles) agissant sur les macromolécules hépatiques : l'ADN, l'ARN ou les protéines, cela conduit généralement alors à une nécrose ou mutagénèse, avec la possibilité de cancer.
- Des radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (23).

Ces radicaux libres peuvent ensuite soit :

- Être détoxifiés, ils forment alors des métabolites atoxiques
- Former une liaison covalente avec une protéine porteuse, ce qui entraîne une immunisation puis une réaction immunoallergique non prévisible de type antigène anticorps qui provoque la destruction cellulaire ou une infiltration lymphocytaire (sulfamides et aminosalicylés)
- Provoquer des lésions cellulaires (réaction prévisible) :
 - Agir directement sur les protéines :
 - Inhiber la synthèse protéique : inhibition de la synthèse de l'apoprotéine qui constitue les lipoprotéines plasmatiques et entraîner une stéatose
 - Agir par action sur les lipides par lipolyse des graisses de dépôt, ou par synthèse hépatique de novo ou inhibition de la synthèse des lipoprotéines (23).
 - Provoquer une toxicité mitochondriale : stéatose

- Plus rarement, être responsables d'atteintes de l'endothélium sinusoidal : les globules rouges remplissent alors les espaces de Disse avec apparition de kystes bleutés gorgés de sang dans le parenchyme, péliose hépatique (stéroïdes) avec des lésions et une cholestase.

Ils peuvent provoquer des atteintes du métabolisme de la bilirubine :

- Au niveau de la captation hépatocytaire : la captation de la bilirubine et des colorants est ralentie par compétition au niveau du transporteur transmembranaire ou cellulaire qui assure normalement le transport de la bilirubine aux microsomes (23).
- Au niveau de la glucuronoconjugaison : ils ont une action sur l'UTP-glucuronyltransférase par inhibition compétitive qui conjugue normalement la bilirubine libre (23).
- Par action sur la sécrétion hépatobiliaire : compétition de l'excrétion ou cholestase intrahépatique (23).

Ils sont également responsables d'atteintes de canalicules biliaires, sur la composition et l'intensité du flux :

- Ils provoquent des troubles de la perméabilité des canalicules biliaires intrahépatiques : augmentation du rapport bilioplasmatique de solutés induite par les stéroïdes (comme les œstrogènes) par inhibition Na⁺, K⁺, ATPase (23).
- Ou une modification de la composition du flux et de la bile : augmentation du taux des acides monohydroxylés par rapport aux trihydroxylés ce qui entraîne une cholestase et une diminution de solubilisation du cholestérol causées par les œstrogènes et autres stéroïdes (contraceptifs) (23).

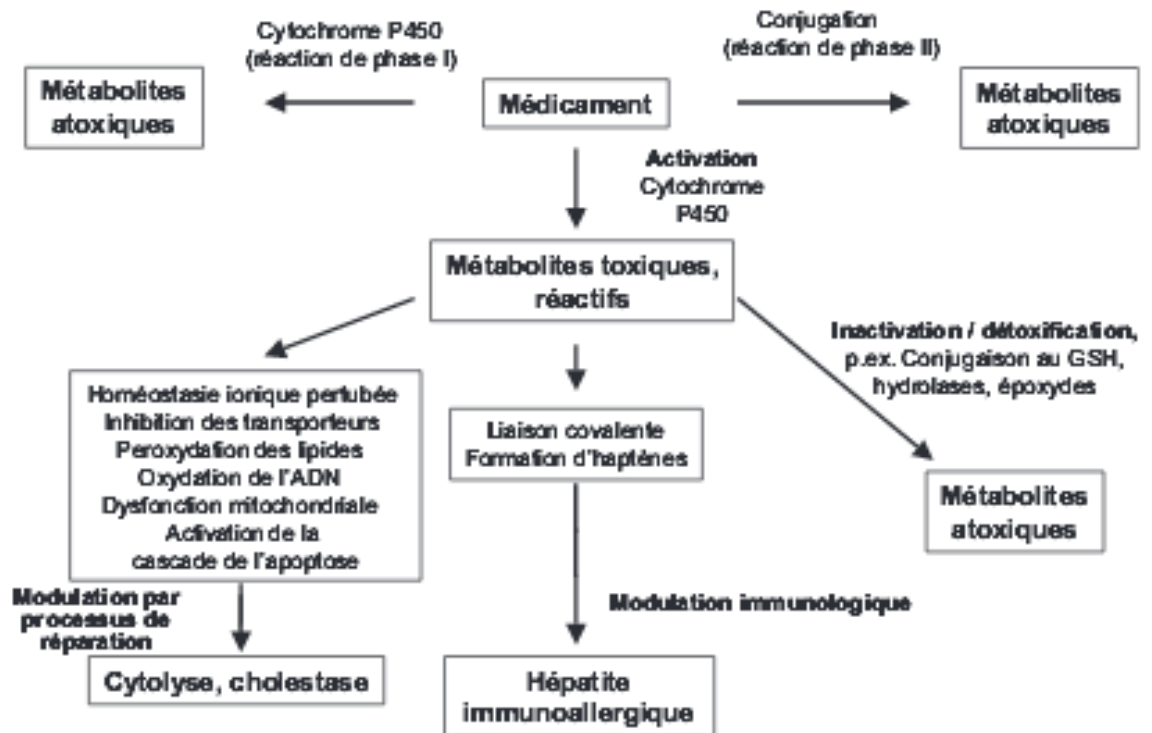


Figure 23 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes (37)

4 Traitement

Le premier traitement consiste à l'arrêt immédiat du médicament étant suspecté comme responsable de l'hépatotoxicité. Aucune thérapeutique ne peut freiner ou stopper le développement d'une insuffisance hépatocellulaire grave, seule la transplantation hépatique peut être efficace.

La principale mesure est la surveillance, en particulier pour les médicaments reconnus comme hépatotoxiques des enzymes : les ALAT, ASAT ainsi que les PAL afin de prévenir tout problème hépatique. Cela doit être systématiquement fait chez un patient se plaignant d'asthénie, de nausées de douleurs abdominales ou de fièvre, ce qui permet l'interruption du médicament afin d'éviter toute atteinte hépatique. (3). Pour certains médicaments, il existe des antidotes, comme la N-acétylcystéine (NAC) pour le paracétamol (ces antidotes seront traités dans la partie III en fonction des différents médicaments).

Dans les cas les plus graves, lorsque l'atteinte hépatique est irréversible, le seul traitement reste alors la transplantation hépatique.

4.1 La transplantation hépatique

Il n'existe actuellement aucun système artificiel pouvant reproduire les fonctions du foie lorsque celui-ci est défaillant. En effet on ne peut pas corriger l'insuffisance hépatique comme on peut le faire pour l'insuffisance rénale en utilisant l'hémodialyse. Lors d'une insuffisance hépatique aiguë ou chronique, le seul traitement lorsqu'elle est irréversible est la transplantation (3).

Plusieurs conditions doivent être réunies pour pouvoir envisager une greffe de foie :

- Il doit y avoir un diagnostic d'hépatopathie aiguë ou chronique irréversible avec une durée de survie inférieure à celle après une greffe de foie.
- Il n'existe pas de traitement médical efficace pour l'hépatopathie concernée.
- Il n'existe pas de contre-indication absolue pouvant augmenter les risques liés à la greffe (8).

Les différentes indications de la transplantation hépatique sont :

- Lors d'une cirrhose lors de complications telles que : l'insuffisance hépatique sévère, l'ascite réfractaire nécessitant des ponctions répétées pour évacuer le liquide ou s'il y a une infection, une encéphalopathie, des hémorragies digestives récidivantes.
- S'il existe une hypoxémie sévère liée à une hypertension artérielle pulmonaire. Cependant celle-ci doit être débutante, si elle est supérieure à 50mmHg elle devient alors une contre-indication en raison du risque opératoire trop élevé.
- Lors d'une élévation de la bilirubinémie au-dessus de 150 μ mol/L qui prédis une insuffisance hépatique (3).

- Lors de présence d'une petite tumeur carcinogène inférieure à 5cm, en effet la présence de plusieurs tumeurs ou d'une tumeur supérieur à 5cm est facteur de mauvais pronostic et à risque de récurrence élevé.
- Lors d'une insuffisance hépatique fulminante ou subfulminante marquée par une encéphalopathie avec coma ou confusion et une baisse du facteur V en dessous de 30% qui est mortelle dans 90% des cas en absence de transplantation (3).

La transplantation hépatique doit être envisagée quand le risque de décès sans greffe est important en raison de la rareté des organes pouvant être transplantés mais quand l'état du patient permet encore une transplantation sans risques trop élevés qui risquerait d'entraîner le décès du patient après la greffe (8).

