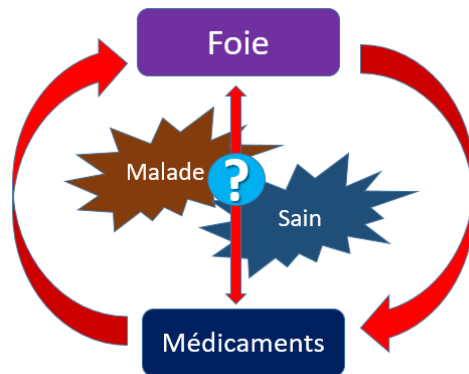


Foie et médicaments

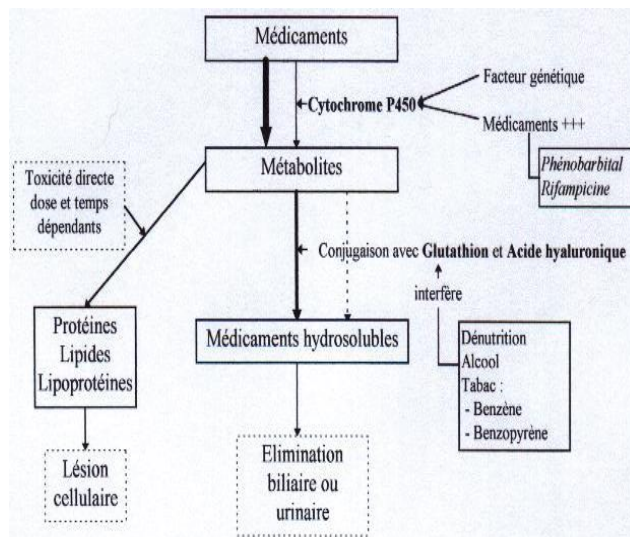
Pr HANNACHE Kamel

I°- Introduction



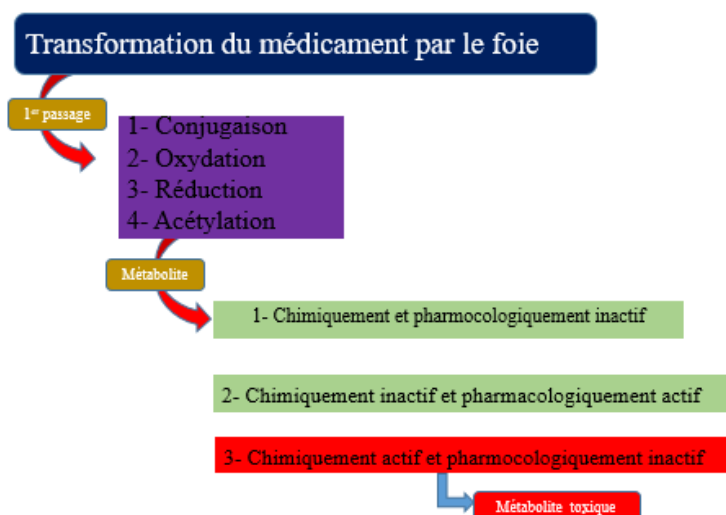
Foie

Organe impliqué dans la quasi-totalité du métabolisme des médicaments (d'élimination urinaire ou biliaire). Il transforme les médicaments non hydrosolubles en médicaments hydrosolubles grâce aux cytochromes P450 (système constitué de très nombreux enzymes).



Le foie joue un rôle essentiel dans la transformation et l'élimination des médicaments.

Il est aussi une cible potentielle pour un effet toxique.



Toxicité directe

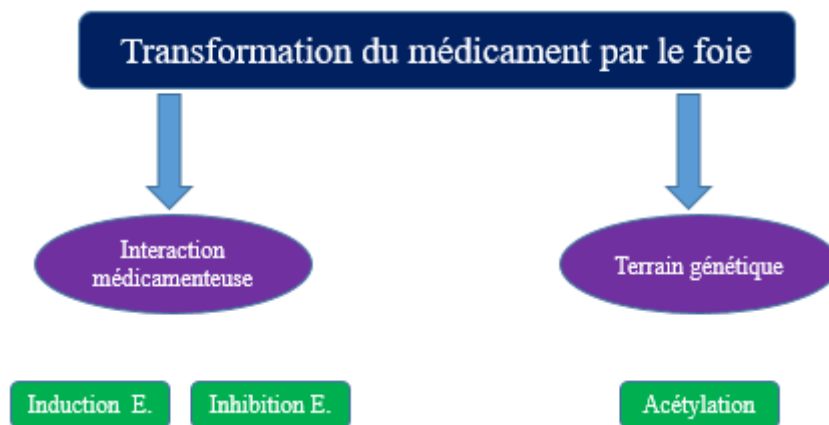
Lésion cellulaire par dépôt de protéines cibles :

- => Impliquées dans la synthèse de la bile : **cholestase**.
- => Empêchant la dégradation des membranes hépatocytaires.
- => D'où accumulation de ces lipoprotéines.
- => Et éclatement hépatocytaire : **cytolyse**.

