

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2015**

**THESE 2015/TOU3/2076**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

HAÏNE Corentin

**IATROGENIE ET FONCTIONS HEPATIQUES**

27 Novembre 2015

Directeur de thèse : CAMPISTRON Gérard

**JURY**

Président : CAMPISTRON Gérard, Professeur des Universités Praticien Hospitalier (PU-PH) Physiologie – Université Paul Sabatier.

1er assesseur : CHARPIN Monique, Pharmacien d'officine.

2ème assesseur : BOUCHE Jean-Maxime, Pharmacien d'officine.

3ème assesseur : BROUE Martin, Pharmacien d'officine.

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> octobre 2015**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie
M. CAMPISTRON G	Thérapeutique
M. CHAVANT L	Physiologie
Mme	Mycologie
FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2015

## **Remerciements :**

Je tiens tout d'abord à remercier Mr CAMPISTRON pour m'avoir accompagné dans la rédaction de cette thèse.

Merci à mes parents pour m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études, et particulièrement à ma mère pour m'avoir relu et aidé pour ma thèse.

Merci à Elsa d'avoir été une grande sœur géniale, et désolé d'avoir fini avant toi, tu es déjà un médecin génial.

Merci à Andrea, c'est un plaisir de t'avoir comme beau frère, il faudra que j'apprenne à parler italien pour comprendre mes neveux.

A tout le reste de ma famille, mes grands parents, oncles et tantes et cousins cousines, les moments passés ensemble sont exceptionnels.

Merci à Monique CHARPIN, Momo, de m'avoir accepté dans un premier temps comme stagiaire, puis d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à tout le reste de l'équipe de la Pharmacie St AUBIN, Sandrine, Delphine, Vincent, pour tous les bons moments passés ensemble, j'espère trouver aussi bien pour la suite.

Merci à tous mes amis, les vieux comme ceux qui le sont moins.

Martin, parce que la bromance et les synapses ne marchent pas trop mal à 6000 kilomètres de distance, mais quand on sera à côté ça sera quand même vachement mieux ! Merci pour toutes les bêtises qu'on a pu faire ensemble, c'est une belle conclusion à ces années d'études que tu aies accepté de faire partie de mon jury.

JR, les plus anciens restent les meilleurs, tu n'as pas pu être présent, mais on se voit très vite.

La Team Raclette :

Alexis, Jean Michel excessif, ça valait presque le coup de redoubler rien que pour se retrouver dans ta promo, on se passera des coups de téléphone à la chaussure pour mettre en place LE Projet.

Guillaume, Goûter, la Gnoute, ne force pas trop sur l'E-Fit, tes pistons ne supporteront pas. La Guinness et le gras (c'est la vie) non plus, on sait que l'hygiène de vie ce n'est pas trop ton truc, mais je compte sur Sarah.

Patchou, je ne verrai plus jamais les dragons de la même manière désormais, la fête ne serait pas la même sans toi.

Thibault, je ne sais pas si ce message te parviendra au fin fond du Gers, mais même si à mon avis tu devrais être enregistré comme la 11<sup>ème</sup> Plaie d'Égypte, tu restes un pote génial, pense à donner des nouvelles.

Les Vieux :

Mix Max, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, mais aussi pour les Mix Max teufs, ne changes pas !

Jeff, mon grand grand parrain, merci de m'avoir accueilli dans la grande famille de pharma, fais gaffe à tes genoux.

Tous les copains du PORC, Jérôme, Buff, Mathieu, Toto, Dudu, Doudou, Naboo, Greg, Catalan, Charles, l'Agneau, PA, Marin, et tous les autres, je n'ai pas été très actif, mais j'ai vraiment aimé passer tout ce temps avec vous.

Les Copains de la Fête, l'Apocalypse n'aurait pas été la même sans vous :

JCC, tu connais « Do you have the time » ?, ton coiffeur est un escroc, et avant la Genêtouse je ne connaissais pas le piccolo foot où ce sont les joueurs qui sont bourrés.

Fred, que tes cheveux soient toujours aussi doux, et j'essaierai de suivre un peu plus les ragots la prochaine fois.

Denis, viens nous voir dans les îles, tes chemises de gala seront enfin de circonstance, avant que tu ne deviennes un vrai hipster parisien.

Julien Costes, tu restes un Limougeaud à mes yeux, un jour on se fera un concert ensemble.

Jean Imbert, je suis de tout cœur avec toi pour Top Chef, par contre entre ta barbe et le choléra, je préfère le choléra.

Landry, garde ta classe et tes casquettes, la landroustine dominera le monde !

Simon, demain on aura la voix grave, et on pourra faire les papas.

Jerem, évite de casser le monde quand tu seras en coloc...

Quentin, j'attends toujours l'AG des chauves.

Théo, arrête les blagues, le monde te le rendra au centuple.

Tous les autres :

Marie, c'est moi qui aurai Martin au final !

Agathe, Tatie caca forever.

Zoum, mon plus vieux pote, on en aura fait des trucs parce que l'ordi était occupé, faudrait qu'on se fasse le cochon plus régulièrement, bon courage pour la suite.

Vince, je pense que ma thèse ne serait toujours pas finie si on n'était pas allés à la BU ensemble, désolé de te laisser avec le teens.

Et tous ceux grâce à qui j'ai passé parmi les meilleures années de ma vie.

## **Sommaire :**

Remerciements :	5
Sommaire :	7
Liste des Abréviations :	11
Liste des Figures :	13
Liste des Tableaux :	13
Introduction.....	14
I) Le Foie.....	15
A) Anatomie.....	15
1) Localisation.....	15
2) Vascularisation sanguine.....	16
3) Les Canaux Biliaires.....	16
4) Le tissu hépatique.....	17
5) Les cellules.....	18
B) Fonctions Hépatiques.....	21
1) La Production des Sels biliaires.....	21
a) Les sels primaires.....	21
b) Les sels secondaires et tertiaires.....	22
c) Fonction des sels biliaires.....	22
d) Cycle entérohépatique.....	23
2) Production de la bile.....	23
a) La Bile hépatocytaire.....	24
b) La Bile canalaire.....	24
c) La Bile vésiculaire.....	25
3) Métabolisme et stockage des nutriments.....	26
a) Les sucres.....	26
b) Les protéines.....	29
c) Les lipides.....	29
4) Rôle d'épuration.....	30
a) Élimination de l'ammoniaque.....	31
b) Le métabolisme de la bilirubine.....	32
c) Métabolisme des Xénobiotiques (biotransformation).....	32
5) Régénération.....	33
II) Les atteintes hépatiques d'origine iatrogène.....	36
A) Les différentes atteintes hépatiques.....	36
1) Définitions.....	36
a) Insuffisance hépatocellulaire.....	36
b) Encéphalopathie Hépatique.....	37
c) Hépatite fulminante.....	38
d) Cirrhose.....	39
e) Hypertension portale.....	39

f)	Tumeurs hépatiques.....	40
g)	Cytolyse.....	40
h)	Hépatite.....	40
i)	Stéatose.....	40
j)	Cholestase (Stase biliaire).....	41
k)	Lithiase biliaire.....	41
2)	Marqueurs biologiques.....	41
a)	Les Transaminases.....	41
b)	La Bilirubine.....	41
c)	Les Phosphatases alcalines.....	42
d)	La Gammaglutamyl Transpeptidase.....	42
e)	Electrophorèse des protéines sériques (EPP), dosage pondéral des immunoglobulines.....	42
f)	L'Albumine.....	42
g)	La prothrombine et facteurs de coagulation.....	43
h)	Cholestérol.....	43
B)	Mise en cause de la iatrogénie.....	43
1)	Critères chronologiques.....	43
2)	Critères cliniques.....	44
a)	Critères d'élimination et critères négatifs.....	44
b)	Critères positifs.....	44
c)	Évaluation de la relation de causalité.....	45
d)	Principales difficultés diagnostiques.....	46
e)	Biopsie hépatique.....	46
C)	Atteintes hépatiques causées par des médicaments.....	46
1)	Hépatites aiguës.....	46
a)	Mécanismes.....	46
b)	Caractères anatomocliniques.....	47
c)	Principaux médicaments mis en cause.....	49
2)	Atteintes des canaux biliaires.....	53
a)	Cholangites et Cholangiolites.....	53
b)	Atteintes des grands canaux biliaires.....	56
3)	Hépatites subaiguës, hépatites chroniques et cirrhose.....	57
a)	Mécanismes.....	57
b)	Caractères anatomocliniques.....	58
c)	Anomalies immunologiques.....	58
d)	Principaux médicaments mis en cause.....	58
4)	Hépatites granulomateuses.....	59
5)	Stéatose.....	60
a)	Stéatose macrovacuolaire.....	60
b)	Stéatose microvésiculaire.....	61
6)	Phospholipidose et lésions pseudoalcooliques du foie.....	61
a)	Phospholipidose.....	61
b)	Lésions pseudoalcooliques.....	62
7)	Maladies vasculaires du foie.....	62
a)	Fibrose périsinusoïdale.....	62
b)	Dilatation sinusoïdale.....	62

c)	Pélioïse.....	63
d)	Maladie veino-occlusive.....	63
e)	Syndrome de Budd-Chiari.....	63
8)	Tumeurs hépatiques.....	64
a)	Adénome hépatocellulaire.....	64
b)	Carcinome hépatocellulaire.....	64
c)	Autres tumeurs.....	65
D)	Plantes Médicinales hépatotoxiques.....	65
E)	Huiles essentielles.....	67
F)	Iatrogénie et génétique.....	67
1)	Cytochromes P450.....	67
a)	Cas du CYP 2D6.....	67
b)	Cas du CYP 2C19.....	68
2)	Systèmes de détoxication.....	68
a)	N-acétylation.....	69
b)	La Sulfoxydation.....	70
3)	Modulations immunologiques.....	70
III)	Prise en charge.....	71
A)	Transplantation hépatique.....	71
1)	Le Bilan Avant la Transplantation Hépatique.....	71
2)	La Période d'Attente Avant la Transplantation Hépatique.....	71
3)	La transplantation.....	71
4)	Différents type de transplantations.....	72
a)	La Transplantation Orthotopique.....	72
b)	La Transplantation de Foie Partiel ou "Split".....	72
c)	La Transplantation partielle à Donneur Vivant.....	72
d)	La Transplantation Hépatique Auxiliaire.....	73
5)	Suivi Post-transplantation et adaptations du mode de vie.....	73
B)	Epuration extracorporelle et suppléance hépatique.....	74
1)	Systèmes de dialyse à l'albumine.....	75
a)	Système MARS™.....	76
b)	Système Prométhéus™.....	77
c)	Système SPAD.....	77
2)	Suppléance hépatique bioartificielle.....	78
C)	Suppléance rénale.....	78
D)	Antidotes et médicaments hépatoprotecteurs.....	78
1)	La N-acétylcystéine.....	78
2)	Les prostaglandines.....	80
3)	Le lactulose.....	80
4)	Plantes.....	80
E)	Insuffisance hépatocellulaire et médicaments.....	80
1)	Conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire sur le métabolisme des médicaments.....	81
a)	Réduction des capacités de transformation métabolique.....	81

b)	Augmentation du volume de distribution.....	82
c)	Diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques. ....	82
d)	Coefficient d'extraction hépatique.....	82
e)	Effet de premier passage hépatique.....	83
f)	Facteurs vasculaires.....	83
2)	Cirrhose et hépatotoxicité des médicaments.....	83
3)	Effets indésirables de médicaments favorisés par l'insuffisance hépatocellulaire.....	83
a)	Encéphalopathie hépatique.....	84
b)	Insuffisance rénale.....	84
c)	Ostéoporose.....	85
4)	Situations nécessitant une hospitalisation rapide.....	86
5)	Règles de prescription de médicaments chez l'insuffisant hépatocellulaire.....	86
a)	Médicament idéal.....	88
b)	Diurétiques.....	88
c)	Antihypertenseurs.....	89
d)	Antibiotiques.....	90
e)	Antifongiques.....	91
f)	Antiviraux.....	91
g)	Antidiabétiques oraux.....	91
h)	Antalgiques.....	92
i)	Traitements substitutifs aux opiacés.....	93
j)	Anti-inflammatoires.....	93
k)	Sédatifs et hypnotiques.....	93
l)	Antiagrégants plaquettaires.....	94
m)	Anticoagulants oraux.....	94
n)	Contraception.....	95
o)	Antidiarrhéiques.....	95
p)	Décongestionnants.....	96
q)	Antihistaminiques.....	96
r)	Les Antitussifs.....	96
s)	Des fluidifiants bronchiques.....	96
6)	Particularités pédiatriques.....	97
7)	Vaccinations.....	97
8)	Hémophilie et maladie de Willebrand.....	97
9)	Grossesse et allaitement.....	98
10)	Adaptations du mode de vie du cirrhotique.....	98
F)	Tumeurs bénignes et médicaments.....	99
G)	Autres conseils.....	99
1)	Huiles essentielles hépatoprotectrices.....	99
2)	Interactions médicamenteuses décelables au comptoir.....	99
	Conclusion.....	101
	Bibliographie.....	102

## **Liste des Abréviations :**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.  
**ADP** : Adénosine diphosphate.  
**AINS** : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.  
**ALAT** : Alanine Aminotransférase, aussi appelée Glutamate-Pyruvate Transaminase (TGP).  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.  
**AMP** : Adénosine Monophosphate.  
**AMPC** : Adénosine Monophosphate cyclique.  
**ARN** : Acide ribonucléique.  
**ASAT** : Aspartate Aminotransférase, aussi appelée Glutamate-Oxaloacétate Transaminase (TGO).  
**ASBT** : Apical Sodium Bile Salt Transporter (Transporter apical de sels de sodium biliaires).  
**ATC** : Antidépresseurs Tricycliques.  
**ATP** : Adénosine Triphosphate.  
**BHE** : Barrière Hématoencéphalique.  
**BSEP** : Bile Salt Export Pump (pompe d'export de sels biliaires).  
**CCK** : Cholécystokinine.  
**CM** : Chylomicrons.  
**CMV** : Cytomégalovirus.  
**CRP** : C-Reactive Protein.  
**CYP** : Cytochromes P450.  
**DIU** : Dispositif intra-utérin.  
**EBV** : Virus d'Epstein-Barr.  
**EFG** : Etablissement Français des Greffes.  
**EH** : Encéphalopathie Hépatique.  
**Frc-6P** : Fructose-6 Phosphate.  
**Frc-1,6BP** : Fructose-1,6 BiPhosphate.  
**Frc-2,6BP** : Fructose -2,6 BiPhosphate.  
**g** : gramme.  
**Gal-1P** : Galactose-1 Phosphate.  
**γGT** : Gammaglutamyl Transpeptidase.  
**Glc-1P** : Glucose-1 Phosphate.  
**Glc-6P** : Glucose-6 phosphate.  
**Gln** : Glutamine.  
**Glu** : Glutamate.  
**HDL** : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité).  
**HGF** : Hepatocyte Growth Factor (Facteur de croissance hépatocytaire).  
**HLA** : Human Leukocyte Antigen.  
**HSV** : Herpes simplex.  
**IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.  
**IEG** : Immediate Early Genes.  
**IgA** : Immunoglobulines A.  
**IgG** : Immunoglobulines G.  
**IgM** : Immunoglobulines M.  
**IL6** : Interleukine 6.  
**ILA** : Infection du liquide d'ascite.

**INR:** International Normalized Ratio.  
**IRA :** Insuffisance rénale aigüe.  
**IV:** Intra vasculaire.  
**Kg:** Kilogramme.  
**LDL :** Low Density Lipoprotein.  
**MARS™:** Molecular Absorbent and Recirculating System (Système d'absorption et recirculation moléculaire).  
**MRP2:** Multidrug Resistance-Associated Protein 2.  
**NAPBQI:** N Acetyl p-Benzoquinoneimine.  
**NAT1 et NAT2 :** N-acétyltransférases de type 1 et 2.  
**NFκB:** Nuclear Factor for the κ chain of B cells.  
**NTCP:** Sodium-Taurocholate Cotransporting Polypeptide.  
**OATP:** Organic Anion-Transporting Polypeptide.  
**PAL:** Phosphatases alcalines.  
**PFK1:** Phosphofructokinase 1.  
**PFK2:** Phosphofructokinase 2.  
**PTPM :** Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale.  
**RE :** Réticulum Endoplasmique.  
**SNC:** Système Nerveux Central.  
**SPAD:** Single Pass Albumin Dialysis.  
**TGFβ:** Transforming growth factor beta.  
**TGO:** Glutamate-Oxaloacétate Transaminase (voir ASAT).  
**TGP:** Glutamate-Pyruvate Transaminase (voir ALAT).  
**TNF α:** Tumor Necrosis Factor alpha.  
**TP :** Taux de Prothrombine.  
**UI :** Unités internationales.  
**UMP-Glc :** Uridyl Monophosphate Glucose.  
**VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine.  
**VLDL:** Very low density lipoprotein.  
**VO :** Varices œsophagiennes.