Le donneur peut être soit un donneur anonyme en état de mort cérébrale ou un membre de la famille. Lors d'une transplantation de foie provenant d'un donneur en état de mort cérébrale, d'autres organes peuvent être prélevés et transplantés en même temps si cela est nécessaire. De nombreux tests doivent être réalisés avant de prélever le foie pour détecter toutes maladies infectieuses ou néoplasiques. Lors du prélèvement du greffon, celui-ci doit être perfusé avec un liquide de conservation pour limiter l'apparition de lésions ischémiques et conservé dans un bac à 4°C. Le greffon peut alors être conservé pour une durée maximum de 12h au-delà de laquelle il existe un risque de nécrose lors de la reperfusion et de lésions irréversibles (3).

Lors d'une greffe avec un donneur apparenté vivant, on prélève une partie du foie du donneur (généralement le lobe gauche) qui doit être d'au minimum 1% du poids du receveur. En effet un trop petit greffon donnerait suite à une insuffisance hépatique juste après la transplantation. En plus du foie, on prélève des segments de veines nécessaires ainsi qu'une voie biliaire. Contrairement à certaines greffes, seul le groupe ABO doit être respecté, on ne tient pas compte du phénotype HLA (3).

Techniques :

- La principale technique est celle de la transplantation orthotopique totale. Elle consiste à retirer le foie d'origine du receveur pour transplanter le greffon dans la continuité des veines sus-hépatiques, de la veine porte, de l'artère hépatique et des voies biliaires (3).
- La technique du foie réduit, permettant de réaliser la transplantation d'un greffon adulte destiné à un patient plus jeune en réséquant une partie du foie (lobe droit ou gauche selon la taille nécessaire à l'enfant) (3).
- La technique du foie partagé : les deux lobes sont séparés de manière à être tous les deux fonctionnels (avec chacun une branche artérielle, portale, une voie biliaire et une voie de drainage veineux sus-hépatique). Dans certains cas la partie droite est transplantée à un adulte et la partie gauche peut être transplantée à un enfant ou un adulte de petite taille (3).
- Transplantation à partir d'un donneur vivant : on prélève le lobe droit ou le lobe gauche d'un donneur sain afin de le transplanter au malade. La plupart du temps le lobe gauche est prélevé à un des parents pour l'enfant mais dans certains cas il pourra être transplanté à un autre adulte qui doit obligatoirement être de la même famille en raison de la législation actuelle (3).
- La transplantation auxiliaire : un greffon hépatique est placé en conservant le foie natif (ou une partie). Cette technique est réalisée lors d'insuffisance hépatique aiguë. Le foie natif pourra parfois se régénérer, on pourra alors soit arrêter les immunosuppresseurs et retirer le greffon placé, ou laisser le greffon s'atrophier en raison du rejet (3)

4.2 Le rejet de greffe

Le rejet est la conséquence d'une réaction immunitaire dirigée contre les antigènes de l'organe du donneur. Il peut être hyperaigu, aigu ou chronique. Afin d'éviter tout risque de rejet, le patient est amené à prendre des immunosuppresseurs (3).

Le rejet hyperaigu est la conséquence d'une réaction immunitaire humorale. Il s'observe principalement lorsque l'organe greffé présente des antigènes différents de celui du receveur (groupe sanguin ABO incompatibles). Ce type de rejet nécessite de refaire une transplantation en urgence, cependant ce type de rejet est extrêmement rare (3).

Le rejet aigu est la conséquence d'une réaction immunitaire cellulaire contre les alloantigènes reconnus comme étranger du soi. Ces antigènes HLA se trouvant principalement au niveau des cellules endothéliales et épithéliales biliaires, elles seront la principale cible du rejet. Les rejets aigus sont fréquents (de l'ordre de 30 à 50%) malgré la mise en place de traitement immunosuppresseur préventif. Ce rejet est décelé lors de l'augmentation des enzymes hépatiques, d'une hyperéosinophilie, d'une fièvre et d'une ascite. La biopsie hépatique révélant des lésions avec des infiltrations de cellules inflammatoires au niveau des espaces portes permet le diagnostic de certitude. Cependant l'augmentation du traitement immunosuppresseur permet généralement de diminuer le rejet progressivement (3) (8).

Le rejet chronique caractérisé par une disparition progressive des canaux biliaires et une accumulation de macrophages au niveau des artères, conduisant à une artérite. Ce type de rejet est rare puisqu'il concerne moins de 5% des receveurs. Il se caractérise par une élévation des enzymes hépatiques mais il est difficile d'obtenir un diagnostic de certitude avec la biopsie hépatique puisque le segment retiré ne contient pas toujours un nombre suffisant d'espaces portes. Cette réaction de rejet est due à une réaction immunitaire à médiation cellulaire (avec mise en cause des lymphocytes, macrophages et Natural Killer). Ce rejet est grave puisqu'il ne peut pas être traité par immunosuppresseur, ce qui entraîne une insuffisance hépatique et donc l'obligation d'une nouvelle transplantation (3).

4.2.1 Traitement préventif du rejet

Lors d'une transplantation, il est important de prévenir le rejet en utilisant des immunosuppresseurs. Afin d'éviter au maximum les effets secondaires et améliorer la tolérance, on associe plusieurs classes d'immunosuppresseurs :

- Des corticoïdes avec de l'azathioprine et de la ciclosporine
- Des corticoïdes avec du tacrolimus

Pour ces deux associations on pourra en plus rajouter des anticorps anti-récepteurs de l'interleukine 2 au début.

Au début, la quantité d'immunosuppresseur est importante car le risque de rejet l'est également. Les immunosuppresseurs sont donc diminués progressivement et on arrête en priorité ceux qui ont le plus d'effets secondaires. Les corticoïdes sont généralement arrêtés au bout de 6 mois un an.

4.2.2 Traitement curatif du rejet

S'il existe un rejet aigu malgré la prévention par immunosuppresseurs, on peut fortement augmenter quelques jours la quantité de corticoïdes et si nécessaire utiliser du muromab CD3.

Cependant l'immunosuppression entraîne en plus des effets secondaires une augmentation du risque d'infections mais peut également entraîner des complications néoplasiques et en particulier le sarcome de Kaposi qui peut apparaître dans la première année suivant la transplantation.

La transplantation hépatique peut être source également de complications chirurgicales telles qu'une thrombose de l'artère hépatique, une thrombose de la veine porte, ou une sténose de l'anastomose biliaire.

Il existe une possibilité de récurrence lors d'une transplantation en particulier pour les carcinomes hépatocellulaires avec plusieurs nodules ou un envahissement vasculaire.

4.3 Résultats des greffes de foie

Le taux de survie à un an après une greffe de foie est de 85%. La plupart des décès ont lieu dans les 90 jours suivant la greffe et sont liés à un état préopératoire critique. Le risque de décès après un an est très rare. Le pronostic à long terme est supérieur à 80% et les hépatopathies médicamenteuses ne sont pas récidivantes (s'il n'y a plus d'exposition à l'agent iatrogène incriminé) contrairement aux hépatopathies virales où le risque de récurrence est important (8).

4.4 Progrès et recherche en cours

Les progrès récents et l'apparition des nouveaux immunosuppresseurs ont permis de réduire le risque de rejet et les complications iatrogènes. De nouvelles recherches avec des greffes d'hépatocytes isolés est actuellement en cours. Les recherches sont aussi dirigées dans le but d'atteindre la possibilité d'hétérogreffe qui permettrait d'augmenter le nombre de candidat receveur de greffe de foie et de supprimer les risques de rejets et des complications liées aux immunosuppresseurs (8).

**PARTIE 3 ETUDE DES
DONNEES
D'HEPATOTOXICITE A
PARTIR DU SITE HEPATOX®**

1 Méthodologie

Le site hépatox[®] du docteur BLOUR Michel est une base de données bibliographiques des atteintes hépatiques et des médicaments responsables d'hépatopathies. Cette base de données est actualisée toutes les semaines et permet de référencer les articles citant les différents cas d'hépatopathies iatrogènes liées aux médicaments. Elle permet donc d'évaluer le potentiel hépatotoxique de chaque médicament.

A partir de cette base de données, j'ai réalisé un tableau référençant les 1355 médicaments et le nombre d'atteintes référencées dans la littérature pour chaque catégorie d'hépatite.

Ce tableau m'a ensuite permis de référencer les médicaments les plus fréquemment incriminés dans chaque type d'atteintes et de rechercher ensuite de quelle façon ils étaient responsable de chaque hépatopathie.

Une étude de diverses publications a également été réalisée afin de comparer les résultats obtenus à partir du site hépatox[®]. En effet, certains médicaments non répertoriés sur ce site peuvent être responsables d'atteintes hépatiques.

2 Médicaments responsables d'atteintes aiguës

2.1 Isoniazide

L'isoniazide est le médicament le plus souvent utilisé pour traiter la tuberculose en raison de sa fiabilité. Il est souvent responsable d'élévations mineures, transitoires et asymptomatiques des transaminases sériques mais il peut également être responsable de blessures plus importantes qui peuvent être fatales. Le taux d'hépatite directement lié à l'isoniazide est estimé à 0,5 à 3% des patients, le risque augmentant avec l'âge du patient.

