

M.A En Radiothérapie

FOIE ET MEDICAMENTS

Etudiants en Médecine 6ème Année (S7)

Année Universitaire 2019/2020

Introduction : Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme de la plupart des médicaments. Les médicaments (le plus souvent liposolubles) sont transformés par les hépatocytes en métabolites hydrosolubles, éliminés dans la bile ou dans les urines. Certains métabolites hépatiques des médicaments sont eux-mêmes actifs.

De nombreux médicaments peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves voire mortelles. Malheureusement, les mécanismes de cette hépatotoxicité ne sont pas connus pour toutes les molécules incriminées. En revanche, de nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés avec quelques médicaments (paracétamol, acide valproïque, halothane, analogues nucléosidiques antirétroviraux), et ces investigations ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'hépatotoxicité.

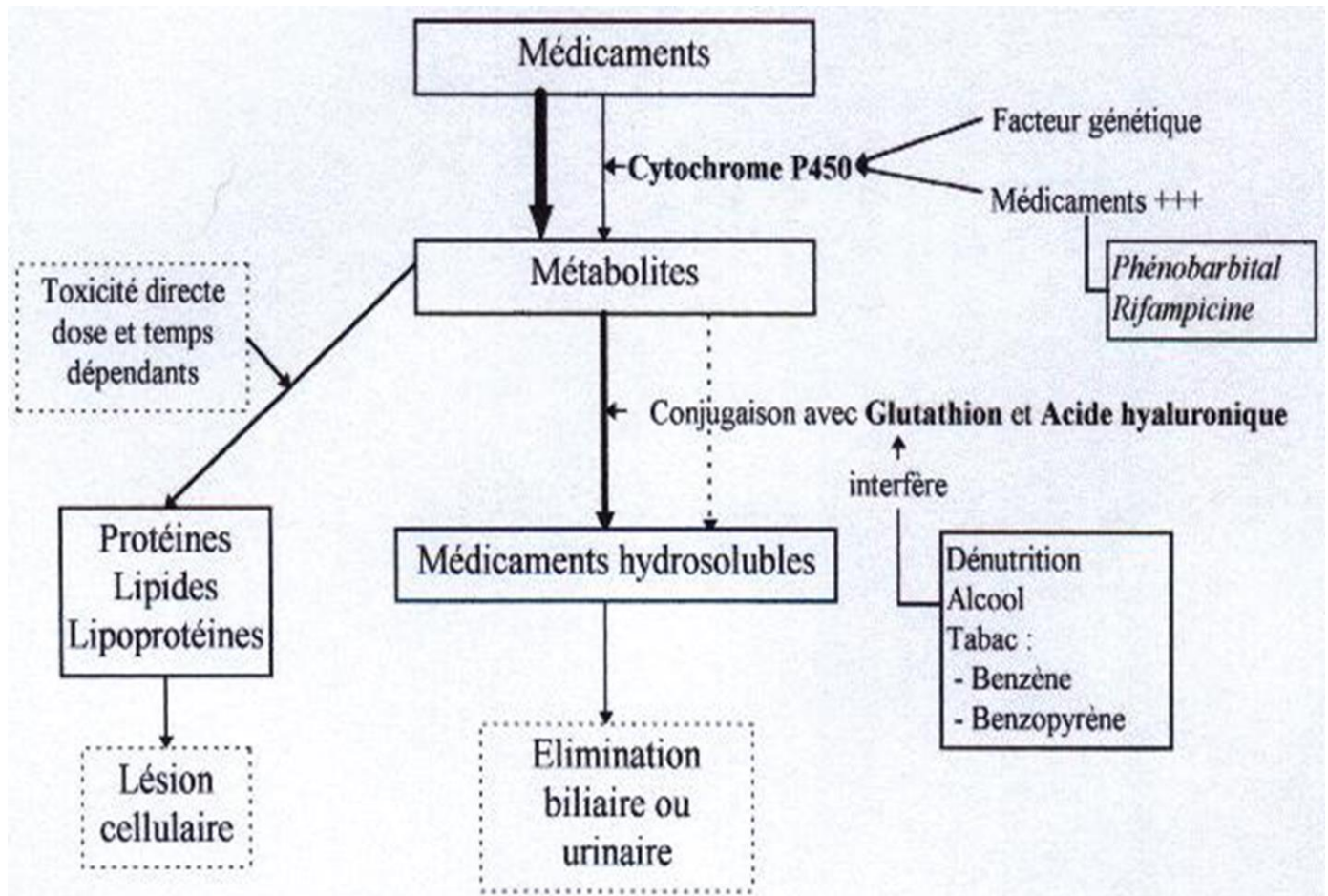
Effet le premier passage: On appelle effet de premier passage l'extraction par le foie d'une substance présente dans le sang portal. Lorsque cette extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale quand elle est administrée par voie orale. Lorsqu'il existe des anastomoses porto-systémiques, l'effet de premier passage est diminué. C'est ce que l'on appelle l'effet shunt.