## **Liste des Figures :**

Figure 1: L'appareil digestif humain.....	15
Figure 2: Organisation du Foie.....	16
Figure 3: Les canaux biliaires.....	17
Figure 4: Organisation lobulaire du foie.....	18
Figure 5: Organisation cellulaire d'un lobule.....	20
Figure 6: Structure chimique du cholestérol.....	21
Figure 7: Voies d'utilisation du glucose dans la cellule.....	26
Figure 8: Voies de transformation du glucose en pyruvate.....	27
Figure 9: Cycle de l'urée.....	31
Figure 10: Aspect visuel du système MARS.....	76
Figure 12: Diagramme de Prescott simplifié.....	79

## **Liste des Tableaux :**

Tableau 1: Composition de la bile.....	25
Tableau 2: Classification des hépatites aiguës.....	36
Tableau 3: Score de Child-Pugh.....	39
Tableau 4: Quelques médicaments responsables d'hépatites cytolitiques. F: formes fulminantes possibles.....	52
Tableau 5: Quelques médicaments responsables d'hépatites cholestatiques et mixtes.....	53
Tableau 6: Quelques médicaments responsables d'atteintes biliaires.....	57
Tableau 7: Médicaments dont le métabolisme hépatique est diminué en cas de cirrhose.....	86
Tableau 8: Médicaments contre-indiqués en cas de cirrhose.....	87
Tableau 10: Méthodes contraceptives en cas de cirrhose.....	95
Tableau 11: Tableau récapitulatif des substrats des principaux CYP, et de leurs principaux inhibiteurs et inducteurs.....	100

## **Introduction.**

Le foie est l'un des organes majeurs du corps humain, en taille, mais surtout de par la large étendue de ses fonctions.

En effet, il joue un rôle important dans la digestion, que ce soit par la production de la bile et des sels biliaires, par le métabolisme et le stockage des nutriments absorbés par voie digestive, ou par la prise en charge de xénobiotiques amenés par cette voie, et dans l'épuration de nombreuses molécules endogènes ou exogènes dont l'accumulation pourrait être toxique pour l'organisme.

C'est également le lieu de production de nombreuses molécules indispensables au bon fonctionnement du corps humain, tels que les facteurs de la coagulation.

De nos jours, on dénombre plus de 1200 médicaments hépatotoxiques. Cela représente un véritable problème de santé publique, qui nécessite une vigilance à tous les niveaux des professionnels de santé.

Les hépatites médicamenteuses représentent la première cause de mortalité liée aux médicaments, la première cause d'hépatites fulminantes en occident, et la première cause de retrait du marché d'un médicament.

On estime ainsi que les médicaments pris selon les recommandations thérapeutiques sont responsables du même pourcentage d'hépatites aiguës graves que l'ensemble des virus hépatotropes, et que les surdosages en paracétamol le seraient quatre fois plus.

Cependant, ces atteintes sont mal documentées, d'une part, parce que les lésions hépatiques et leur prévalence sont variables d'un médicament à l'autre, et d'autre part, parce que leur diagnostic est complexe.

De plus, du fait du métabolisme hépatique d'un grand nombre de ces médicaments, une insuffisance hépatique pourra accroître leurs risques toxiques, ce qui nécessitera donc de nombreuses précautions lors du traitement de patients atteints par cette maladie.

Il est donc important de connaître ces affections afin de les prévenir au maximum.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux particularités anatomiques et histologiques du foie, ainsi qu'aux mécanismes qu'il met en jeu pour assurer ses fonctions.

Nous verrons ensuite les principales pathologies pouvant atteindre cet organe, leur impact sur les fonctions hépatiques, et les enjeux diagnostiques pour la mise en cause de traitements médicamenteux dans la survenue de ces atteintes.

Enfin, nous nous intéresserons à la prise en charge des patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire, qu'elle soit chirurgicale, biomédicale ou médicamenteuse, ainsi qu'aux retentissements de cette pathologie sur la prise de médicaments. Nous concluons par les recommandations à mettre en place en officine.

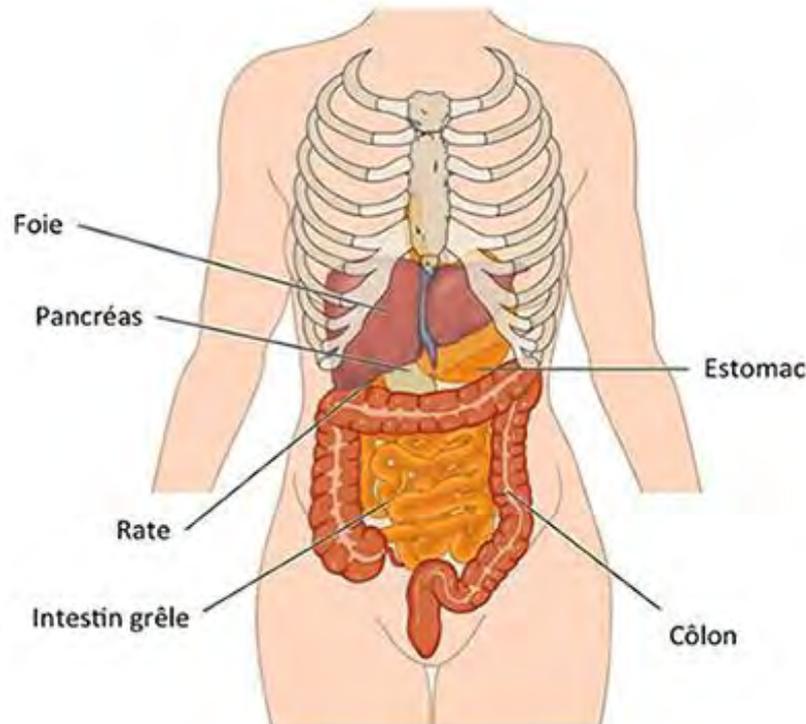
# I) Le Foie.

## A) Anatomie.

### 1) Localisation.

Le Foie est un des organes les plus volumineux du corps humain, pouvant peser jusqu'à 1,5 kilogramme (kg).

Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, juste sous la cage thoracique et le diaphragme. Il fait partie de l'appareil digestif (1) (2) (3) (4).

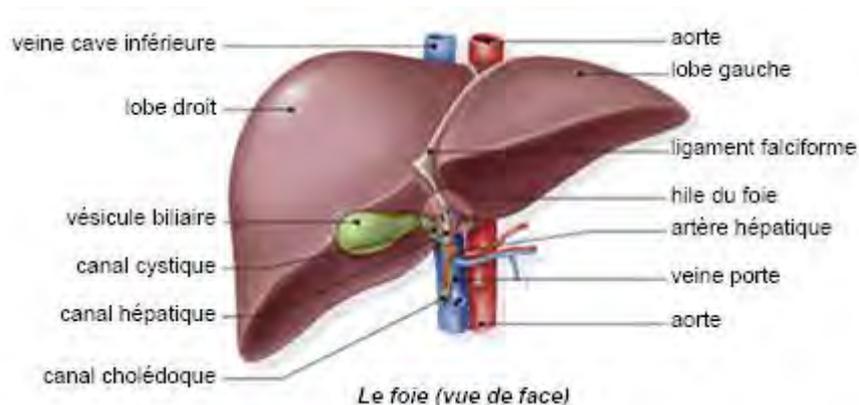


**Figure 1: L'appareil digestif humain. (1)**

Le foie se compose de 2 lobes principaux, le lobe droit, le plus grand des deux, et le lobe gauche, plus petit. Entre ces deux parties majeures, se trouvent le lobe carré, et le lobe caudé (aussi appelé lobe de Spiegel). Chaque lobe est divisé en segments.

Les lobes droit et gauche sont séparés par une bande de tissu appelée ligament falciforme, ou ligament large, qui aide à maintenir le foie fixé au diaphragme.

Une couche de tissu conjonctif, appelée capsule de Glisson ou simplement capsule, le recouvre (1) (2).



**Figure 2: Organisation du Foie. (3)**

## **2) Vascularisation sanguine.**

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte) (1) (3).

Contrairement à la plupart des autres organes, le foie est approvisionné en sang par 2 sources principales :

- La veine porte, qui draine le sang provenant de l'œsophage, de l'estomac et des intestins. Elle amène ainsi au foie un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments. Environ 75 % des apports sanguins au foie proviennent de la veine porte (2) (3).
- L'artère hépatique, qui fournit au foie un sang riche en oxygène provenant du cœur. Selon les personnes, l'anatomie varie, le foie pouvant posséder une à trois artères. Cependant, dans la majorité des cas, on ne trouve qu'une seule artère, l'artère hépatique moyenne, qui naît du tronc coélique. Cette anatomie est appelée "modale" car elle est la plus fréquente dans la population (1) (2) (3) (5).

Ces deux vaisseaux, entrent dans le foie au niveau du hile, et se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les différentes parties.

On appelle « segment » une partie du foie qui est alimentée par une branche de la veine porte hépatique et une branche de l'artère hépatique (1) (2) (3).

Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par les veines hépatiques (au nombre de trois, les veines droite, centrale, et gauche), qui se jettent ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur (1) (2) (3) (4).

## **3) Les Canaux Biliaires.**

L'une des fonctions des cellules du foie (hépatocytes) est de fabriquer la bile, liquide jaune verdâtre qui aide à digérer les graisses. La vésicule biliaire, le foie et l'intestin grêle sont reliés par une série de tubes minces appelés canaux, dans lesquels la bile va circuler.

## Emplacement des canaux biliaires

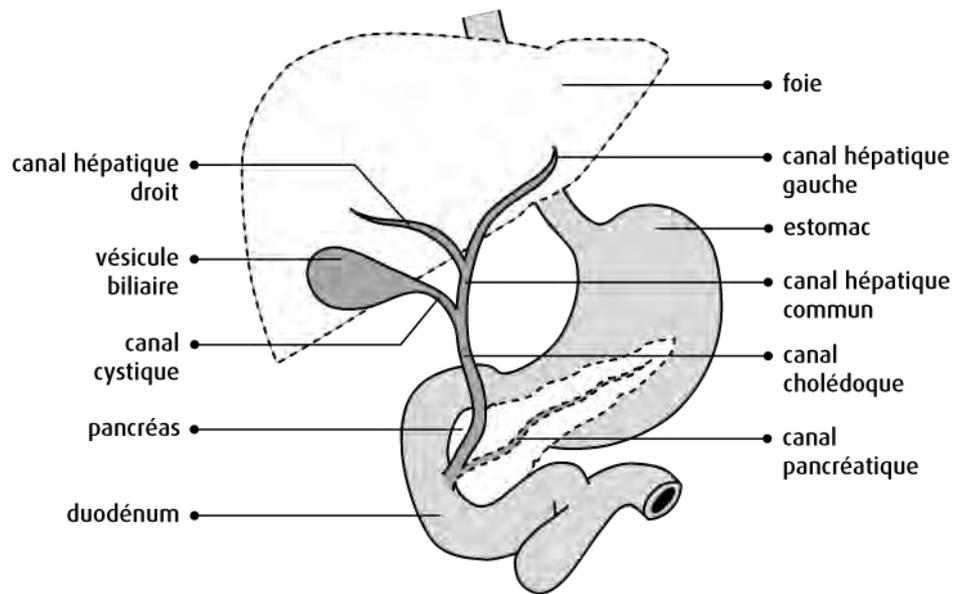


Figure 3: Les canaux biliaires. (2)

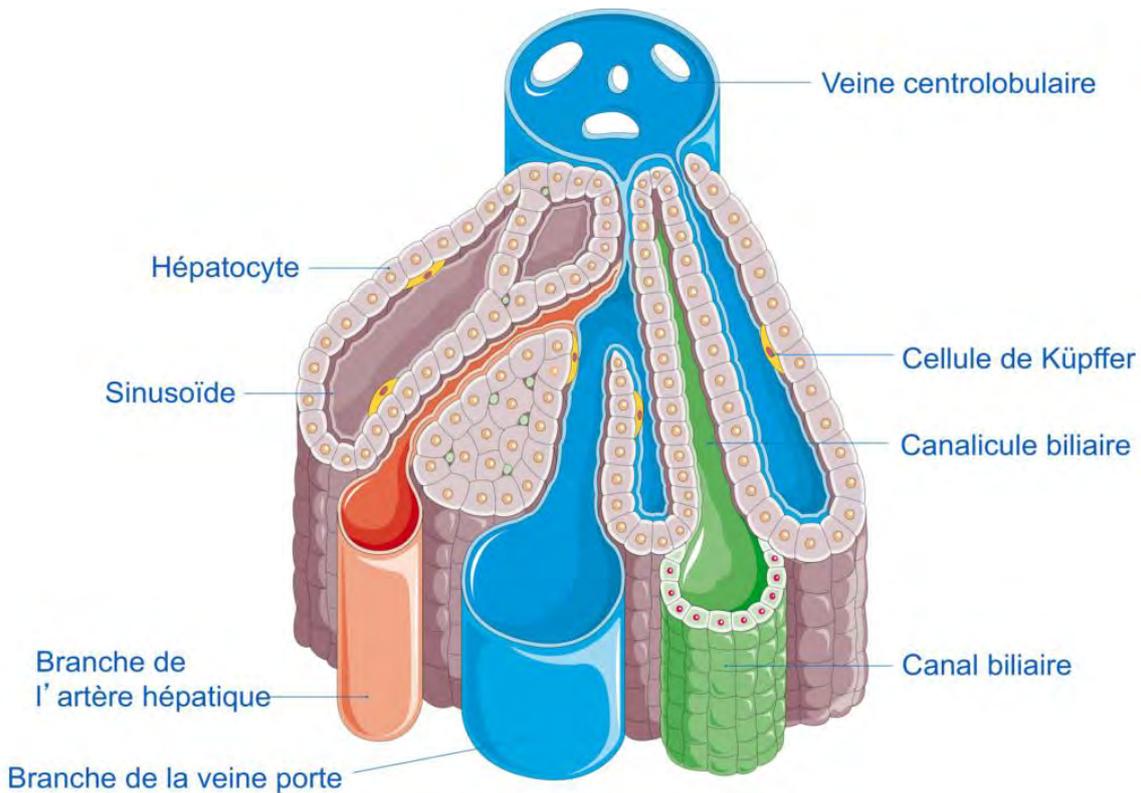
- Dans le foie, les canalicules intra-lobulaires cheminent entre les cellules, et récoltent la bile.
- Ces canalicules aboutent par le passage de Hering dans les canaux péri-lobulaires ou ductules.
- Les ductules se regroupent pour former les canaux biliaires interlobulaires, qui eux-mêmes se regroupent pour former les canaux hépatiques droit et gauche.
- Les deux canaux hépatiques partent du foie et se rejoignent pour former le canal hépatique commun.
- Le canal cystique part de la vésicule biliaire et rejoint le canal hépatique commun pour former le canal cholédoque.
- Le canal cholédoque évacue la bile dans le duodénum (première partie de l'intestin grêle).

S'il y a de la nourriture dans l'intestin grêle, la bile est évacuée du foie par le canal hépatique commun puis le canal cholédoque directement dans le duodénum pour aider à la digestion.

Si l'intestin grêle est vide, la bile s'accumule dans le canal cholédoque jusqu'à ce qu'elle remonte dans le canal cystique vers la vésicule biliaire, où elle sera entreposée jusqu'à ce que le corps en ait besoin (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7).

### **4) Le tissu hépatique.**

Les hépatocytes se regroupent par milliers pour former des unités fonctionnelles appelées Lobules. Ces lobules sont organisés pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang (1) (3) (4) (5) (7) (8) (9).



**Figure 4: Organisation lobulaire du foie. (10)**

Chaque lobule comporte :

- Une branche de l'artère hépatique, qui apporte l'oxygène nécessaire au bon fonctionnement des hépatocytes.
- Une branche de la veine porte, qui apporte les éléments devant être métabolisés par les hépatocytes.
- Un canal biliaire permettant l'évacuation de la bile produite.
- Des cellules de Kupffer, macrophages, ayant un rôle immunitaire.

Le sang apporté par les branches de l'artère hépatique et de la veine porte se mélange dans les sinusoides, puis est drainé vers la veine centrolobulaire, qui elle-même débouche sur les veines hépatiques (circulation centripète). La bile circule dans le sens inverse du sang (circulation centrifuge) (1) (2) (3) (4) (5) (7) (8) (9).

## **5) Les cellules.**

### • **Les Hépatocytes :**

Les hépatocytes sont de grandes cellules polyédriques disposées en travées (travées de Remak) séparées les unes des autres par les capillaires sinusoides.

Ce sont des cellules épithéliales tout à fait particulières qui ne sont pas organisées, contrairement aux autres cellules épithéliales, selon une polarité apicale et basolatérale (4) (5) (7) (8).

L'organisation de leurs dispositifs de jonction permet de décrire deux domaines : le canalicule biliaire et le reste de la cellule. En effet, la composition de la membrane plasmique de la cellule au niveau du canalicule biliaire est très particulière, la rendant résistante aux sels biliaires (4) (7).

Chaque hépatocyte est baigné par du sang sur deux de ses faces. Leur noyau est central, et ils sont parfois binucléés. La taille des noyaux peut changer de façon importante en fonction de l'état de la cellule.

Le cytoplasme, très abondant, est très riche en grains de glycogène, mitochondries, ribosomes libres et réticulums endoplasmiques (RE) lisse et granulaire. Son aspect est variable en fonction de l'état nutritionnel de l'individu.

Certains de ces organites sont particulièrement impliqués dans la production de bile : microfilaments d'actine organisés en un réseau péricanaliculaire, responsables de vagues péristaltiques propulsant la bile, lysosomes déchargeant leur contenu dans le canalicule, complexes golgiens et vésicules impliquées dans le transport vers les pôles biliaires.

Cette richesse en organites cytoplasmiques témoigne d'une grande activité métabolique (4) (7).