L'utilisation conjointe de rifampicine ou pyrazinamide, médicaments également hépatotoxiques, augmente le risque d'hépatopathie liée à l'isoniazide. Le début de l'atteinte est généralement insidieux et ressemble à une hépatite virale aiguë avec apparition de nausées, anorexie, douleurs abdominales, fatigue et urines foncées. Les ALAT sont généralement augmentées de 10 fois la normale. L'atteinte hépatique se résout généralement après une semaine d'arrêt du traitement mais l'atteinte peut être plus grave et nécessiter une transplantation hépatique d'urgence.

La toxicité est due à une accumulation de l'intermédiaire toxique de l'isoniazide. Son métabolisme dépend de la vitesse d'acétylation qui peut varier d'un individu à l'autre selon des variations génotypiques de N-acétylation ou des anomalies de CYP 2E1. L'apparition de symptômes cliniques évoquant une hépatopathie doit immédiatement conduire à l'arrêt du traitement. Un contrôle biochimique peut également être réalisé en particulier chez les patients ayant des problèmes hépatiques ou de plus de 50 ans.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour les lésions induites par l'isoniazide, les corticostéroïdes sont souvent utilisés malgré peu de résultats prouvant leur efficacité. La N-acétylcystéine est parfois utilisée au début de la lésion hépatique ce qui améliorerait le taux de survie. Le traitement par isoniazide est généralement réintroduit et dans 80% des cas la réintroduction du traitement est bien tolérée (38) (39) (40).

2.2 Carbamazépine

La carbamazépine est un iminostilbène chimique proche des antidépresseurs tricycliques et différents par sa structure des autres anticonvulsivants. Elle permet de diminuer la potentialisation post-tétanique de la transmission synaptique. Beaucoup de patients sous carbamazépine ont une élévation transitoire des transaminases. Cette élévation est généralement bénigne et se résout généralement même sans arrêt du traitement.

L'hépatotoxicité peut être liée à une hypersensibilité à la carbamazépine qui se traduit par une apparition de fièvre, un œdème du visage, une lymphadénopathie, une hyperleucocytose ou une lymphocytose, on est alors en présence d'un mécanisme immunoallergique. Cependant l'hépatotoxicité peut aussi provoquer de graves cas d'hépatites aiguës sans mécanisme immunoallergique. Ces hépatites aiguës peuvent être de type cholestatiques ou mixtes, on retrouve essentiellement des éosinophiles à la biopsie et parfois des granulomes. Dans 50% des cas, l'hépatopathie est retrouvée dans des syndromes multisystémiques avec un DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) déclenché par une réaction immunologique à certains médicaments. Le DRESS syndrome est une toxidermie aiguë avec éruption cutanée généralisée à type d'exanthème maculo-papuleux. Dans les cas du DRESS syndrome l'hépatopathie est rarement grave malgré quelques cas d'insuffisance hépatocellulaire mortelle (41) (40).



Figure 24 : DRESS syndrome (42)

Lorsqu'une hépatotoxicité sévère est avérée, le patient ne doit plus être traité par carbamazépine sous risque de récurrence encore plus sévère et rapide. Ils doivent également éviter d'être traités par d'autres anticonvulsivants aromatiques tels que la phénytoïne, le phénobarbital, l'oxcarbazépine ou la lamotrigine. Pour ces patients, les anticonvulsivants aromatiques seront remplacés par des benzodiazépines, du valproate, du lévétiracétam, de la gabapentine ou de la prégabaline (39) (40).

2.3 Paracétamol

L'utilisation du paracétamol est généralement peu risquée s'il est utilisé à des doses thérapeutiques. Cependant ce médicament considéré souvent pour les utilisateurs comme sans danger est fréquemment responsable d'hépatites aiguës en raison d'une utilisation abusive et inappropriée, remplaçant même les hépatites virales aux Etats Unis comme cause la plus fréquente d'atteinte hépatique.

Tableau 3 : Causes d'hépatites aiguës graves (étude prospective aux USA de 1998 à 2007) (24)

Intoxication au paracétamol	46
Autres médicaments	11
Hépatites virales A + B	10
Hépatites auto-immunes	5
Hépatite ischémique	4
Maladie de Wilson	2
Autres causes	7
Causes inconnues	14

Au départ l'intoxication par le paracétamol est asymptomatique mais les signes résultant d'une toxicité au niveau du foie se manifestent généralement dans les 24 à 48h après l'ingestion. Une dose de 7,5 à 10g de paracétamol suffit à un risque de toxicité hépatique sévère.

La toxicité se manifeste généralement en 4 phases :

- Durant les premières 24h après l'ingestion de paracétamol certains patients seront asymptomatiques ou manifesteront nausées, vomissements, malaise ainsi qu'une pâleur, des sueurs, une sensation importante de fatigue ou de malaise.
- 18 à 72h après l'ingestion des douleurs abdominales peuvent survenir en plus des nausées et vomissements. On constate aussi généralement une tachycardie et une hypotension en raison d'une perte de volume liquidien.
- 72 à 96h après l'ingestion on retrouve toujours des nausées, vomissements avec en plus une nécrose centro-tubulaire ainsi qu'un ictère ou une encéphalopathie hépatique. On est généralement en présence également d'une insuffisance rénale aiguë et le risque de mortalité est important en raison d'une défaillance multiviscérale.
- 4 jours à 3 semaines après l'ingestion, soit les patients guérissent et n'ont plus aucuns symptômes avec une résolution totale des défaillances hépatiques et rénales, soit les patients décèdent en raison de la défaillance d'un ou plusieurs organes.

Le diagnostic repose tout d'abord par un dosage du paracétamol sérique qui s'accompagne ensuite d'un dosage des enzymes hépatiques ainsi que du taux de prothrombine et de l'INR mais aussi une étude de la fonction rénale.

Le paracétamol est activé par les enzymes du cytochrome P450 en un métabolite réactif : le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Ce métabolite est normalement inactivé par le glutathion. Cependant une dose élevée de paracétamol entraîne donc une quantité importante de NAPQI qui ne peut être entièrement inactivée par le glutathion. Ce métabolite réactif se fixe alors de manière covalente aux protéines hépatiques avec une dégradation des lipides membranaires conduisant à une nécrose centrolobulaire. Le NAC permet de restaurer le glutathion qui pourra inactiver la quantité restante de métabolite.

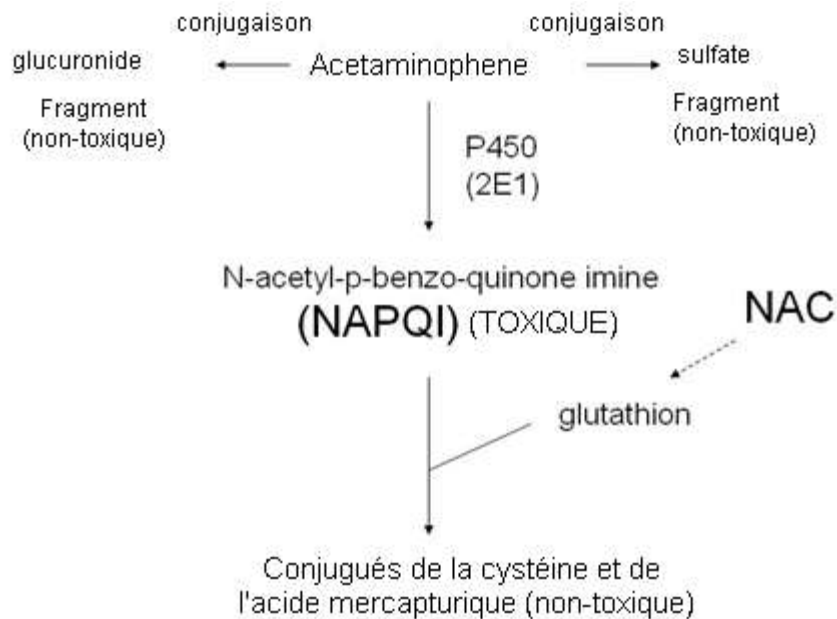


Figure 25 : Métabolisme du paracétamol (43)

Si l'intoxication est décelée de façon précoce, c'est-à-dire 1 heure suivant l'ingestion ; il est possible d'administrer du charbon actif. Cependant le charbon actif est utile seulement en cas d'intoxication peu sévère. En effet si le niveau plasmatique de paracétamol est élevé il faudra alors administrer un traitement par N-acétylcystéine. Cet antidote est très efficace dans les 8 heures suivant l'ingestion mais s'avère bénéfique même chez des patients ayant ingéré une forte dose de paracétamol depuis plus de 24h. Le traitement est le plus souvent administré par voie orale avec une dose de charge de 140 mg/kg suivie de 17 doses de 70 mg/kg toutes les 4 heures, c'est-à-dire un traitement total de 72 heures. Dans certains cas la NAC pourra être administrée par voie IV si le patient a ses fonctions mentales altérées ou s'ils présentent des vomissements réfractaires aux antiémétiques.