La métabolisation des médicaments : Les médicaments peuvent être métabolisés par oxydation, réduction, hydrolyse, hydratation, conjugaison, condensation ou isomérisation ; quel que soit le processus, l'objectif est de rendre le médicament plus facile à excréter. Les enzymes qui interviennent dans le métabolisme sont présentes dans de nombreux tissus, mais sont généralement plus concentrées dans le foie. La vitesse de métabolisme des médicaments varie selon les patients. Certains patients métabolisent un médicament si rapidement que les taux sanguins et tissulaires thérapeutiquement efficaces ne sont pas atteints ; chez d'autres, le métabolisme peut être si lent que des effets toxiques surviennent avec des doses usuelles. À l'échelle individuelle, les vitesses de métabolisme des médicaments sont sous l'influence de facteurs génétiques, d'états pathologiques concomitants (en particulier les hépatopathies chroniques et l'insuffisance cardiaque avancée) et des interactions médicamenteuses (en particulier celles impliquant l'induction ou l'inhibition du métabolisme).

Pour nombre de médicaments, le métabolisme s'effectue en 2 phases. Les réactions de phase I sont impliquées dans la formation d'un groupement fonctionnel nouveau ou modifié ou bien dans un clivage

(oxydation, réduction, hydrolyse); ces réactions sont non synthétiques. Les réactions de phase II comprennent la conjugaison avec un substrat endogène.

Cytochrome P-450 : Le plus important système enzymatique du métabolisme de phase I est le cytochrome P-450 (CYP-450), une superfamille d'iso-enzymes microsomiales qui catalysent l'oxydation de nombreux médicaments. Ces enzymes peuvent être induites ou inhibées par nombre de médicaments et substances contribuant des interactions médicamenteuses pour lesquelles un médicament augmente la toxicité ou réduit l'effet thérapeutique d'un autre médicament



Mécanismes d'hépatotoxicité

La toxicité est le plus souvent due à la transformation des médicaments en des métabolites réactifs toxiques (principalement par les cytochromes P450 hépatiques ou CYP). Ces métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection, comme la conjugaison au glutathion et les époxydes hydrolases. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur des constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. La toxicité peut être aussi liée à une apoptose de l'hépatocyte ou à des dysfonctionnements mitochondriaux. Différents mécanismes peuvent s'associer pour un même médicament. Liaison aux hépatocytes

Facteurs pouvant favoriser l'hépatotoxicité médicamenteuse:

- Doses et durée du traitement
- Facteurs physiologiques et nutritionnels : le jeûne et la dénutrition qui diminuent les capacités de détoxification
- Obésité et diabète de type 2
- Prédispositions génétiques
- Intoxication alcoolique
- Infections virales

Type de toxicité :

- Certaines hépatites médicamenteuses sont **prévisibles** car la toxicité est **directe** :

- Un grand nombre de sujets prenant le médicament sont atteints.
- Il existe une relation entre la dose et la toxicité.
- L'hépatite est reproductible chez l'animal.

- Certaines hépatites médicamenteuses sont **imprévisibles** :

- Seul un petit nombre de sujets prenant le médicament est atteint.
- Il n'y a pas de relation entre la dose et l'effet.
- L'hépatite n'est pas reproductible chez l'animal.

La toxicité imprévisible ou indirecte peut correspondre :

- à un mécanisme immuno-allergique dirigé contre les métabolites hépatiques du médicament,
- à une mutation génétique individuelle induisant ou accélérant la production de métabolites directement toxiques, ou au deux mécanismes à la fois.

L'effet toxique peut encore être modulé par des systèmes de défense : charge en glutathion (diminuée par le jeûne), époxy-hydrolases.