- **Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides :**

Les sinusoides hépatiques sont des vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement par des cellules endothéliales qui forment un tapis discontinu. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides sont fenêtrées, avec des pores de 10 nm de diamètre, ce qui permet à de grosses molécules d'entrer en contact avec les hépatocytes. Ces cellules reposent sur une lame basale discontinue.

Les cellules endothéliales et les hépatocytes sont séparés par l'espace de Disse. Cet espace est limité par les microvillosités des hépatocytes et la lame basale des cellules endothéliales. Il renferme des cellules d'Ito et de la matrice extracellulaire proche en composition du plasma sanguin.

Les cellules bordant les sinusoides se distinguent facilement des hépatocytes par leurs noyaux aplatis, condensés, et leur cytoplasme peu coloré (4) (5) (7).

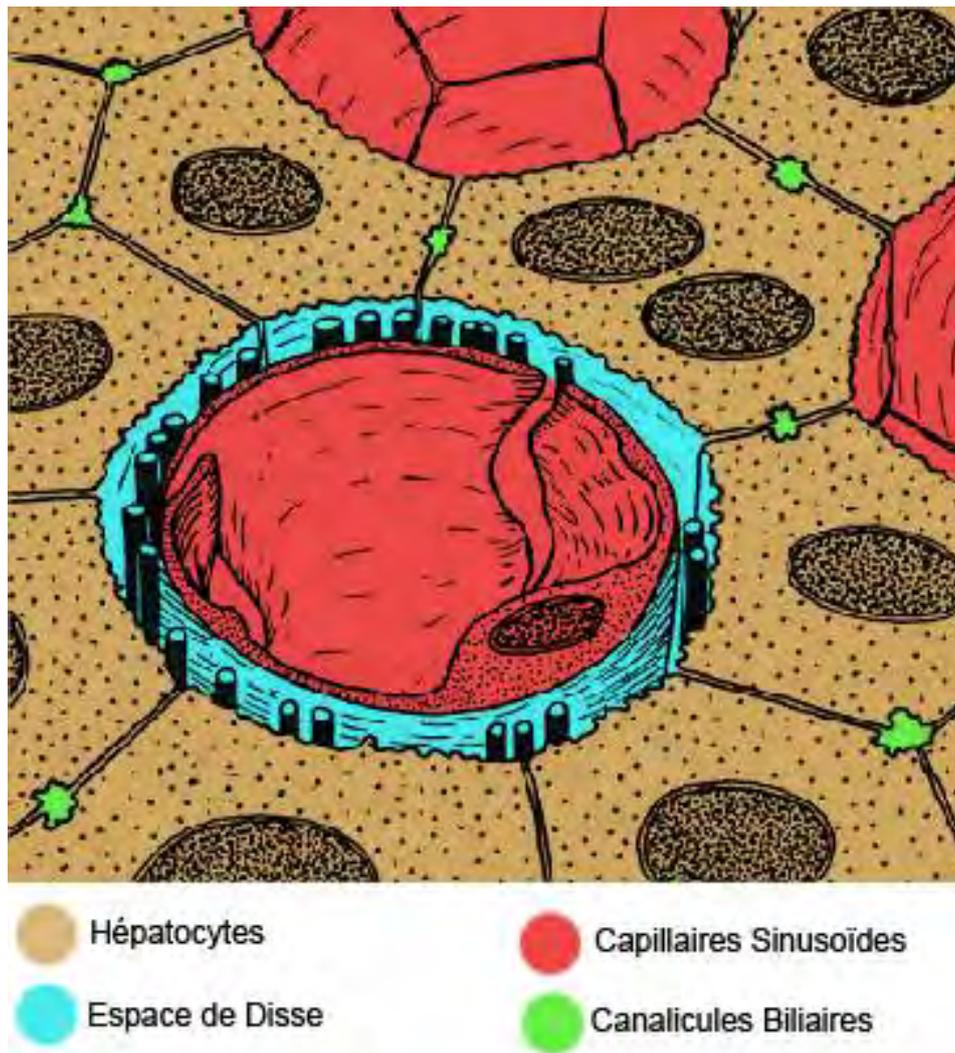


Figure 5: Organisation cellulaire d'un lobule. (7)

- **Les cellules de Küpffer :**

Elles sont situées à la surface luminale des cellules endothéliales et ont des fonctions de macrophages. Leur rôle est de phagocyter les particules étrangères provenant de l'intestin, avant qu'elles n'atteignent la circulation générale. Elles sont également impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine. Ces cellules sont reconnaissables à leurs nombreux phagosomes (4) (5) (7) (8).

- **Les cellules d'Ito :**

Ces cellules appelées aussi « stellaires » sont localisées dans l'espace de Disse ; elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que celui de la vitamine A, la sécrétion de médiateurs et la synthèse de nombreuses molécules de la matrice extracellulaire. Elles se caractérisent par leur localisation et par la présence de vacuoles lipidiques cytoplasmiques (7).

- **Les cellules des canaux biliaires :**

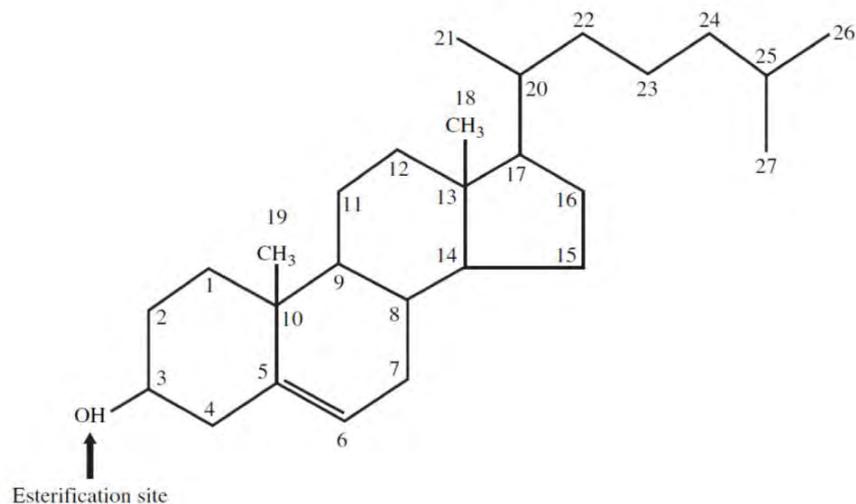
La bile est produite par les hépatocytes et est sécrétée dans les canalicules biliaires dont les parois avec microvillosités sont constituées par la membrane plasmique hépatocytaire. La bile se draine vers les espaces portes. Là, elle se draine dans le canal biliaire dont les cellules sont cubiques puis prismatiques. La jonction entre le canalicule biliaire et le canal biliaire (ou ductule) est appelée passage de Hering. C'est dans cette région que se trouvent les cellules ovales qui jouent un rôle dans la régénération du parenchyme hépatique sur le foie malade (4) (7).

## **B) Fonctions Hépatiques.**

Nous avons vu que le Foie possède une double vascularisation. En effet, si l'artère hépatique lui amène l'oxygène nécessaire à son bon fonctionnement, la veine porte le perfuse directement en produits de la digestion (acides aminés, sucres simples...) qui seront utilisés pour la plupart de ses fonctions de biosynthèse.

### **1) La Production des Sels biliaires.**

Les sels biliaires sont synthétisés exclusivement dans les hépatocytes à partir d'un acide gras, le cholestérol (5) (8):



**Figure 6: Structure chimique du cholestérol. (11)**

#### **a) Les sels primaires.**

A partir du cholestérol, il y a plusieurs étapes enzymatiques. L'étape limitante est celle où l'enzyme 7 $\alpha$ -hydroxylase rajoute un groupement OH sur C7, et la double liaison C5-C6 disparaît. Les autres étapes raccourcissent la chaîne latérale carbonée. Les sels biliaires sont des molécules de 24 atomes de carbone (5).

Chez l'homme, il y a deux sels biliaires primaires principaux, dérivés du cholestérol (5) (8) (9):

- L'acide cholique, qui est tri-hydroxylé.
- L'acide chénodésoxycholique, qui est di-hydroxylé.

Les sels biliaires primaires sont conjugués dans les hépatocytes avec des acides aminés (principalement la Glycine ou la Taurine) pour donner des sels biliaires primaires conjugués (Acide glyco/tauro cholique ou Acide glyco/tauro chénodésoxycholique) (5) (8) (9).

Ils sont sécrétés dans la bile au pôle canaliculaire hépatocytaire par transport actif. La sécrétion active est un des éléments déterminants de la sécrétion biliaire et du volume sécrétoire biliaire (5) (8) (9).

### **b) Les sels secondaires et tertiaires.**

Ces sels biliaires primaires conjugués peuvent subir des modifications dans le tube digestif (surtout au niveau du colon) essentiellement sous l'action d'un certain nombre de bactéries.

Il y a une réaction de déconjugaison, puis une réaction de déshydroxylation, notamment sur le groupement OH qui est sur C7. On obtient ainsi des sels biliaires secondaires (5) (8) (9) :

- L'acide désoxycholique, di-hydroxylé (3,12).
- On obtient deux sels biliaires à partir de l'acide chénodésoxycholique :
  - L'acide lithocholique, mono-hydroxylé (C3), qui se transforme en acide sulfolithocholique (sel biliaire tertiaire) s'il reçoit un groupement sulfate.
  - L'acide 7-oxolithocholique (double liaison sur O), qui est instable, et peut être très rapidement transformé en acide ursodésoxycholique (sel biliaire tertiaire di-hydroxylé), soit dans le tube digestif, soit éventuellement au niveau hépatique après réabsorption.

Les sels biliaires secondaires ou tertiaires, quand ils sont produits dans le tube digestif, peuvent être réabsorbés et retourner au foie après passage dans le sang portal.

Ils sont captés par les hépatocytes, y sont conjugués avec des acides aminés, et sont ensuite sécrétés dans la bile.

La bile est un mélange de sels biliaires primaires (qui sont prédominants), secondaires et tertiaires conjugués avec principalement de la glycine et de la taurine (5) (8) (9).

### **c) Fonction des sels biliaires.**

Les sels biliaires ont comme caractéristique d'être des molécules amphiphiles. Ils ont des propriétés de détergents par leur capacité de maintenir en solution les lipides en milieu aqueux. Ils ont deux fonctions principales :

- Ils permettent la mise en solution des lipides alimentaires, et participent au processus de digestion de ces lipides.
- Ils servent au maintien en solution du cholestérol dans la bile. En effet le cholestérol en excès est éliminé hors de l'organisme par sécrétion dans la bile. Cependant, celui-ci a tendance à précipiter. Un des mécanismes utilisés par la nature pour éviter la formation de cristaux est de le mélanger avec les sels biliaires qui préviennent la précipitation. Il faut donc une concentration suffisante de sels biliaires dans la bile pour éviter la cristallisation du cholestérol (5) (8) (9).

A partir d'une certaine concentration de sels biliaires (concentration micellaire critique ou CMC), les sels biliaires se regroupent pour former des micelles. Il y a un amas d'une vingtaine de molécules de sel biliaire, avec leur tête polaire vers l'extérieur, en contact avec l'eau environnante, et la partie hydrophobe est regroupée vers le centre de la micelle.

C'est dans le cœur hydrophobe que les lipides peuvent être maintenus en solution. A partir de micelles composées uniquement de sels biliaires, il y a formation de micelles mixtes où sont rajoutés du cholestérol, des phospholipides et éventuellement des acides gras provenant de la digestion, ou déjà présents dans la bile (5) (8) (9).

#### **d) Cycle entérohépatique.**

Le cycle entérohépatique des sels biliaires a pour objet d'économiser la synthèse de ces molécules. Le cycle permet en permanence de maintenir une concentration élevée de sels biliaires là où ils sont nécessaires pour permettre la digestion dans le tube digestif, et dans les voies biliaires pour éviter la formation de lithiases de cholestérol. A un instant t, il y a un pool de 3g de sels biliaires qui vont subir entre 4 à 12 cycles par jour selon le type d'alimentation et la fréquence de la prise des repas. La quantité de sels biliaires qui se déverse par jour dans le tube digestif est de l'ordre de 12 à 36 grammes (g) (5) (8) (9).

Les sels biliaires pour la quasi-totalité sont conjugués. Ces sels biliaires conjugués vont être pour la majorité réabsorbés par un transporteur spécifique situé sur la membrane apicale des entérocytes de l'iléon :

- Le transporteur ASBT (Apical Sodium Bile Salt Transporteur) qui assure la réabsorption des sels biliaires couplée avec la réabsorption d'un  $\text{Na}^+$ . C'est un transport actif secondaire qui dépend du gradient de  $\text{Na}^+$  et donc de l'activité des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPases. Environ 85 % des sels biliaires sont ainsi réabsorbés.

Les 15% qui en réchappent vont donc passer dans le colon et subissent des modifications de déconjugaison et de transformation :

- 10% vont être réabsorbés à travers l'épithélium colique par un mécanisme de diffusion passive. Ils sont réabsorbés pour la majorité sous forme non conjuguée, puis retournent au foie au niveau de la membrane sinusoidale des hépatocytes. Ce passage se fait par un transport relativement non spécifique des acides organiques : OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide), en échange d'une molécule de glutathion ou de  $\text{HCO}_3^-$ . Ils sont reconjugués dans les hépatocytes puis sécrétés par le même mécanisme à travers la membrane canaliculaire.
- 5% sont éliminés dans les selles et participent à l'hydratation des matières fécales. Ils sont remplacés par la synthèse de nouveaux sels biliaires hépatocytaires à partir du cholestérol (5) (8) (9).

## **2) Production de la bile.**

La bile, sécrétée continuellement, est un fluide complexe, iso-osmotique au plasma, composé d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, de cholestérol, de phospholipides et de bilirubine. Elle est essentielle à l'excrétion de nombreux déchets endogènes tels que la bilirubine, des médicaments et des toxiques. La bile, de par sa

composition en sels biliaires, est également essentielle à l'absorption lipidique intestinale et joue un rôle clef dans le contrôle de la balance du cholestérol.

Les hépatocytes en produisent entre 0,5 et 1 litre par jour. Son PH est basique, et compris entre 7,6 et 8,6.

La bile résulte à la fois de processus de sécrétion (phospholipides, Immunoglobulines A, acides biliaires,...) et d'excrétion (cholestérol, pigments biliaires, métabolites des xénobiotiques,...) (5) (8) (9).

Elle est élaborée à trois endroits.

### **a) La Bile hépatocytaire.**

Elle est sécrétée par les hépatocytes à travers la membrane canaliculaire, dans le canalicule biliaire. Cette bile hépatocytaire représente environ 450 ml par jour.

Sa sécrétion dépend principalement du débit de sécrétion des sels biliaires, bien qu'une petite partie en soit indépendante.

Elle résulte majoritairement de quatre phénomènes :

- Les sels biliaires subissent un transport actif vers les canalicules, soit par le NTCP (Sodium-Taurocholate Cotransporting Polypeptide) pour ceux qui sont associés à du Na<sup>+</sup>, soit par le OATP.
- Les sels biliaires conjugués subissent un transport actif assuré par les protéines BSEP (Bile Salt Export Pump, qui fait partie de la famille des ABC transporteurs), accompagné d'un mouvement passif d'eau.
- Une protéine, MRP2 (Multidrug Resistance-Associated Protein 2), assure l'excrétion de bilirubine et d'autres acides organiques.
- L'eau est sécrétée de manière passive dans les canalicules biliaires en suivant la sécrétion des sels biliaires ou des acides organiques (5) (8) (9).

### **b) La Bile canalaire.**

La bile canalaire représente environ 150 ml par jour. Elle est sécrétée par l'épithélium spécifique biliaire des canaux biliaires. Il y a sécrétion d'eau et d'électrolytes et modification de la composition ionique de la bile en provenance des hépatocytes.

Il existe, pour modifier la composition biliaire, certains transporteurs localisés sur les cellules épithéliales des canaux, dont les protéines ASBT notamment, qui favorisent la réabsorption très précoce d'un certain nombre de sels biliaires conjugués, et plus particulièrement l'acide ursodésoxycholique.

Ces sels retournent dans les hépatocytes, entraînant en même temps la sécrétion d'une molécule d'eau. Ce cycle permet donc une augmentation du débit de la sécrétion biliaire.

Il existe également une sécrétion bicarbonatée par l'intermédiaire de canaux chlorés, dont l'ouverture est commandée par la concentration en AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique). Une forte concentration de celle-ci entraînera une entrée de Cl<sup>-</sup> dans les voies biliaires, en échange d'une sortie de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (5) (8) (9).

### c) La Bile vésiculaire.

La vésicule biliaire permet l'accumulation de la bile sécrétée en permanence par le foie. Elle est tapissée par un épithélium spécifique composé notamment de cellules à mucus et de cellules absorbantes qui ont la capacité de réabsorber des anions et de l'eau.

Elles vont avoir pour but de concentrer, et donc diminuer le volume de la bile présente dans la vésicule. La bile devient également plus visqueuse du fait de la sécrétion de mucus, et d'une augmentation de la concentration en pigments biliaires et autres lipides.

La bile stockée a donc une composition différente de celle sortant des canalicules.

L'association de cette viscosité et de la stagnation de la bile en période de repos fait que la vésicule biliaire est le siège privilégié de formation de lithiases biliaires.