En cas d'intoxication évoluant vers une insuffisance hépatique sévère, le seul traitement sera alors la transplantation hépatique (43) (44) (40).

2.4 Halothane

L'hépatotoxicité liée à l'halothane est connue depuis de nombreuses années. Ce gaz fut alors considéré comme un anesthésiant révolutionnaire mais peu de temps après il fut remplacé par d'autres gaz en raison de ses nombreux effets secondaires. Il existe deux types d'hépatotoxicité liées à l'halothane : le type 1 ou hépatite bénigne avec un taux élevé de transaminases et des symptômes bénins et le type 2 ou hépatotoxicité sévère, associée à une insuffisance hépatique aiguë fatale et mortelle dans la plupart des cas.

La toxicité de l'halothane est due aux radicaux libres produits par le métabolisme de l'halothane et qui sont susceptibles de modifier les protéines cellulaires et de produire des antigènes. En temps normal, environ 1/3 de l'halothane est métabolisé par la voie oxydative et catalysé par le cytochrome P450 2E1 et 2A6. Cependant environ 1% est métabolisé par la voie réductrice en trifluoroacetylchloride (TFA), molécule très réactive produisant des antigènes se liant aux hépatocytes (cf. figure 3) Ces antigènes peuvent également s'exprimer sur les cellules de Kupffer, ce qui rend ces cellules présentatrices d'antigènes. Cette sensibilisation induit une réponse plus sévère lors d'une administration répétée d'halothane. Les cas d'hépatotoxicité sévère surviennent dans la plupart des cas après une deuxième anesthésie par halothane.

Le diagnostic d'hépatotoxicité liée à l'halothane se fait par exclusion des autres hépatites, telles que virales, alcooliques, ou par l'utilisation d'autres médicaments hépatotoxiques. En effet les symptômes tels que l'éruption cutanée, les arthralgies, les nausées et fièvre ainsi qu'un taux de transaminases élevés ne sont pas spécifiques d'une hépatite induite par l'halothane.

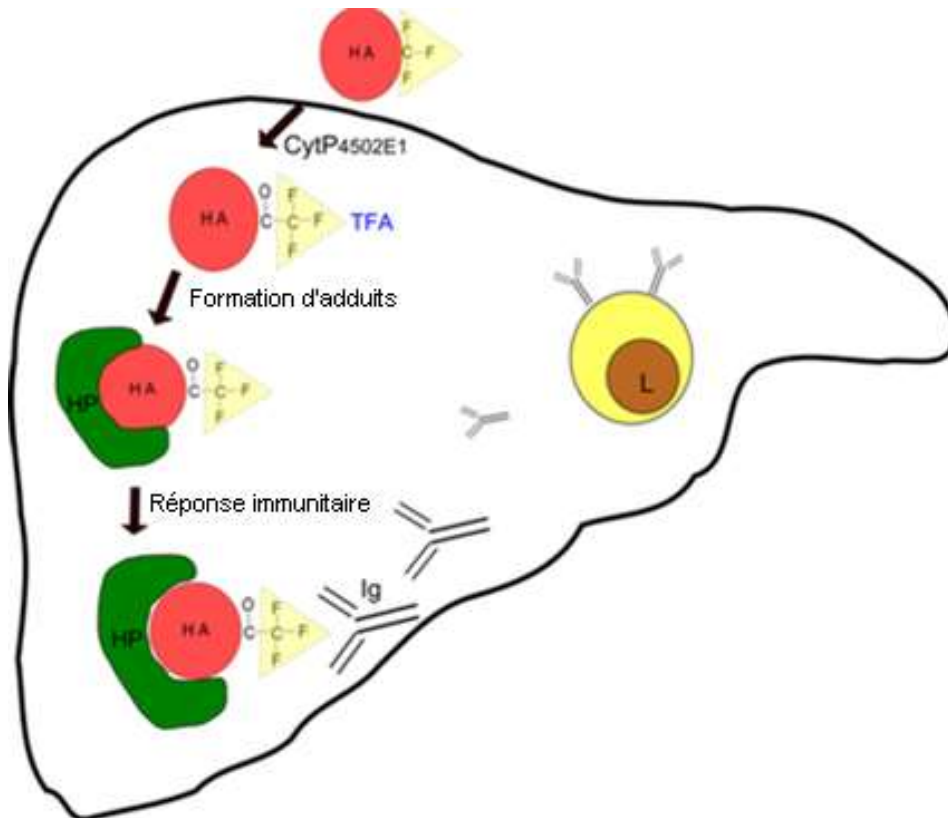


Figure 26 : Mécanisme de toxicité de l'halothane sur le foie (45)

Les autres halogénés anesthésiques tels que l'enflurane, le sévoflurane et le desflurane ne sont pas métabolisés par le foie donc sont beaucoup moins toxiques que l'halothane mais ils sont beaucoup plus chers. Cette différence de coût explique que l'halothane malgré ses risques très connus d'hépatotoxicité soit encore très largement utilisé dans les pays en développement ou le budget pour le système de santé est très faible (46) (47) (48) (40).

2.5 Phénytoïne

La phénytoïne (anciennement dénommée diphenylhydantoïne) est un médicament anticonvulsivant très couramment utilisé en traitement de l'épilepsie. C'est un dérivé hydantoïne ayant une action de stabilisation sur les membranes neuronales grâce à une augmentation de l'efflux et une diminution de l'afflux d'ions sodium à travers les canaux sodiques contrôlés par l'acide gamma aminobutyrique (neurotransmetteur inhibiteur).

La phénytoïne est très souvent responsable d'une élévation des transaminases sériques transitoire. Cette élévation est bénigne et dans la plupart des cas non associée à des signes cliniques d'hépatopathie. Il existe parfois également une augmentation isolée des GGT révélatrice d'une induction enzymatique hépatique.

La phénytoïne est un des médicaments les plus hépatotoxiques, en effet, elle est souvent responsable d'insuffisance hépatique aiguë, on estime à 1/1000 à 1/10000 les cas de lésions hépatiques.

La plupart du temps les signes apparaissent après 2 à 8 semaines de traitement avec de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème facial, une lymphadénopathie suivie plus tard par un ictère. La phénytoïne est responsable dans la plupart des cas d'hépatites mixtes. On retrouve également souvent une éosinophilie, une polynucléose neutrophile et une lymphocytose. Les signes et symptômes cliniques sont proches de la mononucléose aiguë ou du lymphome, c'est pourquoi il est important de faire un diagnostic différentiel chez toute personne traitée sous phénytoïne avec des symptômes évoquant une mononucléose. Dans la plupart des cas d'hépatotoxicité liée à la phénytoïne il existe un syndrome d'hypersensibilité systémique appelé également syndrome d'hypersensibilité anticonvulsivant. On retrouve parfois d'autres syndromes comme le DRESS ou le syndrome de Stevens Johnson (nécrolyse épidermique toxique).

Généralement l'arrêt du traitement permet un retour à la normale 1 ou 2 mois après mais de nombreux cas mortels ont été signalés.

Le mécanisme de l'hépatotoxicité est dû à un phénomène immunoallergique. La phénytoïne est métabolisée par le CYP 450 en époxyde réactif normalement détoxifié par

l'époxyde hydrolase. Cependant cet intermédiaire métabolique peut être toxique ou immunogène et provoquer une hypersensibilité.

Comme dans le cas de la carbamazépine il est déconseillé de réintroduire la phénytoïne même après rétablissement sous risque de récurrence plus grave ou d'introduire d'autres anticonvulsivants aromatiques. On préférera alors d'autres agents anticonvulsivants (49) (50) (40).

2.6 Pyrazinamide

Le pyrazinamide, comme l'isoniazide est un médicament anti-tuberculeux et hépatotoxique. Lorsque les transaminases dépassent une dose supérieure à 3 fois la normale, on considère alors que le risque d'hépatite est probable. Une association à l'isoniazide ou la rifampicine augmenterait très fortement le risque d'hépatite sévère, leurs toxicités pouvant être liées à la dose.

Le mécanisme de toxicité du pyrazinamide n'est pas bien défini mais il serait lié à une hypersensibilité aux médicaments, en particulier quand l'hépatite s'accompagne d'éruption cutanée, de fièvre, d'arthralgies et d'éosinophilie (51) (52) (40).

2.7 Amoxicilline + acide clavulanique

L'association amoxicilline + acide clavulanique est très souvent utilisée pour de nombreuses pathologies mais il est aussi l'antibiotique responsable du plus grand nombre d'hépatites médicamenteuses. On estime le risque d'hépatite symptomatique due à l'augmentin® inférieur à 1/100000. L'apparition de signes se fait généralement 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement, voire même parfois jusqu'à 8 semaines après. L'atteinte est de type cholestatique dans la plupart des cas mais peut aussi être de type granulomateuse. L'atteinte peut être très grave allant jusqu'au décès ou nécessitant une transplantation.