Type d'atteinte :

1/ Hépatite: Atteinte inflammatoire du foie :

- **Aigue** :
 - Hépatite cytolytique: Soit par empêchement de l'excrétion biliaire. ; dont le tableau est voisin de celui d'une hépatite virale (paracétamol)
 - Hépatite cholestatique : Atteinte au niveau des espaces portes des canaux biliaires (Androgènes, oestrogènes).H
 - Hépatite mixte : c'est la forme la plus fréquente.
- **chronique** : AINS, méthyl dopa

2/ La cholangite : Atteinte inflammatoire du foie.

Soit au niveau de la synthèse de différentes protéines.

➤ **Cholangite aiguë**

- **Cholangite chronique** (allopurinol)

3 /La surcharge:

Stéatose (méthotrxate, corticoïdes, acide valproïque (Dépakine(R), tétracyclines; aspirine)

Phospholipidoe : Amiodarone (Cordarone), Pexid(R)

Intoxication à la vitamine A

Signes et Diagnostic :

Les signes sont très variables et vont de simples anomalies des tests biologiques à l'ictère. Ils sont très polymorphes : les hépatites médicamenteuses peuvent mimer toutes les maladies du foie et des voies biliaires.

Il faut donc toujours se méfier d'une toxicité médicamenteuse devant des symptômes hépatiques ou biliaires.

Le Diagnostic est fondé sur l'exclusion d'une autre cause d'atteinte hépatique et sur la présence des caractères qui orientent vers une cause d'atteinte hépatique (hépatite virale, lithiase biliaire,...) Il est important de récupérer toutes les ordonnances..

Critères diagnostiques :

Critères chronologiques :

- Le premier critère est l'intervalle entre le début du traitement suspecté et le début de l'atteinte hépatique. Il est considéré comme suggestif lorsqu'il est compris entre une semaine et trois mois. Une durée très courte, d'un à deux jours, peut être observée chez des malades préalablement exposés et sensibilisés à l'agent impliqué. Un délai compris entre trois mois et un an reste compatible, mais est moins évocateur. Un délai supérieur à un an est rare et rend le rôle du médicament peu probable pour les cas d'hépatite aiguë.

- Le second critère est la disparition des anomalies hépatiques après arrêt du traitement. Ce critère est très suggestif lorsque les signes cliniques disparaissent en quelques jours et les transaminases diminuent de plus de 50 % en une semaine. Une guérison complète est obtenue en quelques semaines.

- Le troisième critère est la rechute des anomalies hépatiques après une ré-administration accidentelle du médicament causal. C'est un excellent critère diagnostique, mais cette réexposition est proscrite car potentiellement dangereuse (hépatite fulminante), surtout pour les hépatites immunoallergiques.

Critères cliniques : sont fondés sur l'exclusion d'une autre cause d'atteinte hépatique et sur la présence de caractères qui orientent vers une cause médicamenteuse

Élimination d'autres causes :

- Antécédents de maladies hépatiques ou biliaires
- Alcoolisme aiguë/chronique
- Hépatite virale (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV CMV, virus d'Epstein-Barr, virus herpès)
- Obstruction biliaire (échographie, etc)

- Hépatite ou cholangite autoimmune
- Ischémie/congestion hépatique
- Maladie de Wilson

Critères cliniques positifs

- Âge supérieur à 50 ans
- Ingestion de nombreux médicaments
- Ingestion d'un agent hépatotoxique connu
- Auto-anticorps spécifiques : anticorps anti-M6, anti-LKM2, anti-CYP 1A2, anti-UGT
- Dosage de médicament dans le sang : paracétamol, vitamine A
- Biopsie hépatique : dépôt de médicament (vitamine A), stéatose microvésiculaire, infiltration éosinophile, nécrose centrolobulaire

Médicaments incriminés : Tous les médicaments métabolisés par le foie peuvent être à l'origine de lésions hépatiques. Leur liste est régulièrement mise à jour par les organismes de pharmacovigilance.

Exemples de médicaments source d'interactions médicamenteuses potentiellement graves*.