La sécrétion biliaire est un phénomène constant dans le temps. Dans les périodes inter-prandiales, la bile s'écoule dans la voie biliaire principale jusqu'à l'ampoule de Vater où il y a un obstacle, le sphincter d'Odi, qui est fermé. La bile fait alors demi-tour et s'accumule dans la vésicule biliaire. La paroi de cette dernière a une couche de cellules musculaires assez similaire en fonctionnement à celle de la partie proximale de l'estomac : elle peut se relâcher en réponse à un remplissage et peut donc accueillir un volume important sans augmentation de pression significative à l'intérieur de la vésicule biliaire.

Le facteur déclenchant de l'excrétion biliaire est la prise du repas avec l'arrivée des aliments et notamment des lipides dans le duodénum. Les lipides vont déclencher la sécrétion de Cholécystokinine (CCK). La CCK va agir par voie endocrine sur les cellules musculaires lisses de la paroi de la vésicule biliaire, provoquant sa contraction. Celle-ci est propagée de la musculature lisse de la vésicule au canal cystique, puis à la voie biliaire principale. Il y a propagation de l'onde péristaltique donc progression de la bile vers le sphincter d'Odi qui se relâche sous la dépendance de l'action de la CCK. Ceci permet au contenu de la vésicule biliaire de se déverser dans un temps très court dans le duodénum quand les lipides sont présents. Les sels biliaires assurent alors leur fonction de digestion (5) (8) (9).

<b>Composition de la bile (%)</b>		
	<b>Bile hépatique</b>	<b>Bile vésiculaire</b>
<b>Eau</b>	<b>97.5</b>	<b>92</b>
<b>Sels biliaires</b>	<b>1.1</b>	<b>6</b>
<b>Bilirubine</b>	<b>0.04</b>	<b>0.3</b>
<b>Cholestérol</b>	<b>0.1</b>	<b>0.3 - 0.9</b>
<b>Lécithine</b>	<b>0.04</b>	<b>0.3</b>



**Tableau 1: Composition de la bile. (9)**

### 3) Métabolisme et stockage des nutriments.

Les nutriments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et, après passage par la veine porte, vont se heurter à une première barrière, le foie. Il va les stocker, éventuellement les transformer, avant de les redistribuer dans la circulation générale (3) (5) (12).

#### a) Les sucres.

Trois sucres sont absorbés au niveau de l'intestin grêle : le glucose, le fructose et le galactose. Ils ont un devenir assez distinct au niveau du foie.

- **Le glucose :**

Il traverse la membrane sinusoidale par l'intermédiaire d'un transporteur protéique de faible affinité, glut-2.

Il s'agit d'un transport facilité, dont le sens dépend du gradient de concentration de glucose entre le sang sinusoidal et le cytoplasme des hépatocytes (3) (5) (12).

On peut décrire deux situations :

- Postprandiale :

Il y a une augmentation de la concentration de glucose dans le sang sinusoidal. Le transporteur favorise sa pénétration dans les hépatocytes.

Dans les hépatocytes, le devenir du glucose est lié à l'action d'une enzyme, la Glucokinase, qui produit du Glucose-6 phosphate (Glc-6P). La principale voie de métabolisation est la Glycogénogenèse avec une transformation en Glc-1P, puis activation avec la greffe d'un groupement uridyl pour devenir de l'UMP-Glc (Uridyl Monophosphate Glucose).

Ces groupements se réunissent pour former du Glycogène qui constitue la forme de mise en réserve du glucose au sein des hépatocytes. C'est la voie privilégiée en postprandiale car elle est stimulée par l'insuline (dont la sécrétion augmente à ce moment) (5).

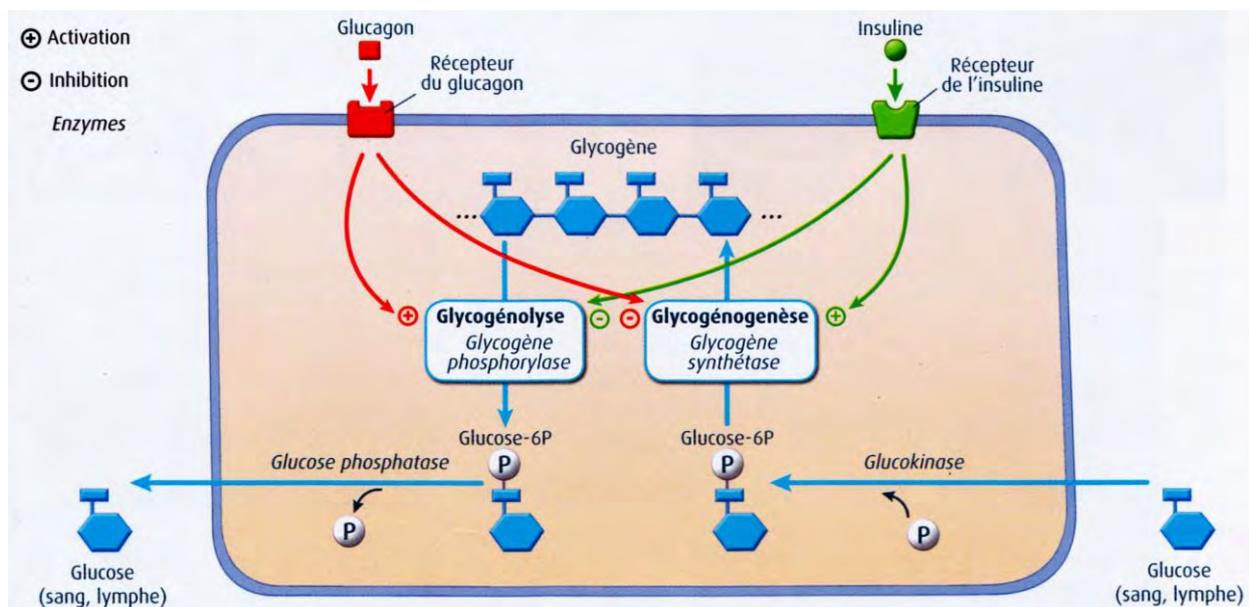


Figure 7: Voies d'utilisation du glucose dans la cellule.

Le Glc-6P peut être orienté plutôt vers la voie de la Glycolyse qui a deux objectifs : apporter de l'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Triphosphate), et fournir une base biologique pour la synthèse des lipides, le Pyruvate, qui est le produit final de cette voie.

Le G6P est transformé en Fructose-6 Phosphate (Frc-6P). L'étape limitante est sa transformation en Fructose-1,6 BiPhosphate (Frc-1,6BP) sous l'action d'une enzyme clé de la glycolyse, la Phosphofructokinase 1 (PFK1). Il sera à son tour transformé en Pyruvate.

La régulation dépend de l'activité de PFK1 qui est inhibée notamment quand il y a beaucoup d'ATP dans les cellules (quand le corps n'a pas besoin de beaucoup d'énergie). Elle est stimulée par l'augmentation de la concentration d'AMP (Adénosine monophosphate), c'est-à-dire quand le rapport ATP/AMP diminue.

Au niveau du foie, l'élément clé de la régulation de PFK1 est le Frc-2,6BP qui est un puissant inducteur de cette enzyme et de son activité. Il est produit par une autre enzyme, la PFK2 qui est inhibée essentiellement par le glucagon (3) (5) (12).

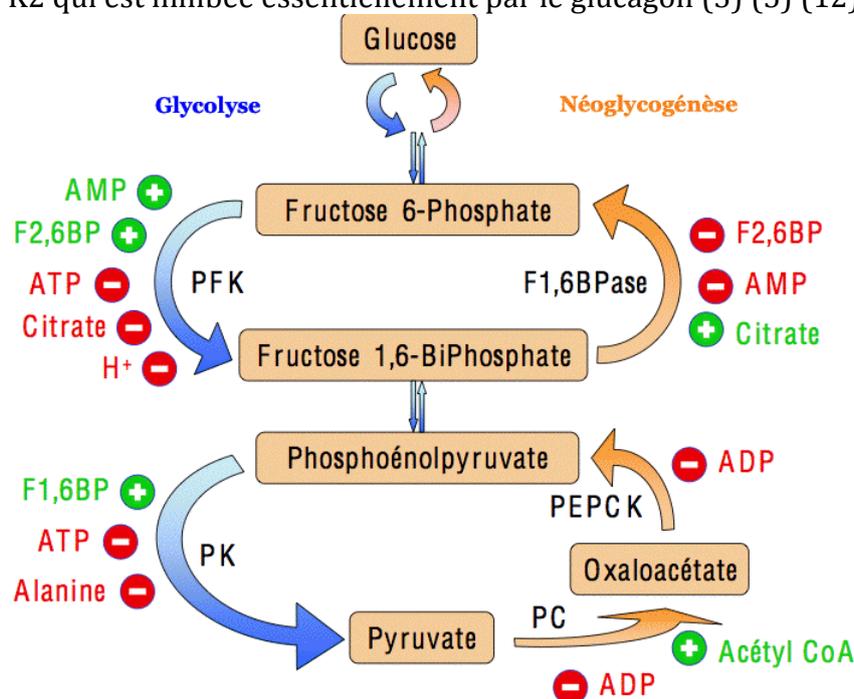


Figure 8: Voies de transformation du glucose en pyruvate. (13)

En postprandiale, il y a alors augmentation de la synthèse de glycogène et diminution de la production hépatique de glucose : le foie met le glucose en réserve.

○ Périodes de jeûne :

Il y a diminution de la concentration de glucose dans le sang sinusoïdal. Le foie est tourné vers l'augmentation de sa production de glucose.

La conséquence de la stimulation de la Glycogénolyse est une augmentation de la concentration intra-hépatocytaire de glucose. Le glucose peut sortir par l'intermédiaire du transporteur glut-2 dans le sinusoïde.

On remarque également une inhibition de la glycolyse au niveau hépatique.

Il y a également activation d'une autre voie : la néoglucogénèse qui est la synthèse de glucose à partir de substrat non glucidique, notamment à partir de certains acides

aminés. Les enzymes nécessaires à la néoglucogénèse sont présentes essentiellement dans les hépatocytes péri-portaux situés au début des travées hépatocytaires.

Il y a une hétérogénéité métabolique entre les hépatocytes : certains sont spécialisés pour certaines fonctions. On parle de zonation métabolique (3) (5) (12).

- **Le Fructose.**

Il traverse la membrane sinusoidale par transport facilité par le transporteur glut-5.

A l'intérieur des hépatocytes, le fructose subit l'action d'une Fructokinase spécifique au foie, ce qui permet la formation de Frc-1P. Le Fructose a deux voies métaboliques possibles en fonction de l'homéostasie du Glucose :

- Transformation en Frc-6P puis en Glc-6P. Il rejoint la possibilité d'intégrer la néoglucogénèse ou la glycolyse. Mais cette possibilité est extrêmement faible dans le foie car l'affinité de l'enzyme nécessaire à cette transformation pour le fructose est bien moindre par rapport à l'affinité pour le glucose. Compte tenu des concentrations de glucose importantes, cette voie n'est utilisée qu'en cas de jeûnes prolongés.
- Le Frc-1P peut être engagé dans la voie de la glycolyse. Le substrat est plus important que le glucose car il n'est pas soumis à la régulation de la PFK1 étant donné qu'il rentre dans la glycolyse à une étape ultérieure à l'action de cette enzyme. Tout le fructose fournit de l'énergie (3) (5) (12).

- **Le Galactose.**

Il est transporté à travers la membrane sinusoidale par le même transporteur que le glucose : glut-2. Les hépatocytes utilisent le galactose comme les autres cellules pour synthétiser certaines glycoprotéines ainsi que des galactolipides. La caractéristique du foie par rapport au galactose est qu'il est le seul à pouvoir cataboliser et métaboliser le galactose.

La Galactokinase va phosphoryler le galactose en Galactose-1 Phosphate (Gal-1P) qui est utilisé par un phénomène d'échange avec le glucose :  $\text{Gal-1P} + \text{UDP-Glc} \Rightarrow \text{UDP-Gal} + \text{Glc-1P}$ . L'enzyme impliquée est la gal-1P/UDP-glc uridyl transférase.

UDP-gal peut être transformé en UDP-glc par l'intermédiaire d'une épimérase, et être ajouté à une molécule de glycogène en construction.

La spécificité du foie à être le seul organe à métaboliser le galactose peut être utilisée pour mesurer la capacité hépatique. Lors d'une insuffisance hépatique, le galactose met beaucoup plus de temps à être éliminé hors de l'organisme.

Il y a une concentration importante de sucres dans les sinusoides, notamment de glucose. On observe un rôle important des hormones telles que le glucagon et l'insuline. Les systèmes nerveux autonomes sympathique et parasympathique peuvent moduler l'utilisation des sucres selon les différentes voies indiquées (3) (5) (12).

## **b) Les protéines.**

Les protéines issues de l'alimentation vont essentiellement être dégradées par le foie en acides aminés, qui vont être utilisés pour une nouvelle synthèse protéique.

Les protéines ne sont pas spécifiques au foie : elles sont relarguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques.

L'albumine est la protéine quantitativement la plus importante des protéines plasmatiques. C'est pratiquement elle qui est responsable de la pression oncotique. Les substances liposolubles peuvent se fixer à l'albumine et être transportées.

Lors d'une insuffisance hépatique et d'une hypoalbuminémie, la pression oncotique diminue. L'eau plasmatique sort plus facilement du secteur vasculaire vers le milieu extracellulaire. On observe des œdèmes, de l'ascite (5) (12).

Il y a d'autres protéines de transport plus spécifiques que l'albumine. La transferrine transporte le fer dans le sang. La céruloplasmine sert à transporter le cuivre. Elles sont synthétisées par le foie et sont libérées dans le sang où elles vont être utilisées pour transporter ces métaux (5) (12).

Le foie est également l'organe majeur de production des protéines de la coagulation. Tous les facteurs de la coagulation ont une synthèse exclusivement hépatique sauf le facteur VIII. Le facteur V est le facteur le plus représentatif de l'intégrité hépatique. Lors d'une insuffisance hépatique, un déficit en coagulation est possible.

D'autre part, le corps a besoin de la bile pour absorber la vitamine K, qui est essentielle à la production des facteurs de coagulation (5) (12).

Le foie sécrète un certain nombre de protéines d'inflammation, qui jouent le rôle de médiateurs du phénomène d'activation inflammatoire. Une des protéines très couramment dosées est la CRP (C-Reactive Protein). Elle est toujours augmentée dans des situations d'infection ou d'inflammation.

Le foie sécrète de nombreux facteurs de croissance qui vont favoriser la croissance tissulaire, le renouvellement et la différenciation cellulaire (5) (12).

## **c) Les lipides.**

Le cholestérol peut arriver au foie directement après passage dans la circulation générale s'il est absorbé par les chylomicrons (CM).

Le foie est le principal site de synthèse du cholestérol dans l'organisme. Il y a une trentaine d'étapes enzymatiques. Il existe un certain nombre d'étapes limitantes, notamment l'activité de l'HMG CoA réductase. L'inhibition de cette enzyme permet de diminuer la synthèse du cholestérol (3) (5) (12).

Le cholestérol est, soit stocké tel quel dans les membranes cellulaires, soit estérifié. Quand il y a trop de cholestérol, il est éliminé directement dans la bile. Il est

utilisé par une cascade enzymatique dont l'étape limitante est sa transformation en sel biliaire par la 7 $\alpha$ -hydroxylase.

Il peut être incorporé dans les lipoprotéines synthétisées par le foie (HDL (High Density lipoprotein) et VLDL (Very Low Density Lipoprotein)). Elles sont extrudées à travers la membrane sinusoïdale, passent dans le sang, et amènent le cholestérol vers les tissus périphériques pour qu'il soit utilisé par les autres tissus (3) (5) (12).

Le foie est le principal organe de récupération et d'élimination du cholestérol par l'intermédiaire d'un certain nombre de récepteurs sur la membrane sinusoïdale.

Les LDL (Low Density Lipoprotein) sont élaborées par l'intestin grêle, et permettent de ramener le cholestérol vers le foie. Il peut y avoir un déficit génétique caractérisé par une anomalie du récepteur aux LDL.

Il existe également des récepteurs qui vont fixer les vestiges de CM (qui sont les principales lipoprotéines synthétisées par l'intestin grêle après un repas). Au fur et à mesure que les lipides sont utilisés par les tissus, les vestiges de CM ne contiennent plus que du cholestérol et sont éliminés par le foie.

Le foie a la capacité de synthétiser les protéines indispensables à l'assemblage des lipoprotéines, les apoprotéines. Il en existe plusieurs variétés : A, B, E. Elles sont soit utilisées directement par le foie pour élaborer les lipides natifs, HDL, soit utilisées dans la circulation sanguine (par d'autres tissus comme l'intestin grêle pour synthétiser les CM).

Le foie synthétise un certain nombre d'enzymes ou de protéines de transport plasmatiques, qui vont permettre d'échanger les différents types de lipides (triglycérides, cholestérol, phospholipides) entre les différentes lipoprotéines.

A partir des acides gras qui sont présents dans la circulation sanguine, le foie peut soit synthétiser des lipides un peu plus volumineux (comme les triglycérides), soit produire de l'énergie (ATP) par  $\beta$ -oxydation, qui reste le phénomène majeur d'utilisation des acides gras dans l'organisme.

Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbées de la même façon que les lipides par l'intestin grêle. Elles sont stockées dans le foie, puis sont redistribuées vers le reste de l'organisme.