L'hépatite pourrait être liée à certains haplotypes HLA de classe II (53). L'association provoquerait la formation d'antigènes et par la suite une reconnaissance de ces antigènes comme étrangers par le système immunitaire. L'hépatite peut également survenir par une liaison avec un gène sur le chromosome 6. De plus, l'âge semble être un facteur important dans le risque d'hépatotoxicité liée à l'augmentin®, les patients de moins de 55 ans sont les plus à risque avec généralement des symptômes apparaissant 1 semaine après le traitement et l'hépatite cholestatique ou mixte survient le plus souvent 2 à 3 semaines après le traitement (54) (55) (56) (40).

2.8 Amiodarone

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III. Il est très fréquemment utilisé pour les troubles du rythme cardiaque (en particulier supraventriculaires). Il est responsable de nombreux effets indésirables en particulier thyroïdiens et pulmonaires. Les cas d'hépatopathie aiguë lors de l'administration orale sont très rares mais ils peuvent survenir plus fréquemment lors d'un traitement par administration veineuse. Une élévation des enzymes sériques est fréquente (15 à 50%) pour les patients recevant une dose importante d'amiodarone au long cours. Cependant la prévalence de lésions hépatiques graves est rare et estimée à 1 à 3%. Dans certains cas une cirrhose micronodulaire a été confirmée.

Le mécanisme d'hépatotoxicité de l'amiodarone n'est pas bien connu. Cependant nous savons que l'amiodarone est une molécule lipophile et elle s'accumule dans les organes riches en lipides comme le foie. L'amiodarone ainsi que son métabolite principal, le N-desethylamiodarone s'accumulent dans les lysosomes des hépatocytes, dans les cellules de Kupffer et l'épithélium des canaux biliaires. L'amiodarone forme un complexe avec les phospholipides et forment un complexe non digestible. Cela entraîne une accumulation de phospholipides dans les lysosomes et une perturbation de leur fonction. En plus, certains cas lors de l'administration parentérale ont révélé des hépatites ischémiques, résultat de l'hypoxie sévère des hépatocytes, caractérisée par des taux d'aminotransférases et le lactate déshydrogénase élevés. Au niveau histologique, on a retrouvé une nécrose centro-lobulaire mais l'imputabilité de l'amiodarone dans ces cas n'est pas démontrée (57) (58) (59) (40).

2.9 Les autres médicaments responsables d'atteintes aiguës

A partir du tableau répertoriant les médicaments et leurs atteintes hépatiques, j'ai réalisé des tableaux des médicaments les plus incriminés dans les différents types d'hépatites.

Tableau 4 : Les 100 principaux médicaments incriminés dans les hépatites cytolytiques (40)

Antalgiques et anti-inflammatoires

Paracétamol, diclofenac, nimésulide, aspirine, méthylprednisolone, ibuprofène, phenylbutazone, piroxicam, clométacine, sulindac, glafenine, naproxène, acide aminosalicylique

Médicaments anti-infectieux

Isoniazide, pyrazinamide, nevirapine, minocycline, lamivudine, kétoconazole, didanoside, iproniazide, zidovudine, stavudine, amoxicilline + acide clavulanique, cotrimoxazole, erythromycine, rifampicine, dapsonne, fluconazole, efavirenz, ritonavir, nitrofurantoïne, oxacilline, amodiaquine, ciprofloxacine, terbinafine, itraconazole, amphotéricine B, saquinavir, lévofloxacine, lopinavir, indinavir

Médicaments utilisés en psychiatrie

Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine, tacrine, amineptine, clozapine, pemoline, nefazodone, isaxonine, paroxétine

Médicaments utilisés en gastroentérologie

Sulfasalazine, disulfirame, cimetidine, ranitidine

Médicaments utilisés dans les pathologies endocriniennes, nutritionnelles ou métaboliques

Propylthiouracil, troglitazone, méthimazole, fer, metformine, rosiglitazone

Anticancéreux et immunosuppresseurs

Flutamide, rituximab, méthotrexate, cyprotérone, imatinib, cyclophosphamide, mercaptopurine, gemtuzumab, interféron β , interféron $\alpha 2b$, doxorubicine, interféron $\alpha 2a$, gemcitabine, gefitinib

Médicaments utilisés dans les pathologies rhumatismales, musculaires

Allopurinol, infliximab, leflunomide, colchicine, dantrolène

Anesthésiques

Halothane, méthoxyflurane, isoflurane, enflurane, sevoflurane

Médicaments utilisés dans les pathologies cardio-vasculaires

Amiodarone, phenprocoumon, méthyldopa, bosentan, ticlodipine, dihydralazine, atorvastatine, quinidine, simvastatine, fenofibrate, enalapril, coumarine

Médicaments utilisés en dermatologie

Etretinate

Tableau 5 : Les 100 principaux médicaments incriminés dans les hépatites cholestatiques (40)

Antalgiques et anti-inflammatoire

Sulindac, dextropropoxyphène, diclofenac, clométacine, phenylbutazone, naproxene, ibuprofène, piroxicam, indométacine, acide aminosalicylique, celecoxib, rofecoxib, droxicam

Médicaments anti-infectieux

Pyrazinamide, amoxicilline + acide clavulanique, érythromycine, cotrimoxazole, nitrofurantoïne, troleandomycine, flucloxacilline, rifampicine, ketoconazole, terbinafine, ciprofloxacine, dapson, fluconazole, thiabendazole, isoniazide, itraconazole, amoxicilline, didanoside, amphotéricine B, clarithromycine, tétracycline, éthionamide, roxithromycine, norfloxacine, azythromycine

Médicaments utilisés en psychiatrie

Chlorpromazine, carbamazépine, phénytoïne, amineptine, imipramine, amytryptiline, halopéridol, chormezanone, sertraline, nomifensine, prochlorperazine, iprindole, promazine

Médicaments utilisés en gastroentérologie

Sulfasalazine, ranitidine, cimétidine

Médicaments utilisés dans les pathologies endocriniennes, nutritionnelles ou métaboliques

Methimazole, chlorpropamide, carbimazole, propylthiouracil, metformine, atorvastatine, fenofibrate, glibenclamide, lovastatine, tolbutamide, simvastatine

Anticancéreux et immunosuppresseurs

Mercaptopurine, ciclosporine, flutamide, interleukine2

Médicaments utilisés dans les pathologies rhumatismales, musculaires

Sels d'or, pénicillamine, allopurinol, tiopronine, dantrolène

Médicaments utilisés dans les pathologies cardio-vasculaires

Ticlopidine, ajmaline, captopril, prajmaline, quinidine, phenindione, methyldopa, propafénone, phenprocoumon, amiodarone, warfarine, clopidogrel, nifedipine, disopyramide, acénocoumarol, aprindine, énalapril, papaverine

Stéroïdes oraux

Estro-progestatif, méthyltestotérone, danazol, norethandrolone, norethisterone

Anesthésiques

Halothane, enflurane

Médicaments utilisés en dermatologie

Etretinate

3 Médicaments responsables d'atteintes chroniques

3.1 Méthotrexate

Le méthotrexate est un agent antinéoplasique et immunosuppresseur utilisé dans de nombreuses pathologies. A faible dose il peut être utilisé en traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn. A dose plus importante il est utilisé comme anticancéreux. En effet, c'est un médicament de choix dans de nombreuses pathologies en raison de son faible coût et de son efficacité importante. Cependant le méthotrexate peut être responsable de nombreux changements histologiques comme une stéatose, une hypertrophie des cellules, une anisonucléose, ou encore une fibrose hépatique. Le méthotrexate est responsable d'un appauvrissement des folates hépatiques, il agit par inhibition du métabolisme de l'acide folique, par blocage de la dihydrofolate réductase, inhibant ainsi la synthèse des purines et des pyrimidines et donc en diminuant la synthèse de l'ADN et de l'ARN. La relation entre l'inhibition du métabolisme de l'acide

folique et la toxicité hépatique n'est pas clairement établie cependant il a été montré qu'une supplémentation en acide folique ou folinique diminuait le risque d'augmentation des transaminases.

L'utilisation du méthotrexate dans des pathologies non cancéreuses telles que le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde a permis de constater le potentiel hépatotoxique du méthotrexate. En effet cela a permis de voir une augmentation des hépatites en fonction de la dose totale cumulée. On a également constaté que les cirrhoses et les fibroses se produisaient deux fois plus souvent chez des patients recevant un traitement quotidien par rapport à ceux qui recevaient une dose intermittente. Lors de l'administration de méthotrexate par voie intraveineuse à forte dose, les ALAT peuvent atteindre 10 à 20 fois la limite supérieure normale très rapidement mais les niveaux reviennent alors généralement vite à la normale. Avec une administration à faible dose mais à long terme l'élévation des enzymes hépatiques est très fréquente mais généralement bénigne et très vite résolue, cependant dans certains cas cela peut provoquer des complications plus graves allant jusqu'à la cirrhose. Cependant de nombreux cofacteurs peuvent augmenter l'incidence de fibrose ou de cirrhose telle que la consommation d'alcool, une hépatite virale ou un syndrome métabolique.