- Anesthésiques

Chloroforme, desflurane, enflurane, fluroxène, halothane, isoflurane, méthoxyflurane, sévoflurane, thiopental

- Anticancéreux

Cisplatine, cytarabine, doxorubicine, daunorubicine, cyprotérone, cyclophosphamide, dacarbazine, étoposide, flutamide, gématatine, interféron, interleukine 2, mercaptopurine, mitomycine, mitoxantrone, moxislyte, nilutamide, procarbazine, streptozocine, 6-thioguanine, vincristine

- Médicaments cardiovasculaires

Acébutolol, acénocoumarol, acide tiénilique, amiodarone, aprindine, benzarone, bépridil, captopril, cibenzoline, dihydralazine, diltiazem, disopyramide, flécaïne, flécaïnide, hydralazine, labétalol, lisinopril, méthyldopa, méxilétine, nifédipine, papavérine, perhexiline, procaïnamide, pyricarbonate, propafénone, quinidine, suloctudil, streptokinase, ticlopidine, vérapamil, ximelagatran

- Médicaments utilisés en gastroentérologie

Chélidoïne, cimétidine, dantrone, DCI, disulfirame, méسالazine, ranitidine, sulfasalazine, tiliquinole-tilbroquinol

- Médicaments utilisés dans les maladies nutritionnelles, métaboliques et endocriniennes

Acarbose, atorvastatine, bézafibrate, carbimazole, carbutamide, ciprofibrate, clofibrate, fénofibrate, fluvastatine, gemfibrozil, germandrée petit-chêne, glibenclamide, glipizide, pravastatine, simvastatine, troglitazone

- Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires

Albendazole, amodiaquine, céfalexine, ciprofloxacine, clarithromycine, cloxacilline, cotrimoxazole, dapsone, didanosine, érythromycine et ses dérivés, fluconazole, isoniazide, kétoconazole, lévamisole, mébendazole, minocycline, névirapine, nidanavir, norfloxacine, nitrofurantoïne, ofloxacine, pentamidine, phénazopyridine, pyrazinamide, ritonavir, roxithromycine, saquinavir, stavudine, sulfamides, terbinafine, thiabendazole, zalcitabine, zidovudine

- Médicaments utilisés en neuropsychiatrie

Acide valproïque, amitriptyline, atrium, carbamazépine, clomipramine, clotiazépan, désipramine, diazépam, dosulépine, fipéxide, fluvoxamine, fluoxétine, halopéridol, imipramine, iproniazide, lamotrigine, médifoxamine, miansérine, nomifensine, paroxétine phénelzine, phéniprazine, phénobarbital, phénytoïne, riluzole, sertraline, tacrine, tolcapone, trazodone, viloxazine, vigabatrine, zimélidine

- Médicaments utilisés dans les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques

Acide méfénamique, acide tiaprofénique, allopurinol, aspirine, baclofène, buprénorphine dantrolène,

dextropropoxyphène, diclofénac, étanercept, fenbufène, ibuprofène, indométacine, infliximab, kétoprofène, léflunomide, méloxicam, naproxène, nimésulide, paracétamol, phénylbutazone, piroxicam, pirprofène, pyritinol, sels d'or, sudoxicam, sulindac, ténoxycam, zoxazolamine

- Médicaments utilisés en dermatologie

Étrétinate, méthoxsalène, vitamine A

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible. La dose thérapeutique, de 3 grammes par jour, ne doit pas être dépassée. A forte dose ce produit est responsable d'hépatite cytolitique, souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse ou orale de N-acétylcystéine en urgence. Le transfert en unité spécialisée est indispensable. Le paracétamol peut être transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol (avec lequel il entre alors en compétition). Ce cytochrome P450 est induit par la prise chronique d'alcool. De ce fait la toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique, tout particulièrement dans les jours qui suivent une forte réduction ou un arrêt de la consommation d'alcool. Le jeûne augmente également la toxicité du paracétamol par deux mécanismes:

- la déplétion en glutathion hépatique (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol)
- l'induction des voies produisant le métabolite toxique.

Evolution de l'hépatite toxique :

-L'hépatite cholestatique d'évolution habituellement favorable, quelle que soit la durée de la cholestase.

-Les hépatites cytolitiques peuvent évoluer vers une insuffisance hépatique mortelle. Cette évolution défavorable est plus fréquente dans les circonstances suivantes :

Lors de la poursuite de la prise du médicament après l'ictère

Lorsqu'il s'agit d'une réadministration d'un agent responsable d'une atteinte immuno-allergique.

Conclusion : De nombreux médicaments peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves, voire mortelles. Malheureusement, les mécanismes de cette hépatotoxicité ne sont pas connus pour toutes les molécules incriminées. La toxicité peut être favorisée par des interférences entre plusieurs médicaments. Le diagnostic est souvent difficile et repose surtout sur des critères d'exclusion et Le traitement repose essentiellement sur l'interruption de l'administration du médicament responsable.