La vitamine D est importante pour l'absorption intestinale du Ca<sup>2+</sup> et sa fixation sur les os. Pour être fonctionnelle, elle subit une hydroxylation hépatique sur C25 (3) (5) (12).

#### **4) Rôle d'épuration.**

Le foie filtre certaines substances du sang afin qu'elles ne s'accumulent pas et ne causent pas de dommages. Ces substances peuvent provenir de l'intérieur (endogènes) ou de l'extérieur du corps (exogènes).

Les substances endogènes sont, entre autres, les hormones et les produits de dégradation de diverses molécules (soit issues du corps lui-même, soit de son alimentation).

Les substances exogènes sont appelées xénobiotiques, et représentent l'ensemble des substances étrangères au corps possédant généralement une action toxique (alcool, drogues, médicaments, pesticides...)

Pour certaines, il n'y a pas de problème majeur car elles sont hydrosolubles et sont donc éliminées dans les urines. Pour d'autres qui sont liposolubles, elles vont être modifiées pour permettre leur élimination. Le foie n'est pas le seul organe capable de métabolisme, mais il y est essentiel (3) (5) (12).

### a) Élimination de l'ammoniaque.

L'ammoniaque est le produit final de dégradation des protéines. Dans l'eau, l'ammoniaque  $\text{NH}_4\text{OH}$  se dissocie en ion ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) et  $\text{OH}^-$ . L'ion ammonium est potentiellement toxique pour le Système Nerveux Central (SNC), et doit être éliminé.

Il y a deux principaux systèmes qui prévalent :

- Synthèse de la glutamine : addition de l'ammonium à du glutamate (Glu) qui se fait grâce à une enzyme, la glutamine synthétase retrouvée dans la plupart des tissus. Au niveau du foie, ce système prévaut surtout au niveau des hépatocytes péri-hépatiques.  
Ce système a une très forte affinité pour l'ammonium, et est capable de synthétiser de la glutamine (Gln) même avec de très faibles concentrations dans le sang.  
Mais il a une capacité faible, la quantité d'enzyme active pour réaliser la synthèse de Gln n'est pas très élevée. Ce système est intéressant car il permet d'éliminer l'ammonium à des concentrations faibles.
- Quand la concentration augmente (et donc le risque toxique est augmenté), un système plus efficace est nécessaire. Ce système est spécifique de l'hépatocyte : le cycle de l'urée. Celui-ci s'effectue en partie à l'intérieur des mitochondries :

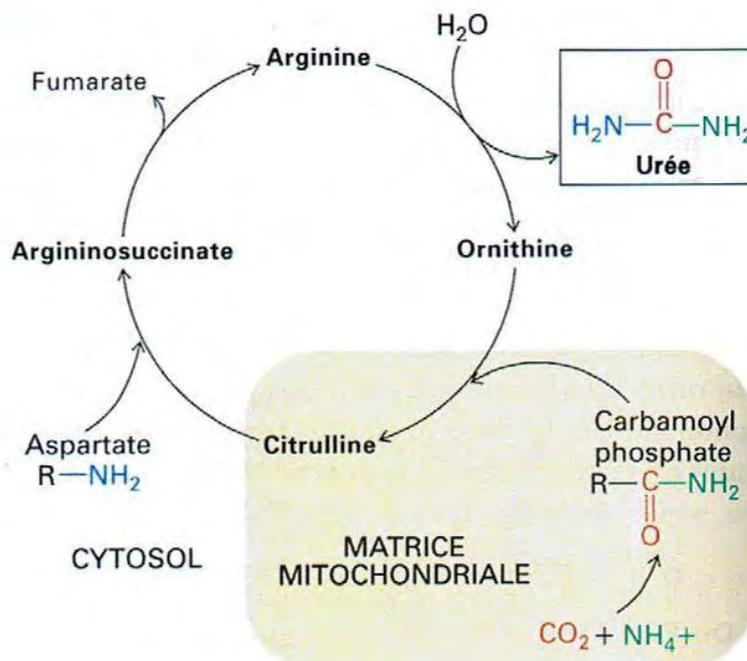


Figure 9: Cycle de l'urée.

Chaque cycle produit une molécule d'urée, soluble dans l'eau, qui quitte le cytoplasme hépatocytaire au niveau de la membrane sinusoidale, et regagne le sang sinusoidal, puis la circulation générale pour être finalement éliminée par la filtration rénale.

Ce système a une très forte capacité. L'enzyme est présente en très grande quantité, mais son affinité est relativement faible pour l'ammonium. Il faut des concentrations élevées d'ammonium pour que cette voie soit active. Cette activité de synthèse d'urée et les différentes enzymes mises en jeu sont surtout présentes au niveau des hépatocytes péri-portaux (3) (5) (12).

### **b) Le métabolisme de la bilirubine.**

La bilirubine est le principal produit de dégradation de l'hème, protéine surtout retrouvée dans l'hémoglobine, mais également dans la myoglobine et d'autres protéines comme les cytochromes P450 (CYP).

L'hème est composé d'un noyau de protoporphyrine, au centre duquel se trouve un atome de Fer.

La première réaction enzymatique consiste en l'ouverture du noyau par l'hème oxygénase, qui libère le Fer, du monoxyde de carbone et de la biliverdine (pigment vert). La biliverdine est une molécule ouverte qui va être transformée en bilirubine par l'action d'une réductase.

Le fer est soit emmagasiné dans le foie, soit employé par la moelle osseuse afin de fabriquer de nouveaux globules rouges.

Le principal site de production de la bilirubine est la rate. La plupart des globules rouges vieillissants sont dégradés au niveau de la rate par les macrophages. Il y a une petite production hépatique sous l'action des cellules de Küpffer.

La bilirubine non conjuguée est relarguée dans le plasma. Elle est insoluble dans l'eau, se fixe donc à l'albumine, et le foie s'occupe de son élimination.

Au niveau de la membrane sinusoidale des hépatocytes, il y a un système de captation du complexe bilirubine-albumine. Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine va être conjuguée par la bilirubine-UDP-glucuronyl transférase à deux molécules d'acide glucuronique (qui est plus polaire). La molécule obtenue est un diglucuronide de bilirubine qui est soluble dans l'eau.

La bilirubine quitte facilement l'hépatocyte au niveau de la membrane canaliculaire par l'intermédiaire de MRP2, puis est éliminée dans le canalicule biliaire (3) (5) (12).

### **c) Métabolisme des Xénobiotiques (biotransformation).**

S'ils sont hydrosolubles, ils sont éliminés par simple filtration au niveau du rein. S'ils sont liposolubles (pour agir à l'intérieur des cellules), ils vont devoir être transformés pour diminuer leur activité pharmacologique et pour pouvoir être éliminés: il y a une réaction de biotransformation des xénobiotiques.

Les enzymes impliquées sont présentes de façon importante dans le foie, mais sont également retrouvées dans d'autres organes tels que le rein, le poumon ou l'intestin. Ce sont des organes qui sont en relation avec l'extérieur, soit directement soit par l'intermédiaire de leurs sécrétions.

Les réactions enzymatiques impliquées peuvent être classées en deux grandes catégories : réactions d'oxydoréduction (Phase I), et réactions de conjugaison (Phase II). Il existe des molécules qui ne sont biotransformées que par conjugaison.

- **Phase I, détoxification oxydative :**

Cette phase augmente la polarité ou la capacité de liaison des substrats pharmacologiques. Le plus souvent, l'activité enzymatique d'oxydoréduction sur le substrat a pour conséquence une diminution de son activité. Ces réactions d'oxydoréduction, qui produisent des substrats plus polaires en général moins actifs, peuvent dans certains cas produire des métabolites qui sont réactifs, voire toxiques (parfois plus que la substance d'origine). En général, la molécule subit par la suite une réaction de conjugaison, et perd sa toxicité.

Les plus importantes et les plus abondantes des enzymes mises en jeu sont les Cytochromes P 450 (CYP), qui sont des mono-oxygénases. Ils comportent un groupement d'hème qui leur confère une capacité de transfert d'électrons. On les retrouve surtout au niveau des hépatocytes péri-hépatiques.

Leur polyvalence peut être à l'origine d'interactions entre les molécules métabolisées (inhibition compétitive, induction enzymatique...).

Il y a une variation de l'activité des CYP entre les individus, on parle de polymorphisme génétique. Ainsi, une certaine fraction de la population (variable selon les enzymes, l'origine ethnique) présente une activité soit très supérieure à la population générale (métaboliseurs rapides), soit très faible (métaboliseurs faibles).

On observe également une diminution de l'activité des CYP avec l'âge. Les sujets âgés sont donc plus exposés à des accidents de surdosage et de toxicité médicamenteuse.

- **Phase II, réaction de conjugaison :**

Elle concerne la majorité des métabolites réactifs ou hydroxylés. Ils sont conjugués avec des substances endogènes telles que l'acide glucuronique, le glutathion, des acides aminés, des sulfates. Cela permet d'augmenter leur hydrosolubilité, et de diminuer leur activité pharmacologique.

Les enzymes impliquées sont localisées dans le cytosol, au niveau de la membrane de la mitochondrie et du RE (3) (5) (12).

## **5) Régénération.**

Un quart du volume du foie seulement est nécessaire pour faire fonctionner le corps normalement.

Le foie possède une caractéristique spéciale, qui est de reconstituer des parties qui lui ont été enlevées afin de continuer à fonctionner.

Sur un foie au repos, on observe très peu de mitoses spontanées des hépatocytes (environ 1 mitose pour 20 000 cellules).

Après hépatectomie, chaque hépatocyte peut se diviser 1 à 2 fois permettant ainsi la récupération de la masse hépatique. Un seul hépatocyte possède la capacité de se diviser de façon itérative pour former 50 foies complets.

Ainsi, jusqu'à 80 % de la fonction hépatique peut être maintenue même après une hépatectomie importante. Le processus de régénération se poursuit pendant plusieurs mois jusqu'à ce que le tissu hépatique manquant soit remplacé.

La durée de ce processus varie selon l'âge de la personne, sa nutrition, la présence de dommages au foie et la quantité de foie qui a été supprimée.

La pratique de transplantation hépatique illustre parfaitement l'adaptation du foie à son environnement. Ainsi, le foie d'un gros chien transplanté chez un petit chien diminue de taille pour se conformer à son nouvel environnement. Il en est de même chez l'homme où des transplantations de foie de babouin ont été suivies d'une adaptation de la taille du viscère transplanté. Ceci montre l'existence de mécanismes de régulation de la croissance hépatique pour que la taille de cet organe s'adapte parfaitement à son hôte.

Dans le cas d'un foie sain, la régénération se fait à partir des hépatocytes restants qui se divisent de façon itérative. Les hépatocytes quiescents sont en phase G0. Le TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha) et l'IL6 (InterLeukine 6), sécrétés par les cellules non hépatocytaires, permettent de faire entrer l'hépatocyte dans le cycle cellulaire.

Il existe au moins 70 gènes différents qui sont activés rapidement après l'hépatectomie. Ces gènes constituent les Immediate Early Genes (IEG) dont les protéines correspondantes sont très variées (facteurs de transcription, tyrosine phosphatase, protéines sécrétées, protéines cellulaires....).

Deux facteurs de transcription codés par ces gènes, NF $\kappa$ B et STAT3 ont un rôle prépondérant.

- NF $\kappa$ B (pour Nuclear Factor for the  $\kappa$  chain of B cells) est activé 30 minutes après l'hépatectomie et ceci pendant 4 à 5 heures.
- STAT3 est activé 1 à 2 heures après l'hépatectomie et ceci pendant 4 à 6 heures.

La deuxième étape consiste en l'activation de gènes dits Delayed Early Genes qui codent pour des facteurs anti-apoptotiques (comme par exemple, le facteur  $\beta$ cl-XL), puis des gènes qui contrôlent le cycle cellulaire entrent en jeu (p53, mdm2, p21, cycline, cdk). Enfin, des facteurs de croissance prennent le relais (HGF ou Hepatocyte Growth Factor qui est synthétisé par le poumon, la rate et la cellule de Ito, et qui a une action paracrine ou endocrine) et TGF $\beta$  (qui a une action autocrine).

Ces facteurs de croissance ne peuvent agir que si la cellule hépatique est recrutée par l'hépatectomie sinon ils sont inefficaces. Ces facteurs jouent donc un rôle de contrôle exogène sur la régénération du foie, ce qui permet l'adaptation de la taille du foie à son nouvel environnement.

La dernière étape est l'arrêt de la prolifération assurée par le TGF $\beta$ 1.

Dans le cas d'un foie malade, les hépatocytes ne peuvent répondre correctement, et il y a recrutement de la cellule ovale qui est considérée comme une cellule souche

hépatique. Elle est située dans le canal de Hering entre la travée d'hépatocytes et le canalicule biliaire (7).

## II) Les atteintes hépatiques d'origine iatrogène.

### A) Les différentes atteintes hépatiques.

#### 1) Définitions.

##### a) Insuffisance hépatocellulaire.

L'insuffisance hépatocellulaire est définie par l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques, secondaires à l'altération des fonctions hépatocytaires (synthèse, épuration, sécrétion biliaire...).

Elle regroupe l'insuffisance hépatique aiguë qui survient sur un foie sans atteinte hépatique préalable (hépatites toxiques, médicamenteuses, virales, auto-immunes, maladie de Wilson, d'origine tumorale ou cardiovasculaire), et l'insuffisance hépatique des hépatopathies chroniques (principalement des cirrhoses, mais également des infections bactériennes, virales, des hémorragies dues à une hypertension portale,...) (14) (15) (16).

- **Insuffisance hépatique aiguë (IHA):**

La sévérité de l'atteinte peut être déterminée grâce à l'évaluation de la déplétion en facteurs de la coagulation, et plus particulièrement du facteur V.

L'insuffisance hépatique aiguë est considérée sévère lorsque les taux de facteur V sont diminués de moitié ou plus. Une autre classification internationale utilise un INR (International Normalized Ratio) > 1,5 (15).

Ce facteur, associé à la présence ou non d'une encéphalopathie hépatique (EH), et au délai d'apparition d'un ictère, permettent de définir différentes formes d'IHA :

	Facteur V	Encéphalopathie hépatique	Intervalle Ictère – EH
Insuffisance hépatique aiguë (hépatite aiguë)	> 50 %	absente	
Insuffisance hépatique aiguë sévère	< 50 %	absente	
Insuffisance hépatique fulminante (IHF)	< 50 %	présente	< 2 semaines
Insuffisance hépatique subfulminante (IHSF)	< 50 %	présente	2 semaines à 3 mois

**Tableau 2: Classification des hépatites aiguës. (15)**

Ces signes sont fréquemment associés à une diminution de la taille du foie, une ascite, un ictère, une hyperglycémie, et une hyperlactatémie (par augmentation de la production hépatique de lactate, ou par défaut de clairance).

Au niveau extra-hépatique, on peut également trouver des anomalies circulatoires (hypotension ou hypertension), une insuffisance rénale aiguë (IRA), associées à une immunodépression et un risque infectieux accru (14) (15) (16).

- **Insuffisance hépatique chronique :**

Les atteintes du système de la coagulation sont les mêmes que pour l'IHA, mais le déficit est généralement moins profond, associés à une thrombopénie par hypersplénisme. On trouve ici également une hypotension, et une IRA (14) (15) (16).

**b) Encéphalopathie Hépatique (EH).**

Suite à une insuffisance hépatique chronique ou aigüe, on peut observer des troubles de l'activité mentale et de la conscience, appelés Encéphalopathie Hépatique (14) (15) (17).

La pathogénèse précise de cette atteinte est toujours inconnue, mais on sait qu'elle est principalement causée par des anomalies métaboliques, et peut survenir de façon spontanée, ou par un facteur déclenchant quelconque.

Les mécanismes mis en cause regroupent une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE), des perturbations du transport de certains acides aminés nécessaires à la synthèse de neurotransmetteurs, se traduisant par des anomalies de neurotransmission, des modifications synaptiques au niveau de la membrane plasmique, une accumulation de substances neurotoxiques (ammoniac, thiols, acides gras libres), un déséquilibre des systèmes neurotransmetteurs inhibiteurs (GABAergique) et activateurs.

Le système GABAergique est en effet stimulé par des substances endogènes proches des benzodiazépines (benzodiazépine-like), accumulées du fait de l'insuffisance hépatique et du passage systémique par les shunts portosystémiques (14) (15) (17).

Les facteurs déclenchants sont également variés : déshydratation, insuffisance rénale, utilisation de sédatifs ou de narcotiques, saignement gastro-intestinal, anomalies électrolytiques, augmentation des protéines diététiques, infection, constipation, exacerbation de l'atteinte hépatique responsable...

Les désordres qui surviennent lorsqu'il y a insuffisance hépatique sont tellement complexes qu'il est concevable (et très probable) que l'EH résulte de l'interaction compliquée de plusieurs des facteurs mentionnés précédemment.

A terme, elle peut se compliquer d'un coma et être mortelle, particulièrement en présence d'insuffisance hépatique aigüe (14) (15) (17).

Il existe différents types d'EH :

- **EH aigüe :**

Elle survient en complication d'une atteinte aigüe du foie, et son évolution se fait généralement rapidement. Elle signe une insuffisance hépatique terminale et survient le plus souvent chez les patients ayant une hépatite virale fulminante ou une hépatite toxique.