La surveillance a conduit à réaliser de nombreuses ponctions biopsiques en particulier par les dermatologues, cependant les rhumatologues recommandaient seulement une surveillance des enzymes hépatiques, même si une normalité des enzymes hépatiques n'exclut pas le développement d'une cirrhose. Il n'existe actuellement pas de schéma optimal permettant une bonne surveillance de la toxicité hépatique induite par le méthotrexate en raison des complications pouvant être provoquée par la biopsie hépatique. Cependant les nouvelles techniques telles que le fibroscan ou le fibromètre permettent une surveillance non invasive du développement de fibrose hépatique (60) (61) (62) (40).

3.2 Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est un antibiotique qui était très souvent prescrit en prévention des infections urinaires récidivantes. Cependant la prise de ce médicament à long terme est responsable de nombreux effets indésirables en particulier au niveau hépatique. C'est pour cela que l'AFSSAPS a décidé de restreindre l'utilisation de la nitrofurantoïne en mars 2012. En effet elle est maintenant utilisée seulement en traitement curatif des infections urinaires si aucun autre antibiotique ne présente un meilleur bénéfice/risque (63).

L'hépatite chronique est la complication grave la plus fréquente rapportée conduisant parfois au décès du patient. Il n'existe pas de critères diagnostiques propres, le diagnostic se fait par exclusion des autres causes d'hépatites chroniques auto-immunes. En effet les caractéristiques histologiques ainsi que les marqueurs sérologiques ressemblent beaucoup à une hépatite auto-immune. En effet, au niveau histologique on peut voir les caractéristiques d'une hépatite chronique inflammatoire avec une nécrose en pont focal ou centro-lobulaire avec parfois une fibrose. Dans la plupart des cas, il existe des anticorps anti-nucléaires et anticorps anti-muscle lisse, mais ils sont également présents dans les hépatites auto-immunes.

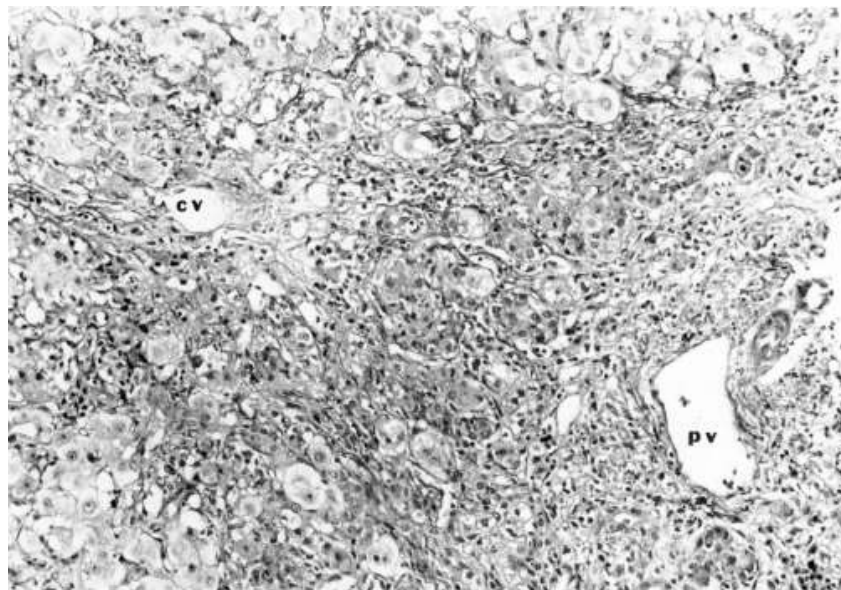


Figure 27 : Hépatite chronique sévère avec nécrose (64)

La fréquence estimée de réaction hépatotoxique à la nitrofurantoïne est de 35 pour 100 000 patients traités. L'apparition d'une hépatite peut apparaître de 6 semaines de traitement, voire parfois après 12 ans de traitement. Le mécanisme d'action de la nitrofurantoïne n'est pas entièrement connu mais il semblerait que cela soit dû à des radicaux libres oxydatifs produits par le métabolisme de la nitrofurantoïne qui peuvent endommager les hépatocytes. Il pourrait également exister un lien avec HLA-DR2 et DR6.

Un traitement par méthylprednisone conduirait à une amélioration et même parfois à une résolution complète de la cirrhose. Cependant les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence et avec suivi pour éviter une récurrence après l'arrêt du traitement (64) (65) (40).

3.3 Méthylodopa

Le méthylodopa ou alpha-méthylodopa est un médicament antihypertenseur d'action centrale. Il n'est plus beaucoup utilisé dans le traitement de l'hypertension classique en raison du développement d'autres classes de médicaments. Cependant il est encore très couramment utilisé dans le traitement de l'hypertension gestationnelle.

Le traitement par méthylodopa provoque très souvent (environ 10% des patients traités) une élévation transitoire et asymptomatique des transaminases. Le traitement par méthylodopa peut aussi causer des lésions plus graves. En effet le méthylodopa peut provoquer une hépatite chronique avec un début généralement insidieux avec des symptômes tels que fatigue, faiblesse et nausées. Les symptômes ainsi que les résultats biologiques ressemblent à une hépatite auto-immune.

Le mécanisme d'action n'est pas clairement connu mais il met en jeu un mécanisme immunitaire avec des troubles comme une anémie hémolytique, la production d'anticorps et un dysfonctionnement de la fonction lymphocytaire. Il a été rapporté des cas d'hépatite fulminante avec la présence d'anticorps en réaction à des néoantigènes sur les membranes des hépatocytes suite à la prise de méthylodopa. Au niveau histologique, on peut retrouver

des zones caractéristiques de nécrose hépatique en particulier dans les zones centrilobulaires avec une cholestase et avec parfois une fibrose dans les espaces portes.

Lors de l'arrêt du traitement, la guérison se fait généralement en 6 à 8 semaines mais dans les cas les plus graves, l'utilisation de corticostéroïdes semble efficace mais doit être bien contrôlée et retirée au bon moment (66) (67) (40).

3.4 Minocycline

La minocycline est un antibiotique semi-synthétique de la famille des tétracyclines utilisé très fréquemment dans le traitement de l'acné. Elle peut provoquer des hépatites auto-immunes induites et plus rarement des hépatites fulminantes. Souvent l'hépatite est découverte suite à une fatigue, des nausées, des douleurs musculaires ou des douleurs abdominales. Elle peut également être découverte de façon fortuite lors d'un dosage des enzymes hépatiques. Au niveau biologique et histologique elle ressemble à une hépatite auto-immune mais la fibrose paraît moins importante dans l'hépatite auto-immune induite par la minocycline. En effet la fibrose se développe rarement sauf lorsque la minocycline est poursuivie après l'apparition des lésions hépatiques. Lorsque le patient prend le traitement depuis environ 2 ans cela oriente plutôt vers une hépatite auto-immune induite par la minocycline.

Au niveau histologique, on constate un infiltrat inflammatoire avec de nombreux lymphocytes et de nombreux corps acidophiles (comme nous le montre la figure ci-dessous).

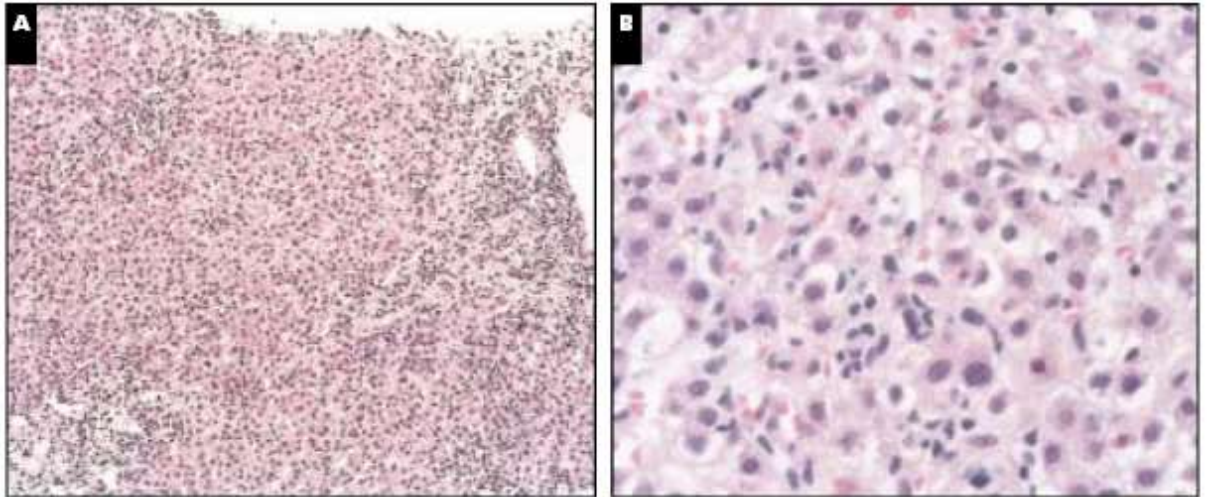


Figure 28 : A : Hépatite auto-immune induite par la minocycline, B : Grossissement de la vue A (68)

Le mécanisme de toxicité n'est pas bien connu mais il semblerait que la minocycline ou ses métabolites induisent la production d'auto-anticorps reconnaissant différents microcytochromes chromosomiques. Cependant il serait également possible que la minocycline déclenche une hépatite auto-immune chez des sujets sensibles.