Toxicité indirecte

Toxicité immuno-allergique :

- => Liée à la réintroduction d'un médicament.
- => Par réaction immunitaire devant le complexe protéine-métabolite.
- => N'est pas dose dépendant.



II°- Différentes atteintes

- Hépatite
- Cholangite
- Surcharge

1- L'hépatite

=> ± Atteinte inflammatoire du foie.

* Soit au niveau de la synthèse de différentes protéines => **Hépatite cytolytique**.

* Soit par empêchement de l'excrétion biliaire => **Hépatite cholestatique**. (Atteinte au niveau des espaces portes des canaux biliaires).

- **Hépatite aiguë**
 - Cytolytique : Paracétamol
 - Cholestatique : Androgènes, œstrogènes
- **Hépatite chronique** : AINS, α -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 (méthotrexate, corticoïdes, *acide valproïque* (Dépakine(R), tétracyclines ; aspirine)

⇒ Phospholipide : *Amiodarone* (Cordarone), Pexid(R)

⇒ Intoxication à la vitamine A

III°- Diagnostic

Les signes cliniques et biologiques

Elles sont très variables et vont de simples anomalies des tests biologiques à l'ictère.

Elles 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 difficile car il n'y a pas de signe spécifique. Il repose sur un interrogatoire précis, exhaustif et chronologique des prises médicamenteuses (il s'agit habituellement d'un médicament introduit récemment).

Il est important de récupérer toutes les ordonnances. Les autres causes d'atteinte hépatique doivent être éliminées (hépatite virale, lithiase biliaire...).

IV°- Médicaments hépatotoxiques

Quels médicaments incriminés ?

Tout médicament est a priori suspect et doit être arrêté si possible en attendant de parvenir au diagnostic, mais certains médicaments sont plus hépatotoxiques que les autres.

Cette information peut figurer sur le dictionnaire Vidal. Les centres de pharmacovigilance peuvent être contactés (et doivent être informés). Il existe des sites internet avec des listes exhaustives (par exemple Hépatox).

Parmi les médicaments les plus souvent responsables, il y a des antibiotiques, des anti-inflammatoires, des neuroleptiques, des médicaments du SIDA, ...

Le paracétamol à dose élevée
Le diclofénac
Le disulfirame
Le coamoxyclav
L'ecstasy
Le captopril
Certains champignons (amanites favorites)
L'alcool
Les phénothiazines
Les stéroïdes en 17 a (fluoxygestérone, noréthandrolone
Éthinylestradiol (contraceptifs oraux)
La noréthistérone
L'estolate d'érythromycine
La quinidine
Diltiazem
Le méthylidopa
Les tétracyclines
Le kétoconazole
La phénytoïne procaïnamide
Les antithyroïdiens de synthèse

Le chlorpropamide
La nitrofurantoïne
L'isoniazide
La vitamine A
La zidovudine
Le méthotrexate
La didanosine
L'aspirine
La perhexilline
L'acide valproïque
L'azathioprine
Les diurétiques thiazidiques
Certains métaux lourds
Les dérivés du phosphore et phosphore
Le tétrachlorure de carbone
Le benzène
les prognathie
La phénylbutazone
Le chloroforme
Le chloramphénicol
L'halothane

V°- Gravité et évolution de l'hépatite toxique

Gravité des hépatites médicamenteuses

Le plus souvent l'hépatite guérit sans séquelle quand le médicament est arrêté. Cependant l'atteinte peut être grave, notamment si le médicament hépatotoxique est continué après l'apparition d'un ictère.

L'évolution peut se faire vers l'insuffisance hépatique et le décès si une transplantation hépatique n'est pas réalisable

Peut-on prévoir la toxicité hépatique d'un médicament ?

1°- 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.

2°- D'autres 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.

3°- La toxicité imprévisible peut correspondre :

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

VI°- Conclusion

Les mécanismes de toxicité sont complexes. Il s'agit rarement d'une toxicité directe ou d'une allergie.

Les mécanismes de toxicité sont souvent liés à des activités enzymatiques inhabituelles liées aux variations génétiques d'un sujet à l'autre.

La toxicité peut être favorisée par des interférences entre plusieurs médicaments.

La toxicité hépatique des médicaments peut survenir sur un foie sain : la surveillance de la fonction hépatique est toujours impérative après la prescription d'un médicament, même supposé non-hépatotoxique !

Elle peut également survenir sur un foie déjà malade : Dans ce cas, tout médicament supposé hépatotoxique est alors contre-indiqué !