- **EH chronique :**

Elle comprend plusieurs épisodes d'EH observables. Sa prise en charge nécessite un traitement continu pour diminuer ou prévenir le développement de symptômes durant les périodes d'intervalles. On la retrouve le plus souvent chez des patients ayant

une cirrhose avec une forte présence de dérivations portosystémiques (qu'elles soient spontanées ou créées chirurgicalement).

C'est un signe de décompensation de la cirrhose.

Entre les épisodes manifestes, l'intensité de l'EH peut être faible, et de ce fait, non observable.

- **Dégénération cérébrale chronique et myélopathie :**

Cas très rare, correspondant à des anomalies neurologiques pouvant être permanentes, et ne répondant pas au traitement.

Il existe 4 stades symptomatiques de l'EH :

On distingue les symptômes de perturbations mentales et psychiques de celles affectant les fonctions neuromusculaires.

- **Stade 1 :**

Les symptômes incluent un court champ d'attention, des cauchemars associés à une mauvaise qualité du sommeil nocturne avec somnolence diurne, une agitation, une dépression, une désorientation, une anxiété et une irritabilité.

- **Stade 2 :**

On trouve une somnolence manifeste, des changements manifestes de la personnalité, une incapacité à effectuer des tâches mentales, un temps de réaction allongé, une désobéissance, une humeur maussade, une désorientation spatiotemporelle.

- **Stade 3 :**

Le comportement du patient devient étrange, ponctué d'accès de rage, il est confus et paranoïaque, son élocution est incompréhensible.

- **Stade 4 :**

Le coma se met en place, pouvant réagir ou non aux stimuli de douleur.

Le but thérapeutique en cas d'EH va être de restaurer les fonctions hépatiques, et plus important, reconnaître et corriger les facteurs déclenchants lorsque c'est possible.

Les épisodes manifestes d'EH sont souvent réversibles si le facteur déclenchant l'est. Il existe des risques de récurrence chez les patients atteints d'une pathologie hépatique chronique.

Le taux de mortalité est élevé lorsque le stade de coma est atteint.

La guérison et le risque varient d'un patient à l'autre, et dépendent du degré d'insuffisance hépatique, de la présence d'autres pathologies, et du temps de traitement du patient (14) (15) (17).

**c) Hépatite fulminante.**

Il s'agit d'une hépatite aiguë grave entraînant une nécrose massive du parenchyme hépatique. Le foie est généralement indemne au préalable, et se retrouve par la suite incapable d'assurer ses fonctions. Cela se traduit par un tableau clinico-

biologique équivalent à celui d'une insuffisance hépatique sévère (défaut de synthèse des facteurs de la coagulation), associé à des troubles neurologiques (encéphalopathie hépatique, coma).

L'évolution peut être favorable, avec une guérison spontanée, ou bien s'orienter vers des lésions irréversibles pouvant entraîner le décès du patient. Le seul traitement à ce stade est la transplantation hépatique (18).

#### d) Cirrhose.

Syndrome correspondant à l'évolution naturelle de la plupart des maladies chroniques du foie, causé par l'inflammation chronique de celui-ci, entraînant la destruction des hépatocytes. Ceux-ci se régénèrent de manière anarchique sous forme de nodules, le tout associé à une fibrose cicatricielle irréversible et diffuse autour de ces nodules. L'organisation lobulaire normale est ainsi complètement bouleversée (16) (19) (20) (21) (22).

Il peut exister des lésions cirrhotiques sans présence d'insuffisance hépatique. L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du score de Child Pugh.

	1 point	2 points	3 points
<b>Ascite</b>	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
<b>Bilirubine (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35-50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>TP</b>	> 50%	40-50%	< 40%
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:  
**Child-Pugh A** (5-6 points): survie à 1 an de 100%  
**Child-Pugh B** (7-9 points): survie à 1 an de 80%  
**Child-Pugh C** (10-15 points): survie à 1 an de 45%

**Tableau 3: Score de Child-Pugh. (23)**

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.

Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose, telles que l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire (16) (19) (20) (21) (22).

#### e) Hypertension portale.

Lors d'atteintes hépatiques, les anomalies structurales du parenchyme peuvent augmenter la résistance à l'écoulement du sang en provenance de la veine porte, et donc une augmentation de la pression sanguine dans celle-ci.

Parallèlement, on observe une augmentation du débit sanguin splanchnique (ou débit sanguin viscéral).

Ces augmentations de pression vont entraîner la formation de dérivations veineuses entre le territoire splanchnique et le territoire cave, afin de contourner la zone à problème, c'est-à-dire le foie.

Ces courts-circuits vont permettre le passage de molécules absorbées au niveau intestinal, directement dans la circulation générale, sans passer par le foie.

On observe le plus souvent cette atteinte au cours de cirrhoses, mais également avec certaines tumeurs, ou d'autres étiologies plus variées (16) (19) (22).

#### **f) Tumeurs hépatiques.**

- **Les tumeurs bénignes :**

Les tumeurs bénignes ne sont pas des cancers. Ces nodules sont le plus souvent non dangereux pour la santé et ne nécessitent généralement aucune intervention.

- **Les tumeurs malignes :**

Le carcinome hépatocellulaire, ou hépatocarcinome, représente 90 % des cancers primitifs du foie. Le plus souvent l'hépatocarcinome apparaît sur un foie endommagé par une maladie. Il peut également arriver que le carcinome se développe chez une personne ayant un foie normal. Les autres types de tumeurs que l'on peut trouver sont, entre autres, des carcinomes cholangio-cellulaires, des carcinomes fibro-lamellaires, des cystadenocarcinomes, des angiosarcomes, des lymphomes (16) (24) (25).

#### **g) Cytolyse.**

C'est une atteinte de la membrane hépatocytaire. Celle-ci peut être due à une destruction de la membrane (nécrose hépatocytaire), ou à une augmentation de la perméabilité membranaire. Par conséquent, les substances normalement contenues dans l'hépatocyte vont être relarguées dans les sinusoides et leur concentration dans le sang périphérique va augmenter (16).

#### **h) Hépatite.**

Inflammation aigüe ou chronique du foie, pouvant entraîner une cytolysse. Les causes peuvent être diverses (virales, toxiques...). Elle est généralement la cause des atteintes vues précédemment.

#### **i) Stéatose.**

Cela correspond à une accumulation de lipides dans les hépatocytes lorsque la quantité de graisse métabolisable par l'organisme est dépassée. Le diagnostic est posé lorsque les lipides représentent 5 à 10% du foie. Une stéatose simple est généralement une atteinte bénigne ne causant généralement pas de lésions hépatiques, et étant asymptomatique en dehors d'une hépatomégalie.

Cependant, le foie devient plus susceptible à des atteintes ultérieures. Ses causes principales sont l'obésité, le diabète, les carences protéiques, une hyperlipidémie, des prédispositions génétiques... (16) (26)

### **j) Cholestase (Stase biliaire).**

Elle ne témoigne pas d'une atteinte de la membrane hépatocytaire mais d'une atteinte des mécanismes d'excrétion biliaire.

Les conséquences biologiques sont les mêmes, quel que soit le niveau d'atteinte biliaire.

Elle peut être obstructive, par présence d'un obstacle sur les voies biliaires macroscopiques, ou non obstructive par atteinte cellulaire des cellules épithéliales des voies biliaires interlobulaires, ou du pôle biliaire des hépatocytes (16).

### **k) Lithiase biliaire.**

La lithiase biliaire est la formation de dépôts de consistance pierreuse, à partir de la bile, dans la vésicule biliaire. Elle reste asymptomatique dans la majorité des cas. Très fréquente, elle apparaît plus souvent chez les femmes, les personnes âgées ou en surpoids, et les patients présentant certaines pathologies (diabète, mucoviscidose, etc.).

Les dépôts peuvent être de la taille d'un grain de sable à celle d'un petit caillou. Ils se forment à 80 % à partir du cholestérol contenu dans la bile. Les 20 % restants sont constitués de pigments biliaires seuls, ou présentent une composition mixte (cholestérol et pigments) (16).

Nous ne nous intéresserons qu'aux causes médicamenteuses de ces affections.

## **2) Marqueurs biologiques.**

De par ses nombreuses fonctions, le foie va disposer de nombreux marqueurs permettant d'évaluer ses fonctions ou ses atteintes.

### **a) Les Transaminases.**

Ce sont l'Alanine-aminotransférase (ALAT, aussi appelée Glutamate-Pyruvate Transaminase (TGP)) et l'Aspartate-aminotransférase (ASAT, aussi appelée Glutamate-Oxaloacétate Transaminase (TGO)), enzymes responsables des transferts des groupements amines dans une grande partie des réactions du corps humain.

Elles sont très abondantes dans le foie et les muscles. Dans le foie, la concentration en ALAT est supérieure à celle en ASAT, dans le muscle c'est l'inverse. C'est pour cela qu'une élévation des transaminases prédominante sur ALAT indiquera une cytolyse hépatique, alors qu'une prédominance sur ASAT orientera plutôt vers une nécrose musculaire (16).

Les taux sanguins normaux de ces deux enzymes sont compris entre 20 et 40 unités internationales (UI)/l de sang.

### **b) La Bilirubine.**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la bilirubine subit de nombreuses réactions au niveau hépatique. On la retrouve également dans le sérum, mais uniquement sous forme non conjuguée.

Cela permet de cibler l'affection en fonction de la fraction augmentée :

- Une augmentation de la bilirubine totale et libre signe un excès de production (hémolyse), ou un défaut de conjugaison.
- Une augmentation de la bilirubine totale et conjuguée oriente vers une cholestase intra (hépatite, cirrhose) ou extra hépatique (obstruction biliaire) (16).

### **c) Les Phosphatases alcalines.**

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes majoritairement localisées dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoidal des hépatocytes (mais également aux niveaux osseux et placentaire).

Leurs taux sont augmentés lors des cholestases, par production accrue par les hépatocytes soumis à la cholestase, conjointement à une augmentation de la Gammaglutamyl Transpeptidase ( $\gamma$ GT) et de la 5' Nucléotidase qui est une PAL spécifique du foie. En cas d'atteinte osseuse, seules les PAL sont augmentées, les taux de  $\gamma$ GT et de 5'Nucléotidase restent normaux (16).

### **d) La Gammaglutamyl Transpeptidase.**

La  $\gamma$ GT est une glycoprotéine dont le rôle physiologique est mal connu, qui est principalement trouvée dans les membranes des cellules ayant une activité importante de sécrétion et d'absorption. Le rein et le pancréas sont les deux organes dont l'activité en  $\gamma$ GT est la plus importante.

La concentration hépatique en  $\gamma$ GT est faible (5 à 10% de l'activité rénale), l'enzyme étant localisée essentiellement dans les cellules des canaux biliaires et au niveau des deux pôles de l'hépatocyte. Cependant, du fait de son volume, le foie est l'organe possédant la plus grande quantité de  $\gamma$ GT. La concentration biliaire en  $\gamma$ GT est environ cent fois plus importante que la concentration dans le sérum normal.

Ses taux sont augmentés dans toutes les atteintes hépatiques, dans les cas d'alcoolisme chronique, et chez 5% des sujets normaux (16).

### **e) Electrophorèse des protéines sériques (EPP), dosage pondéral des immunoglobulines.**

Une hypergammaglobulinémie est retrouvée dans la plupart des hépatopathies chroniques.

Au cours des cirrhoses alcooliques on observe une augmentation des IgA, au cours des cirrhoses biliaires primitives, une augmentation des IgM, et au cours des hépatites auto-immunes on observe une augmentation des IgG (16).

### **f) L'Albumine.**

L'albumine, protéine sérique la plus abondante, est synthétisée exclusivement par le foie. On observe donc sa diminution en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Cependant, du fait de sa longue demi-vie, ce n'est pas un marqueur précoce, et elle ne permet pas de suivre les évolutions à court terme de l'insuffisance hépatocellulaire (16).

### **g) La prothrombine et facteurs de coagulation.**

La demi-vie des facteurs de coagulation hépatique est brève (quelques heures à 4 jours). La mesure du Taux de Prothrombine (TP) apprécie, entre autre, la concentration sérique de tous les facteurs synthétisés par le foie.

Ainsi, la diminution du TP est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire (par défaut de synthèse) ou d'une cholestase (par défaut d'absorption de la vitamine K), et permet d'en suivre l'évolution à court terme.

La distinction peut être faite grâce au facteur V, dont la synthèse est indépendante de la vitamine K, et dont les taux seront donc normaux en cas de cholestase (16).

### **h) Cholestérol.**

On retrouve une hypocholestérolémie lors de l'insuffisance hépatocellulaire (16).

## **B) Mise en cause de la iatrogénie.**

La Iatrogénie, selon la définition de l'OMS de 1969, est : «Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament, survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement» (27).

Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont extrêmement variées. En effet, pratiquement toutes les cellules présentes dans le foie peuvent être affectées par les médicaments, leur permettant ainsi de reproduire le spectre quasi complet de la pathologie hépatique (28) (29) (30) (31) (32).

Le lien de causalité est analysé essentiellement sur des bases chronologiques et des critères cliniques permettant d'éliminer d'autres causes et de démontrer le rôle du médicament suspecté (28) (29) (30) (31) (32).

### **1) Critères chronologiques.**

Le critère principal est l'intervalle entre le début du traitement par le médicament suspecté, et le début de l'atteinte hépatique. Cette période peut être très variable, et est considérée comme suggestive lorsqu'elle est comprise entre une semaine et trois mois (28) (29) (30) (31) (32).

Le délai peut être plus court (1 à 2 jours par exemple), chez des patients ayant déjà été exposés au médicament, et qui ont ainsi été sensibilisés.

Une latence comprise entre 3 mois et 1 an reste possible. Au-delà de un an, le rôle du médicament est peu probable, à moins que d'autres critères puissent l'incriminer.

Le second critère est la disparition des anomalies hépatiques après arrêt du traitement.

On considère qu'il est suggestif lorsque les signes cliniques disparaissent en quelques jours, et que les taux de transaminases diminuent de plus de 50% en 1 semaine. Une guérison complète survient généralement en quelques semaines (28) (29) (30) (31) (32).

Le dernier critère est la rechute des symptômes après une réadministration de la molécule incriminée.

Cela constitue un excellent critère diagnostique. Cependant, cette réexposition ne doit pas être volontaire, car elle peut être extrêmement dangereuse, surtout en cas d'hépatites immunoallergiques. Une seule réadministration peut provoquer une hépatite fulminante mortelle (28) (29) (30) (31) (32).

## **2) Critères cliniques.**

Les critères sont basés, d'une part, sur l'exclusion d'autres causes qui pourraient expliquer l'atteinte hépatique et, d'autre part, sur la présence de caractères qui orientent vers une cause médicamenteuse (28) (29) (30) (31) (32).

### **a) Critères d'élimination et critères négatifs.**

Les caractères analytiques sont variables selon le type d'atteinte hépatique :

En cas d'hépatite aigüe, situation la plus fréquente, on recherche principalement des antécédents de maladie hépatique ou biliaire, une consommation excessive d'alcool ou des circonstances épidémiologiques compatibles avec une infection virale (toxicomanie, transfusion sanguine, intervention chirurgicale récente, voyage dans un pays endémique) (28) (29) (30) (31) (32).

Des dépistages sérologiques doivent être réalisés, principalement pour les hépatites virales A, B, C, D et E, et dans certains cas, pour le Cytomégalo virus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), et virus herpétique (HSV).

Certaines atteintes hépatiques ont une origine cardiovasculaire, et peuvent être provoquées par dysfonctionnement cardiaque ou par hypotension, entraînant une ischémie. Cela se produit majoritairement chez les personnes âgées ou à risque cardiovasculaire.

Ce diagnostic différentiel est encore méconnu, et de nombreuses molécules sont encore impliquées à tort.

Au cours des lithiases biliaires, les transaminases peuvent être fortement augmentées (jusqu'à 10 fois la normale), et simuler une hépatite aigüe. Il convient donc d'éliminer ce diagnostic par échographie.

On devra également éliminer entre autres, les hépatites auto-immunes, les cholangites, certaines hépatites bactériennes pouvant reproduire la symptomatologie d'une hépatite aigüe (hépatites à *Listeria*, *Salmonelles*, ou *Campylobacter*), et chez les sujets jeunes, une maladie de Wilson (28) (29) (30) (31) (32).

### **b) Critères positifs**

Certaines hépatites médicamenteuses sont accompagnées de la présence d'anticorps particuliers ayant une grande valeur diagnostique (par exemple les anticorps anti-mitochondries de type 6 pour l'isoniazide, les anticorps anti-LKM2 ou

anti-CYP 2C19 pour l'acide tiénilique, les anti-CYP 1A2 pour la dihydralazine, et anti-CYP 2E1 pour l'halotane).

Dans certains cas, il est possible de doser directement le médicament dans le sang ou les tissus (pour le paracétamol par exemple, ou pour les surdosages en vitamine A).

Une manifestation d'hypersensibilité ne représente pas un marqueur spécifique de iatrogénie, mais possède tout de même une valeur diagnostique, non seulement pour incriminer un médicament, mais également pour orienter vers un mécanisme immunoallergique.

Une biopsie hépatique pourra également contribuer au diagnostic en mettant en évidence des dépôts de médicament, ou des lésions suggestives d'une réaction médicamenteuse (28) (29) (30) (31) (32).

### **c) Évaluation de la relation de causalité.**

Suite à ces investigations, le diagnostic est plus ou moins évident.