L'arrêt de la minocycline résout le plus généralement l'hépatite de façon progressive. Cependant les corticostéroïdes sont parfois utilisés comme pour l'hépatite auto-immune parce qu'elle répond rapidement à une thérapie immunosuppressive.

Les autres tétracyclines comme la doxycycline semblent être moins responsables d'atteintes hépatiques chroniques (68) (40).

3.5 Autres médicaments responsables d'atteintes chroniques

Tableau 6 : Les 100 médicaments les plus incriminés dans les hépatites chroniques (40)

Antalgiques et anti-inflammatoire

Clométacine, paracétamol, diclofenac, aspirine, glafénine, dextropropoxyphène, phénylbutazone, naproxène, ibuprofène, indométacine, pirprofène, codéine

Médicaments anti-infectieux

Nitrofurantoïne, minocycline, kétoconazole, cotrimoxazole, isoniazide, didanosine, stavudine, ampicilline, ornidazole, nifurtoinol, pyrazinamide, amoxicilline + acide clavulanique, flucloxacilline, terbinafine, ciprofloxacine, amoxicilline, tétracycline, doxycycline, dicloxacilline, clindamycine, gatifloxacine, lamivudine, dactinomycine

Médicaments utilisés en psychiatrie

Chlorpromazine, phénytoïne, carbamazépine, prochlorperazine, iproniazide, imipramine, halopéridol, thioridazine, phénobarbital, paroxétine, trazodone, fluoxétine, nomifensine

Médicaments utilisés en gastroentérologie

Ranitidine, cimétidine, mésalazine

Médicaments utilisés dans les pathologies endocriniennes, nutritionnelles ou métaboliques

Cyanamide, propylthiouracil, fenofibrate, atorvastatine, fer, lovastatine, troglitazone, rosiglitazone, tiratricol-rétinol, ciprofibrate

Anticancéreux et immunosuppresseurs

Méthotrexate, tamoxifène, tegafur, gemcitabine, thioguanine, chlorambucil, hycanthone, interféron β , BCG thérapie

Médicaments utilisés dans les pathologies rhumatismales, musculaires

Tiopronine, sulfasalazine, sels d'or, pénicillamine, allopurinol, chlorzoxazone, quinine

Médicaments utilisés dans les pathologies cardio-vasculaires

Méthyldopa, amiodarone, papavérine, dihydralazine, hydralazine, benzarone, prajmaline, phenprocoumon, ticlopidine, ajmaline, captopril, quinidine, acénocoumarol, suloctidil, perhexiline, lisinopril, ramipril, losartan, tocainide

Anesthésiques

Halothane

Médicaments utilisés en dermatologie

Rétinol, étrétinate

Stéroïdes oraux :

Cyproterone

CONCLUSION

Cette étude ne se veut pas exhaustive pour plusieurs raisons. En effet, l'iatrogénie médicamenteuse est généralement sous-estimée en raison d'un faible nombre de déclarations. De plus, il est souvent difficile de déceler une hépatite imputable à un médicament, en particulier si celui-ci est pris de manière chronique dans une polymédication.

Cette étude permet cependant de référencer les médicaments reconnus dans la littérature comme hépatotoxiques, expliquant leur mode d'action même si le mécanisme de toxicité hépatique n'est pas toujours élucidé.

On a pu voir que de nombreux médicaments pouvaient être responsables d'hépatopathies à dose thérapeutique. Cependant ces médicaments ne représentent pas la majorité des hépatites, en effet c'est le mésusage de certains médicaments, jugés par beaucoup de patients comme inoffensifs qui sont le plus souvent responsables d'atteintes hépatiques graves.

Il est cependant possible de prévenir et d'éviter l'apparition d'hépatites iatrogènes. Pour les médicaments reconnus comme très hépatotoxiques, un bilan hépatique avant traitement et un suivi des enzymes permet d'éviter le risque d'apparition d'hépatopathie.

Le pharmacien d'officine a également un rôle important dans la prévention des hépatites d'origines toxiques, en effet il est essentiel de rappeler au patient l'importance de respecter les doses prescrites et de lui rappeler les doses maximales pour les médicaments utilisés en automédication.

BIBLIOGRAPHIE

1. **GUENARD, H.** *Physiologie humaine*. s.l. : Pradel, 2009. ISBN : 978-2-913996-76-2.
2. **MALLAT, A.** *Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge*. s.l. : Masson, 1999.
3. **J-P. BENHAMOU, S.ERLINGER.** *Maladies du foie et des voies biliaires*. s.l. : Flammarion, 2000. ISBN : 2-257-13471-0.
4. Le foie. [En ligne] [Citation : 2 Août 2013.] <http://www.anat-jg.com/PeritoineIntra/SusMesocolique/Foie/foie.cadre.html>.
5. **C. BUREAU, J-M. PERON, J-P. VINEL.** *Hépto-gastro-entérologie*. s.l. : Masson, 2008. ISBN : 978-2-84299-687-1.
6. **M. LAFORTUNE, A. DENYS, A. SAUVANET, S. Schmidt.** *Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir*. s.l. : Elsevier Massons, 2007.
7. *Association des Malades des Vaisseaux et du Foie*. [En ligne] 15 10 2010. [Citation : 2013 08 2.] <http://www.amvf.asso.fr/index.php?page=our-diseases>.
8. **PARE, P., SHAFFER, E.A. et THOMSON, A.B.R.** *Principes fondamentaux de gastro-entérologie 5ed*. Toronto : Janssen-ortho, 2005.
9. Sémiologie du foie et des voies biliaires. *E-semio*. [En ligne] 11 11 2012. [Citation : 2013 08 2.] http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/hepato/9_smiologie_du_foie_et_des_voies_biliaires.html.
10. **J-Y., SCOAZEC.** Les cellules souches hépatiques et leur rôle en physiologie et en pathologie. *Hépto-Gastro*. 1998, Vol. 5, 3.
11. *Atlas d'histologie humaine et animale*. [En ligne] [Citation : 2 08 2013.] <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/histohuma/index.php?go=img&chap=70&pos=14&dsc=1>.

12. *UCL - Faculté de médecine*. [En ligne] [Citation : 2 8 2013.]
<http://www.isto.ucl.ac.be/safe/images/00007660.jpg>.
13. Métabolisme tissulaire chez les mammifères. *Cours de biochimie métabolique*. [En ligne] [Citation : 14 08 2013.] <http://cbzinsou.pagesperso-orange.fr/CH-17.htm>.
14. **ROUAS, C et GUEGUEN, Y.** Le système de détoxification des xénobiotiques est-il affecté par une exposition chronique à l'uranium ? *IRSN*. [En ligne] 2011. [Citation : 14 08 2013.] <http://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/aktis-lettre-dossiers-thematiques/envirhom/xenobiotique/Pages/xeno1.aspx>.
15. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. *Faculté de médecine Pierre et Marie Curie*. [En ligne] [Citation : 27 08 2013.]
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.4.html>.
16. *Nature Reviews Cancer*. [En ligne] [Citation : 3 8 2013.]
http://www.nature.com/nrc/journal/v4/n9/fig_tab/nrc1429_F1.html.
17. **A. BERSON, B. FROMENTY, P. LETTERON, D. PESSAYRE.** *Rôle des mitochondries dans l'hépatotoxicité des médicaments*. Paris : Masson, 1998.
18. **BERSON, A.** *Dysfonctions mitochondriales hépatiques d'origine médicamenteuse*.
19. —. Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. *Hépto-gastro*. 2005.
20. **J-F. CADRANEL, L. CASTERA, P. CALES.** *La ponction biopsie du foie dans le diagnostic et la prise en charge des maladies chroniques du foie*. s.l. : Masson, 2006.
21. Biopsie. *Hépatites : Partage et entraide*. [En ligne] [Citation : 16 08 2013.]
http://www.hepatites.net/index.php?module=pn_glossary&func=display&id=21.
22. Cirrhose du foie. *Info-radiologie*. [En ligne] [Citation : 18 08 2013.]
<http://www.info-radiologie.ch/cirrhose-foie.php>.
23. **C. HEUSGHEM, G. LAGIER, P. LECHAT.** *Risques et maladies liés aux médicaments*. s.l. : Masson, 1978. pp. 111-119.