#### **Diagnostic très probable (fréquence rare) :**

- Surdosage flagrant (ex : paracétamol).
- Rechute après administration accidentelle du médicament.
- Caractère spécifique d'une hépatite causée par un médicament.

#### **Diagnostic compatible (dans la plupart des cas) :**

- Atteinte hépatique sans caractère spécifique.
- Cependant chronologie évocatrice d'une cause médicamenteuse.
- Les autres causes possibles ont été éliminées.

#### **Diagnostic douteux (fréquent) :**

- Atteinte hépatique non spécifique.
- Il manque des informations concernant la chronologie de l'atteinte.
- Il manque des informations concernant l'élimination d'autres causes.

Le diagnostic des hépatites fulminantes est toujours douteux, car il est impossible d'analyser l'évolution complète de la pathologie, en particulier la guérison après retrait du médicament (32).

#### **Diagnostic incompatible :**

- Autre cause démontrée (infection virale, bactérienne, cause ischémique,...).
- La chronologie n'est pas compatible (début des symptômes avant l'administration du médicament).
- Délai supérieur à 15 jours entre la fin du traitement et le début de l'atteinte hépatique.

Il existe deux exceptions à ce délai :

- L'Halothane et ses dérivés : l'hépatite peut survenir 3 semaines après l'exposition initiale.
- L'association amoxicilline-acide clavulanique : l'hépatite survient fréquemment 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement (32).

#### **d) Principales difficultés diagnostiques.**

Il peut exister certaines difficultés à établir le diagnostic dans les cas de prescriptions multiples, ou chez des patients atteints de pathologies pouvant elles-mêmes entraîner des atteintes hépatiques.

Ceci est bien illustré par les antirétroviraux chez les patients atteints d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (32).

#### **e) Biopsie hépatique.**

Dans la plupart des cas, une biopsie hépatique n'est pas indiquée. Il existe cependant des situations pour lesquelles elle est nécessaire :

- Pour éliminer une cause autre que médicamenteuse.
- Pour montrer la présence de lésions évocatrices d'une cause médicamenteuse lorsque celles-ci sont connues.
- Pour définir la nature de lésions causées par un médicament dont on ne connaissait pas, jusqu'à présent, l'hépatotoxicité (30) (32).

### **C) Atteintes hépatiques causées par des médicaments.**

#### **1) Hépatites aiguës.**

##### **a) Mécanismes.**

La toxicité est le plus souvent causée, non pas par les médicaments eux-mêmes, mais par leurs métabolites.

En temps normal, ces métabolites sont facilement détoxifiés par différents systèmes de protection :

- Les métabolites inactivent eux-mêmes les enzymes (le plus souvent des CYP) responsables de leur formation, ce qui limite leur production.
- Ils sont conjugués au glutathion qui est un détoxifiant.
- Ils sont désactivés par des époxydes hydrolases.
- Il existe une protection contre la peroxydation lipidique par la vitamine E, la glutathion peroxydase, et la catalase (32) (33).

Lorsque ces mécanismes sont saturés, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunoallergiques.

Les métabolites peuvent également entraîner la mort hépatocytaire par apoptose (par fragmentation des acides nucléiques dans le noyau), ou en provoquant des dysfonctionnements mitochondriaux.

Certains médicaments peuvent associer ces différents mécanismes (32) (33).

On distingue les hépatites toxiques et immunoallergiques.

- **Hépatites toxiques** : il en existe deux types :
  - Les hépatites liées à un surdosage, qui sont prévisibles, et dont l'évolution est souvent fatale (ex : paracétamol).
  - Les hépatites toxiques idiosyncrasiques, qui se produisent à des doses thérapeutiques. Elles ne sont pas prévisibles, et ne touchent qu'une fraction des patients traités (ex : isoniazide, kétoconazole).

L'atteinte hépatique peut être reproduite à l'identique, pour un même malade, en cas de réexposition au médicament responsable dans les mêmes circonstances qu'au cours du premier épisode (30) (32).

- **Hépatites immunoallergiques** :

Elles sont dues à une réaction à l'encontre d'un néoantigène, créé par la fixation covalente des métabolites réactifs à des constituants de la membrane plasmique hépatocytaire.

Il peut alors se produire une réaction auto-immune, se traduisant par la formation d'auto-anticorps sériques.

Ces auto-anticorps peuvent être spécifiques (comme ceux évoqués précédemment), ou non, d'un médicament donné.

L'hépatotoxicité médicamenteuse peut être majorée dans certains cas. Principalement, ce phénomène est retrouvé lorsqu'il y a induction enzymatique, entraînant une transformation plus importante d'un médicament en ses métabolites (ex : induction par la rifampicine du métabolisme de l'isoniazide, ou induction du métabolisme du paracétamol en cas d'alcoolisme chronique).

Inversement, une dénutrition du sujet diminuera ses capacités de détoxification par diminution de la production de glutathion.

Certains facteurs génétiques peuvent également entrer en compte. Ils seront détaillés ultérieurement (30) (32) (33).

### **b) Caractères anatomocliniques.**

Les hépatites aiguës constituent la principale forme d'atteinte hépatique médicamenteuse.

Il existe une classification en trois groupes, basée sur des valeurs biochimiques plutôt que sur des critères histologiques, ce qui permet de distinguer les hépatites en fonction de leur évolution et de leur pronostic.

On va donc chercher ici à mesurer les activités sériques de ALAT, des PAL, et établir leur rapport R (28) (29) (34).

- **Atteintes hépatiques cytolytiques** :

On observe une augmentation d'ALAT supérieure à deux fois la normale sans augmentation des PAL, ou  $R > 5$ .

Ces atteintes ne sont généralement pas spécifiques et ressemblent fortement aux hépatites aiguës virales.

Elles peuvent être asymptomatiques, ou bien révélées par des signes généraux, tels qu'une asthénie, une anorexie, des vomissements, des douleurs abdominales, qui peuvent être associés à un ictère.

Le principal critère anatomopathologique est une nécrose hépatocytaire associée à un infiltrat lobulaire.

Ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles de la coagulation et d'une encéphalopathie hépatique. Ces situations sont généralement de mauvais pronostic, et évoluent vers un décès dans 90 à 95% des cas. Il faut alors recourir à une transplantation en urgence.

Ces hépatites peuvent être causées par plusieurs centaines de médicaments.

Généralement, l'arrêt de l'administration du médicament est suivi d'une amélioration rapide des symptômes cliniques, et d'une guérison complète sur les plans clinique et biologique en quelques semaines, sans traitement particulier.

Les hépatites aiguës cytolytiques évoluent parfois de façon insidieuse vers une hépatopathie chronique (28) (29) (30) (34).

- **Atteintes hépatiques aiguës cholestatiques :**

Les PAL sont augmentées de plus de deux fois la normale alors qu'ALAT est inchangée, et  $R < 2$ .

On en distingue deux sous-types :

- **La cholestase pure :**

La symptomatologie clinique est caractérisée par un ictère, un prurit, une décoloration des selles et des urines foncées.

On ne retrouve pas toujours l'ictère et le prurit. Dans ce cas, le diagnostic est établi par dosages biochimiques et analyses histologiques.

Sur le plan biochimique, l'augmentation des PAL est associée à une hyperbilirubinémie conjuguée, une hypercholestérolémie, une augmentation de l'activité de la  $\gamma$ GT et de la concentration en acides biliaires.

Sur le plan histologique, on trouve des dépôts granulaires de bilirubine dans les hépatocytes, spécialement au niveau centrolobulaire, et les canalicules biliaires sont dilatés et contiennent des pigments biliaires (28) (29) (30) (34).

L'arrêt de l'administration des médicaments en cause est suivi d'une disparition de la cholestase clinique et biologique en quelques semaines et sans séquelle.

- **Hépatite cholestatique :**

Elle est beaucoup plus fréquente que la cholestase pure.

On retrouve la même symptomatologie que pour la cholestase pure, pouvant être associée à des douleurs abdominales parfois intenses, de la fièvre, des frissons, et des manifestations d'hypersensibilité, ou peut simuler une obstruction aiguë des voies biliaires.

On retrouve également les mêmes atteintes histologiques que lors d'une cholestase pure, fréquemment associées à une nécrose hépatocytaire et à un infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononucléées, voire d'éosinophiles dans les espaces portes et dans les zones nécrosées.

Dans la majorité des cas, l'interruption du traitement responsable est suivie d'une guérison complète en quelques semaines.

Dans certains cas, il y a une évolution vers une cholestase chronique, entraînant la destruction progressive des canalicules biliaires.

Le mécanisme de ces atteintes est généralement immunoallergique.

Ceci est renforcé par l'observation de plusieurs cas d'hépatotoxicité croisée entre médicaments ayant des structures chimiques voisines par exemple, entre différents dérivés des phénothiazines, entre antidépresseurs tricycliques, entre érythromycine et troléandomycine, entre différents dérivés des sulfamides bactériens ou hypoglycémiantes ou entre dérivés des fibrates (28) (29) (30) (34).

- **Atteintes hépatiques aiguës mixtes :**

Ici, les taux d'ALAT et de PAL sont tous les deux augmentés, et  $2 < R < 5$ .

Comme leur nom l'indique, ces atteintes regroupent la pathologie des hépatites cytolytiques et cholestatiques.

Il y a le plus souvent un ictère.

Exceptionnellement, elles peuvent évoluer vers une hépatite fulminante. Leur mécanisme principal est immunoallergique (28) (29) (30) (34).

### **c) Principaux médicaments mis en cause.**

- **Paracétamol :**

Il est la cause de 50% des hépatites fulminantes en France lorsqu'il est ingéré à doses suprathérapeutiques ( $>200$  mg/kg/j). L'insuffisance hépatique survient dans les 48 à 72 heures suivant la prise du médicament. La toxicité est dose dépendante, et est due à la formation de métabolites réactifs.

Le paracétamol est métabolisé à 80% par glucurono et sulfoconjugaison en métabolites non toxiques. 5% du métabolisme total est effectué par un CYP, et conduit à la formation de N Acetyl p-Benzoquinoneimine (NAPBQI) qui est toxique. Ce métabolite est détoxifié par conjugaison au glutathion. Lorsque les capacités du glutathion sont saturées, la NAPBQI s'accumule et provoque une nécrose hépatocytaire, d'où une hépatite cytolytique.

On peut observer une toxicité du paracétamol à doses thérapeutiques en cas d'éthylisme chronique (qui provoque une induction enzymatique du CYP produisant la NAPBQI, et donc une plus forte concentration de cette molécule au niveau hépatocytaire), en cas de coprescription avec un inducteur enzymatique (pour les mêmes raisons), ou en cas de jeûne ou de dénutrition (par déplétion des stocks de glutathion) (34) (35).

- **Antituberculeux :**

L'isoniazide est un antituberculeux majeur, utilisé en association avec d'autres médicaments, fréquemment responsable d'hépatites cytolytiques, et d'hépatites aiguës mixtes. Il est métabolisé par le foie par acétylation dans un premier temps, le métabolite ainsi formé (acétylisoniazide) étant par la suite scindé en monoacétylhydrazine et acide isonicotinique. La monoacétylhydrazine sera par la suite acétylée en diacétylhydrazine qui est toxique.

La toxicité est majorée par l'association de l'isoniazide à des inducteurs enzymatiques.

Les fréquences d'hépatites cliniquement apparentes, causées par l'isoniazide, sont estimées à 0,5% chez les patients âgés de 20 à 35 ans, 1,5% chez les 35-50 ans, et 3% ou plus chez les plus de 50 ans (30) (35) (36) (37).

Le pyrazinamide est un antituberculeux fréquemment associé à l'isoniazide, responsable lui aussi d'hépatites cytolytiques. Le mécanisme de cette toxicité n'est pas encore connu (30) (35) (38).

- **Sulfamides :**

Les sulfamides en tant que famille de médicaments présentent une toxicité qui serait due à un mécanisme d'hypersensibilité (chez à 1 à 2% des patients). Ils sont responsables d'hépatites cytolytiques et cholestatiques (35).

- **Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS):**

Ils représentent une vaste famille, dont de nombreux médicaments sont hépatotoxiques. Un des mécanismes impliqués serait une induction directe du Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale (PTPM) des hépatocytes, provoquant une augmentation du volume des mitochondries et la rupture de la membrane mitochondriale externe, entraînant la libération dans le cytosol de facteurs apoptotiques. Cela se traduit à terme par une nécrose hépatocytaire.

Ils peuvent également être impliqués dans l'apparition d'hépatites cholestatiques et d'hépatites mixtes par un mécanisme immunoallergique (35) (39).

- **Antidépresseurs Tricycliques (ATC) :**

Ils sont responsables d'hépatites cytolytiques, d'hépatites cholestatiques et d'hépatites mixtes par un mécanisme qui semble être lié à la structure tricyclique de ces molécules.

En effet, il a été mis en évidence une toxicité croisée entre différentes molécules de cette famille, et entre des ATC et les phénothiazines (qui possèdent également une structure tricyclique), suggérant un mécanisme immunoallergique causé par des métabolites actifs de cette structure (35) (40).

- **Dérivés hormonaux :**

Les contraceptifs oraux et plus généralement les dérivés hormonaux (œstrogéniques ou androgéniques) sont une des causes majeures de cholestase pure. Cette toxicité est majorée en cas d'administration simultanée d'inhibiteurs des CYP 3A (qui sont impliqués dans l'élimination des œstrogènes).

Ces atteintes sont liées à l'effet inhibiteur dose-dépendant des œstrogènes sur la sécrétion biliaire. Cet effet est multifactoriel. On remarque en effet une augmentation de la perméabilité inter-hépatocytaire par ces médicaments, provoquant une rétrodiffusion de la bile des canalicules vers le sang. Ils réduisent également l'activité de NTCP et OATP au pôle basolatéral et de BSEP et MRP2 au pôle canaliculaire (35) (41).

- **Macrolides :**

Les macrolides en tant que classe sont responsables d'hépatites cholestatiques et mixtes. Le mécanisme de cette toxicité reste inconnu, mais la rapidité de survenue des atteintes, l'historique asymptomatique en cas d'exposition préalable de certains

patients, et la fréquente association de ces atteintes à un infiltrat éosinophile, suggèrent une hypersensibilité (35).

- **Les Bêta-Lactamines :**

Les Bêta Lactamines, et plus particulièrement l'association Amoxicilline-Acide clavulanique sont responsables d'un grand nombre d'hépatites cholestatiques et mixtes, par un mécanisme inconnu, mais qui semble être immunoallergique.

L'amoxicilline et l'ampicilline seules seraient responsables d'hépatites dans 3 cas sur 100 000, alors que l'association amoxicilline-acide clavulanique le serait dans 17 cas sur 100 000 (35).

- **La Méthyldopa :**

Elle peut causer des hépatites aiguës par un mécanisme immunoallergique encore non élucidé (35).

- **Les Statines :**

Elles sont responsables d'hépatites cytolytiques ou mixtes, voire fulminantes, et pour la simvastatine, d'hépatites cholestatiques. Cette toxicité survient à doses thérapeutiques, par un mécanisme inconnu, et est relativement rare (1/100 000 pour la simvastatine, environ 1/4000 pour l'atorvastatine, 17/10 000 pour la fluvastatine, 1/10 000 pour la rosuvastatine) (29) (35).

Principales molécules	Molécules récemment incriminées
Acide valproïque (F)	Analogues nucléosidiques (F) (zidovudine, didanosine)
Allopurinol (F)	Antiprotéases (ritonavir, saquinavir) (F)
Antiandrogènes (flutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone) (F)	Acarbose
Antidépresseurs tricycliques (F)	Cibenzoline
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Ciprofibrate
Carbamazépine	Clarithromycine
Halothane (F + +), isoflurane, enflurane	Clozapine (F)
IMAO (iproniazide) (F)	Dexchlorphéniramine
Isoniazide (F)	Ecstasy (F)
Kétoconazole	Euphytose (phytothérapie) (F)
Paracétamol (F)	Etodolac (F)
Pyrazinamide (F)	Clozapine (F)
Sulfamides (F)	Fénofibrate
Tacrine	Ciprofibrate
	Coumarine
	Fluconazole (F)
	Fluoxétine
	Flupentixol
	Imolamine
	Nimésulide
	Tiliquinol-tilbroquinol
	Tisopurine

**Tableau 4: Quelques médicaments responsables d'hépatites cytolytiques. F: formes fulminantes possibles. (29)**

Principales molécules	Molécules récemment incriminées
Allopurinol	Atorvastatine
Amoxicilline-acide clavulanique	Clarithromycine
Antidépresseurs tricycliques	Clozapine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Tianeptine
Azathioprine	Mésalazine
Captopril	Terbinafine
Carbamazépine	
Dextropropoxyphène	
Enalapril	
Fénofibrate	
Carbamazépine	
Chlorpromazine	
Dérivés de l'érythromycine	
Méthyl dopa	
Phénothiazines	
Sels d'or	
Sulindac	
Sulfamides	
Sulfasalazine	
Thiabendazole	
Ticlopidine	

**Tableau 5: Quelques médicaments responsables d'hépatites cholestatiques et mixtes. (29)**

## **2) Atteintes des canaux biliaires.**

### **a) Cholangites et Cholangiolites.**

- **Cholangites et cholangiolites aiguës :**

Ces atteintes correspondent à des lésions inflammatoires aiguës des ductules (cholangiolites) et des canaux biliaires interlobulaires (cholangites).

La symptomatologie est proche de celle des hépatites aiguës cholestatiques.