24. **LARREY, D.** *Foie, médicaments et agents chimiques*. s.l. : Montpellier, 2009.
25. Hepatic and Pancreatic Function and Disorders. *New Human Physiology*. [En ligne] [Citation : 19 08 2013.] <http://www.zuniv.net/physiology/book/chapter23.html>.
26. **MENNECIER, D.** Calcul vésiculaire (lithiase biliaire) : rôle de la vésicule. *Hepatoweb*. [En ligne] [Citation : 18 08 2013.] http://hepatoweb.com/Role_vesicule.php.
27. *Comparative hepatology*. [En ligne] [Citation : 16 05 2013.] <http://www.comparative-hepatology.com/>.
28. *HCV New drug research*. [En ligne] [Citation : 18 08 2013.] <http://hepatitisnewdrugs.blogspot.fr/2011/01/hepatitis-c-treatment-what-do-i-need-to.html>.
29. *Anapath Paris 7*. [En ligne] [Citation : 18 08 2013.] <http://anapath-paris7.aphp.fr/imagerie/pages/diapo009.htm>.
30. Physical findings suggestive of cirrhosis/Photos. *Hepatitis C new drug research and liver health*. [En ligne] <http://www.hepatitisnewdrugresearch.com/physical-findings-suggestive-of-cirrhosisphotos.html>.
31. Cirrhose et complications. *Campus hépato-gastro-entérologie*. [En ligne] [Citation : 10 05 2013.] <http://umvf.univ-nantes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item228/site/html/iconographie.html>.
32. **PLESSIER, A.** Comment traiter une hémorragie digestive aiguë par rupture de varices oesophagiennes. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004, Vol. 28, HS 2.
33. Ascite. *Médical-actu*. [En ligne] [Citation : 12 08 2013.] <http://www.medical-actu.com/cours/gastrologie/ascite/>.
34. **DUPONT-GOSSART, A-C, BRESSON-HADNI, S et HILLON, P.** Place du shunt intra-hépatique porto-systémique dans l'ascite réfractaire du patient cirrhotique. *Hépto-Gastro*. 2002, Vol. 9, 4.

35. Tumeurs du foie primitives et secondaires . *Campus hépato-gastro-entérologie*. [En ligne] [Citation : 18 08 2013.] <http://umvf.univ-nantes.fr/hepato-gastro-entérologie/enseignement/item151/site/html/4.html>.
36. **DE BAERE, T.** La radiofréquence en cancérologie. *Bulletin du Cancer*. 2005, Vol. 92.
37. **RUSSMANN, S et LAUTERBURG, B.H.** *Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses*. 2002.
38. **S, BANIASADI, et al., et al.** *Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity*.
39. **National library of medicine.** *Drug record : ethambutol*.
40. **BIOUR Michel.** *Hepatox*. [En ligne] [Citation : 22 08 2013.] <http://server1.dicofm.com/hepatox/index.php>.
41. **REAUD, S, et al., et al.** Hépatotoxicité à la carbamazépine au cours d'un DRESS syndrome. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2007.
42. *Catalog of Clinical Images*. [En ligne] [Citation : 3 Juillet 2013.] http://meded.ucsd.edu/clinicalimg/skin_drug_erruption2.htm.
43. **FARRELL, SUSAN.** *Acetaminophen Toxicity*.
44. **JAMES, L., MAYEUX, P. et HINSON, J.** Acetaminophen induced hepatotoxicity. *DMD*. 2003, Vol. 31, 12.
45. **SAMPATHI, V, et al., et al.** Isoflurane Induced Hepatitis from Cross Sensitivity in a Post Transplant for Fulminant Hepatitis from Halothane. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2010, Vol. 25, 1.
46. **HABIBOLLAHI, P, et al., et al.** Halothane-induced hepatitis: A forgotten issue in developing countries. *Hepatitis monthly*. 2011.
47. **KUMAR, GP, BHAT, VJ et SOWDI, V.** Fulminant hepatic failure following halothane anaesthesia. *J Clin Forensic Med*. 2005.

48. **IHTIYAR, E, et al., et al.** Fatal isoflurane hepatotoxicity without re-exposure. *Indian J Gastroenterol.* 2006.
49. **National library of medicine.** *Drug record : phenytoin.*
50. **BERNY, C.** Dosage des médicaments. *Cahier de formation biologie médicale.* 2000, 19.
51. **CHANG, K, et al., et al.** *Hepatotoxicity of Pyrazinamide-Cohort and Case-Control Analyses.*
52. **YEW, W et LEUNG, C.** *Antituberculosis Drugs and Hepatotoxicity.* s.l. : Medical bulletin, 2007.
53. **CHANG, C. Y. et SCHIANO, T.D.** Drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2007.
54. **DONOHUE, J, et al., et al.** Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Liver disease.* 2000.
55. **LARREY, D, et al., et al.** *Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases.* 1992.
56. **CHAU, T-N.** *Drug-induced Liver Injury : An Update.* 2008.
57. **AYADI, Z, et al., et al.** *La revue de médecine interne.* 2007.
58. **KANG, H-M, et al., et al.** Amiodarone-induced Hepatitis and Polyneuropathy. *Korean J Intern Med.* 2007.
59. **GLUCK, N, FRIED, M et PORAT, R.** Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. 2011.
60. **ALBY-LEPRESLE, B et CERVONI, J-P.** *Evaluation pragmatique de la fibrose hépatique sous méthotrexate.* 2009.
61. **CANNON, M.** Methotrexate. *American College Of Rheumatology.* 2012.

62. *Hepatotoxicity associated with chronic oral methotrexate for nonmalignant disease.* **KREMER, J M.**
63. **AFSSAPS.** *Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires .* 2012.
64. **YOUNG, T, et al., et al.** *Chronic active hepatitis induced by nitrofurantoin.* 1985.
65. **SHERIGAR, J-M, et al., et al.** Autoimmune hepatitis induced by nitrofurantoin. The importance of the autoantibodies for an early diagnosis of immune disease. *Clinics and Practice.* 2012, Vol. 2:e83.
66. **NEUBERGER, J, et al., et al.** *Antibody mediated hepatocyte injury in methyl dopa.* 1985.
67. **National library of medicine.** *Drug record : methyldopa.*
68. **GOLDSTEIN, N, et al., et al.** Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. *Anatomic Pathology.*
69. **BALIAN, A.** *La cirrhose et ses complications.* s.l. : Doin, 2005. ISBN : 2.7040.1182.6.
70. **National library of medicine.** *Drug record : carbamazepine.*
71. Immunosuppressive antibiotic mechanism. [En ligne] [Citation : 19 08 2013.] <http://www.d.umn.edu/~jfitzake/Lectures/DMED/Antineoplastics/ImmuneSystem/Antibiotics.html>.
72. Renal transplant. *Renal medicine.* [En ligne] [Citation : 20 08 2013.] <http://www.renalmed.co.uk/database/renal-transplant>.
73. **TAYLOR, A, WATSON, C et BRADLEY, J-A.** Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Immunosuppressive treatment and induction of cancer.* 2005, Vol. 56.

N° d'identification : 6576

TITRE

**LES HEPATITES MEDICAMENTEUSES : ETIOLOGIE, MECANISME ET
ETUDE PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUE A PARTIR DU SITE
HEPATOX®**

**Thèse soutenue le 26 septembre 2013
Par PERNEL Julie**

RESUME :

Les hépatites médicamenteuses représentent la cause la plus fréquente d'accidents iatrogènes. Les hépatites les plus répertoriées sont de type aiguës mais peuvent aussi être chroniques allant jusqu'à la cirrhose et l'insuffisance hépatique. Beaucoup de médicaments peuvent être sources d'hépatopathies cependant peu de médicaments à dose thérapeutique sont responsables. En effet c'est la prise de médicaments à dose trop élevée ou utilisés de manière chronique qui sont le plus souvent mis en cause. Le médicament le plus fréquemment incriminé est le paracétamol, en effet son utilisation est souvent banalisée et on constate un mésusage important. Beaucoup d'antibiotiques sont également incriminés tels que la nitrofurantoïne, l'association amoxicilline-acide clavulanique ou encore la minocycline. Cette thèse répertorie les médicaments les plus retrouvés comme responsables d'hépatites dans la littérature. Cependant ce travail ne se veut pas exhaustif. En effet, le nombre d'hépatites médicamenteuses est sous-estimé en raison d'un faible nombre de déclarations et un diagnostic difficile (hépatite asymptomatique, hépatite attribuée à une autre étiologie).

MOTS CLES : hépatite, médicament, iatrogénie, mécanisme, cholestase, cytolyse, cirrhose

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

**1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 26 septembre 2013

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : PERNEL Julie</p> <p><u>Sujet :</u> Les hépatites médicamenteuses : étiologie, mécanisme et étude pharmacoépidémiologique à partir du site hepatox®</p> <p><u>Jury :</u> Président : Monsieur GIBAUD Stéphane, MCU,PH Directeur : Monsieur GIBAUD Stéphane, MCU,PH Juges : Madame AKTOP Michèle, Docteur en pharmacie Monsieur FERRARI Luc, Professeur Madame SOCHA Marie, MCU-PH</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 30/08/2013</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 2.09.13</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 13-09-2013</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6576</p>