On retrouve le plus souvent un ictère associé à un prurit, pouvant être précédés dans les 24 à 48 heures par de la fièvre, des frissons et des douleurs abdominales.

Cela évoque également une migration lithiasique, diagnostic qu'il convient d'éliminer précocement par échographie ou imagerie médicale.

Il peut également apparaître des signes d'hypersensibilité (un érythème cutané notamment) ou une hyperéosinophilie qui permettent d'orienter le diagnostic vers une cause médicamenteuse (42) (43).

On observe une cholestase non spécifique, une hyperbilirubinémie conjuguée, une augmentation des PAL et de la  $\gamma$ GT. Les transaminases restent normales ou peu élevées.

Au niveau histologique, on va clairement observer des lésions inflammatoires polymorphes (infiltrat de lymphocytes et de polynucléaires) des canaux, les cholangites et cholangiolites étant souvent associées (avec cependant une prédominance de la cholangite). De plus, les canaux biliaires sont généralement dilatés, et les cellules épithéliales déformées, voire nécrosées. Les lésions peuvent être isolées ou non, et sont associées à une cholestase, avec des dépôts de bilirubine dans les hépatocytes et les canalicules.

On peut également trouver une nécrose hépatocytaire ou une granulomatose. De ce fait, il peut être difficile de différencier les rôles des atteintes biliaires et hépatiques dans la symptomatologie.

Les symptômes sont généralement régressifs à l'arrêt du traitement, avec un retour à la normale des marqueurs biologiques en 1 à 3 mois. Cependant, il peut ne pas y avoir d'amélioration, et une évolution vers une cholangite chronique.

La présence d'une hypersensibilité, le caractère polymorphe de l'infiltrat inflammatoire, et la présence d'éosinophiles sont des critères importants pour la mise en cause d'un médicament (42) (43).

- **Cholestase et cholangite prolongées :**

Une cholestase prolongée correspond à la persistance d'un ictère pendant plus de 6 mois, ou une augmentation des PAL et de  $\gamma$ GT pendant plus de 1 an, en dépit de l'arrêt du traitement, et en l'absence d'antécédents de pathologie hépatobiliaire.

On peut l'observer avec des atteintes touchant l'ensemble de l'arbre circulatoire biliaire (42) (43).

Ainsi, suite à une cholestase aiguë, il se peut que l'atteinte évolue en syndrome cholestatique prolongé. On distingue deux types anatomocliniques suivant la sévérité de l'atteinte biliaire :

- **Forme majeure :**

L'ictère persiste ou s'aggrave, toujours associé à un prurit intense. On peut trouver une hépatomégalie, une splénomégalie, des signes de malabsorption intestinale, des xanthomes (tumeurs bénignes composées d'un infiltrat de macrophages remplis de gouttelettes de triglycérides et de cholestérol) ou des xanthélasmas (xanthomes en forme de plaques situés près des paupières), et une cholestase lobulaire toujours présente dans cette forme.

Les PAL,  $\gamma$ GT, la bilirubinémie et la cholestérolémie sont fortement augmentés. Les transaminases sont normales ou peu augmentées.

Les lésions sont situées au niveau portal, et sont caractérisées par une raréfaction des petits canaux biliaires, un infiltrat polymorphe modéré, et une prolifération ductulaire.

L'évolution est généralement favorable mais longue. L'ictère disparaît, les valeurs biologiques diminuent progressivement, parfois jusqu'à 14 ans après le début de la maladie.

Cependant dans environ 25% des cas, la maladie évolue vers une cirrhose biliaire irréversible qui peut être mortelle (42) (43).

○ **Forme mineure :**

Elle est plus fréquente que la forme majeure (75% des cas).

Ici l'ictère et le prurit disparaissent rapidement, mais les anomalies biologiques (augmentation des PAL et de la  $\gamma$ GT) persistent.

L'histologie est moins marquée et correspond aux mêmes atteintes que la forme majeure, mais plus modérées.

Le pronostic est très bon, avec une régression progressive des anomalies biologiques, et potentiellement une guérison totale après plusieurs années.

Le mécanisme de ces cholangites chroniques médicamenteuses est mal connu. Il pourrait être lié à une destruction immunoallergique progressive des petits canaux biliaires. En effet, les médicaments mis en cause sont également responsables d'hépatites immunoallergiques, on retrouve souvent des signes d'hypersensibilité et des infiltrats éosinophiles, et les atteintes peuvent se prolonger après l'arrêt de l'administration du médicament (42) (43).

● **Principaux médicaments mis en cause :**

Les médicaments responsables des cholangites aiguës sont souvent les mêmes que ceux responsables des cholangites prolongées.

Les plus incriminés sont les phénothiazines, et notamment la chlorpromazine.

En effet, ce médicament cause fréquemment des cholestases aiguës, dont environ 20% sont associées à des cholangites et cholangiolites aiguës. Environ 7% de ces atteintes évoluent vers une cholangite aiguë avec cholestase prolongée.

L'évolution est généralement favorable avec une disparition de l'ictère au bout de quelques années, mais peut également s'orienter vers une cirrhose biliaire potentiellement fatale.

Les ATC sont également responsables de cholangites aiguës pouvant devenir chroniques surtout avec l'imipramine et l'amitriptyline.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est également responsable de ce type d'atteintes, toujours avec un délai de 3 à 4 semaines entre la fin du traitement et le début de l'apparition des symptômes.

La carbamazépine peut provoquer une cholangite aiguë, pouvant être associée à une granulomatose hépatique, par un mécanisme immunoallergique.

Plusieurs cas de cholangites chroniques ont été observés chez des patients exposés à des dérivés arsenicaux. L'évolution était défavorable avec constitution d'une cirrhose dans certains cas (35) (42) (43).

## **b) Atteintes des grands canaux biliaires.**

On distingue deux types selon le mécanisme ischémique ou caustique.

- **Cholangites ischémiques :**

L'injection intra-artérielle hépatique de médicaments anticancéreux (et particulièrement de floxuridine) est une cause majeure de cholangite sclérosante.

On observe la même symptomatologie qu'une cholestase chronique par obstacle, avec des sténoses segmentaires des canaux biliaires intra et extra hépatiques.

Ces lésions peuvent être irréversibles et conduire à une cirrhose biliaire potentiellement mortelle (42) (43).

- **Cholangites caustiques :**

L'emploi de formol à 2% ou de sérum salé hypertonique à 20% lors de la stérilisation per-opératoire de kystes hydatiques du foie peut, en cas de fistule kysto-biliaire inconnue, provoquer une cholangite sclérosante, par exposition de l'épithélium biliaire à ces produits toxiques (42) (43).

- **Lithiase biliaire induite par les médicaments :**

Certains médicaments peuvent favoriser la formation de calculs de cholestérol ou de bilirubine ou bien constituer eux-mêmes des calculs (42) (43).

- **Calculs cholestéroliques :**

L'administration prolongée de contraceptifs oraux ou de clofibrate augmente le risque de survenue de calculs cholestéroliques par saturation de la bile en cholestérol.

Ce phénomène est également remarqué lors de l'administration de médroxyprogestérone ou d'octréotide, mais ici par stase biliaire (35) (42) (43).

- **Calculs de bilirubine :**

Tous les médicaments responsables d'hémolyse sont susceptibles d'entraîner une lithiase pigmentaire (35) (42) (43).

- **Calculs médicamenteux :**

L'injection à fortes doses de ceftriaxone peut entraîner l'apparition de calculs biliaires en 1 à 2 semaines. Cela est dû à la précipitation d'un sel de calcium de la ceftriaxone dans la vésicule biliaire.

Ceux-ci disparaissent en environ 2 semaines après l'arrêt du traitement.

On retrouve le même mécanisme pour les sels de glafénine dans les voies biliaires, causant une obstruction (35) (42) (43).

Principaux médicaments responsables de cholangite aiguë	Principaux médicaments responsables de ductopénie
Allopurinol	Azathioprine
Amitryptiline	Amitryptiline
Amoxicilline-acide clavulanique	Barbituriques
Azathioprine	Carbamazépine
Barbituriques	Clindamycine
Captopril	Chlorpromazine
Carbamazépine	Cyamémazine
Chlorpromazine	Dérivés de l'érythromycine
Chlorpropamide	Dérivés de l'arsenic
Cibenzoline	Fénofibrate
Clindamycine	Flucloxacilline
Mésalazine	Halopéridol
Méthyltestostérone	Ibuprofène
Phénytoïne	Imipramine
Sulindac	Méthyltestostérone
Sulpiride	Phénytoïne
Sulfaméthoxazole-triméthoprim	Tétracyclines
Troléandomycine	Ticlopidine
	Tiopronine
	Thiabendazole
	Trifulopérazine
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
	Terbinafine

**Tableau 6: Quelques médicaments responsables d'atteintes biliaires.**

### **3) Hépatites subaigües, hépatites chroniques et cirrhose.**

#### **a) Mécanismes.**

D'autres médicaments peuvent entraîner une maladie hépatique subaigüe ou chronique, comparables aux hépatites virales.

#### **Cela se produit dans quatre circonstances :**

- Quand les lésions hépatiques se développent silencieusement.
- Quand la responsabilité du médicament impliqué dans l'atteinte hépatique aigüe n'a pas été reconnue, et que son administration n'est pas interrompue.
- Quand le médicament responsable a été retiré, mais est réadministré avant guérison complète.
- Quand les causes de l'atteinte persistent malgré l'arrêt de l'administration du médicament. Cela se produit pour des médicaments lipophiles, dont le stockage tissulaire est très important, permettant un relargage prolongé du médicament dans la circulation sanguine, malgré l'arrêt de son administration.

Cette nécrose hépatocytaire prolongée peut entraîner une hépatite subaiguë, une hépatite chronique, ou une cirrhose.

### **b) Caractères anatomocliniques.**

- **Hépatites subaiguës :**

Les manifestations cliniques et biochimiques persistent ou même s'aggravent en quelques semaines après le début de l'ictère.

On peut retrouver une encéphalopathie, une hypoalbuminémie et une hypoprothrombinémie.

Une biopsie révèle des lésions aiguës, des lésions secondaires qui forment des ponts nécrotiques entre deux espaces portes ou un espace porte et une veine centrolobulaire, des lésions chroniques avec un infiltrat inflammatoire et une fibrose, et parfois des nodules de régénération.

Ce type d'atteinte survient surtout lorsque l'administration du médicament concerné a été poursuivie malgré la survenue d'une atteinte hépatique symptomatique.

- **Hépatites chroniques :**

Les symptômes sont généralement absents ou non spécifiques pendant de longues durées.

On observe une augmentation sérique des transaminases et des gammaglobulines.

Les anomalies histologiques consistent en une nécrose hépatocytaire périportale, une inflammation et une fibrose portale qui peuvent s'étendre toutes deux dans le parenchyme périphérique (44).

- **Cirrhoses :**

Les signes cliniques sont très variables.

La cirrhose peut être asymptomatique et être découverte fortuitement, ou au contraire, révélée par un ictère, une ascite, une encéphalopathie hépatique, une hépatomégalie, ou des complications de l'hypertension portale.

Les taux sériques de transaminases sont modérément augmentés. On retrouve fréquemment une hypoalbuminémie et une hypoprothrombinémie (20) (21) (22).

Histologiquement, la cirrhose est caractérisée par une destruction de l'architecture lobulaire, une fibrose extensive et des nodules de régénération.

Ces lésions peuvent être associées à celles d'une hépatite subaiguë ou d'une hépatite chronique (20) (21) (22).

### **c) Anomalies immunologiques.**

Les trois types de lésions hépatiques décrits ci-dessus sont également associés à des anomalies immunologiques, en particulier la présence d'auto-anticorps sériques.

### **d) Principaux médicaments mis en cause.**

- **Amiodarone :**

Ce médicament peut causer ces atteintes par un mécanisme direct de peroxydation lipidique dans un premier temps, associé à une accumulation de lipides

dans les lysosomes par inhibition de la phospholipase A, ainsi qu'une atteinte mitochondriale. Ces atteintes ont une incidence de 1% des patients traités par an (35).

- **Méthotrexate :**

Ce médicament est connu pour causer des fibroses voire des cirrhoses. Cela est dû à son activité intrinsèque d'inhibition de la synthèse d'ARN et d'ADN cellulaires. L'administration d'acide folique permet de diminuer cet effet lors de traitements à faibles doses (35).

- **Méthylidopa :**

La Méthylidopa est également responsable d'hépatites chroniques, suivant le même mécanisme que pour les hépatites aiguës (35).

- **Nitrofurantoïne :**

La nitrofurantoïne est une cause majeure d'hépatites chroniques (1 cas pour 1500 sujets traités). La toxicité pourrait être due à la formation de métabolites présentant des radicaux libres très toxiques, et une cause immunoallergique a également été mise en cause. De rares cas d'hépatites aiguës ont également été remarqués avec ce médicament (3 cas pour 1 000 000 de patients traités) (35).

- **Vitamine A :**

De fortes doses de vitamine A peuvent entraîner à long terme des lésions chroniques hépatiques. En effet, la vitamine A est une toxine directe, qui va être stockée dans les cellules d'Ito, induire leur activation, et une fibrose par synthèse excessive de collagène. Cette toxicité est dose dépendante (35).

#### **4) Hépatites granulomateuses.**

Elles sont caractérisées par la présence de granulomes non caséux (par opposition aux granulomes tuberculeux) dans le lobule et dans les espaces portes.

Ils correspondent à des lésions bien limitées de quelques millimètres de diamètre, formées par une accumulation centrale de cellules mononuclées et de macrophages, entourée par une couronne de lymphocytes et de fibroblastes.

Les granulomes peuvent être associés à une nécrose hépatocytaire ou une cholestase.

Ces atteintes peuvent être totalement asymptomatiques.

En cas de grand nombre de granulomes, on peut observer une hépatomégalie, un ictère, voire un prurit.

On note également une augmentation de l'activité sérique des PAL et  $\gamma$ GT. Les taux de transaminases sont généralement normaux ou très peu augmentés.

On retrouve fréquemment des manifestations d'hypersensibilité.

Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique.

L'arrêt du traitement entraîne la disparition des anomalies hépatiques (45) (43).

### **Principaux médicaments en cause :**

- **Allopurinol :**

L'allopurinol peut causer des hépatites granulomateuses, et moins fréquemment des hépatites cholestatiques. Le mécanisme semble être immunoallergique (35).

- **Carbamazépine :**

Comme nous l'avons vu précédemment, la carbamazépine peut provoquer une cholangite aigüe, pouvant être associée à une granulomatose hépatique, par un mécanisme immunoallergique (35).

- **Quinidine :**

La toxicité se fait par un mécanisme d'hypersensibilité, qui pourrait être liée à une prédisposition génétique (35).

## **5) Stéatose.**

On en distingue deux types, macrovacuolaire et microvésiculaire ayant des caractères cliniques et pronostiques différents.

### **a) Stéatose macrovacuolaire.**

Elle tient son nom d'une gouttelette lipidique, unique et de grande taille, qui déplace le noyau en périphérie de l'hépatocyte.

Les formes modérées sont asymptomatiques.

En revanche, lorsque les lésions sont plus étendues, on peut trouver un ictère, des douleurs abdominales et une hépatomégalie.

Sur le plan biochimique, les taux de transaminases et de  $\gamma$ GT sont modérément augmentés.

Cette atteinte pourrait être causée par un déficit de l'excrétion des lipides par le foie.

Cependant, lorsqu'elle est isolée, elle ne présente pas de caractère de gravité (43) (46).

### **Principaux médicaments en cause :**

- **Corticostéroïdes :**

Les corticostéroïdes ont un large panel d'effets indésirables. Au niveau hépatique, ils sont surtout connus pour causer ou exacerber des stéatoses lorsqu'administrés à fortes doses pendant de longues durées. Le mécanisme de cette toxicité serait dû à leur action sur le métabolisme lipidique (35).

Le méthotrexate et l'asparaginase (agent néoplasique) sont également mis en cause dans la survenue de stéatoses (35).

## **b) Stéatose microvésiculaire.**

Elle s'oppose point par point à la stéatose macrovacuolaire. Les lésions correspondent à de petites gouttelettes lipidiques observées dans le cytosol hépatocytaire, sans déplacement du noyau (43) (46).

Comme pour les stéatoses macrovacuolaires, les formes modérées sont habituellement asymptomatiques.

Les taux de transaminases et de bilirubine sont modérément augmentés.

Le mécanisme de cette atteinte serait une inhibition, par le médicament, de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras.

En cas de lésions étendues, on peut observer une insuffisance hépatocellulaire, une hypoglycémie, et un coma avec une évolution fatale (43) (46).

### **Principaux médicaments en cause :**

- **Tétracyclines :**

Les tétracyclines injectées en intravasculaire à fortes doses peuvent causer ce type d'atteinte (35).

- **Acide valproïque :**

L'acide valproïque est très fréquemment responsable de cette atteinte. Le mécanisme est une atteinte mitochondriale par inhibition de la  $\beta$ -oxydation et perte des fonctions mitochondriales, avec une part de prédispositions génétiques. La stéatose est associée à une hépatite aigüe cytolytique par nécrose hépatocytaire (34) (35) (47).

- **AINS :**

Les AINS inhibent la  $\beta$ -oxydation des acides gras en formant un arylpropionyl-CoA qui séquestre le coenzyme A mitochondrial, et en inhibant directement les enzymes de la  $\beta$ -oxydation, ce qui induit la stéatose (35) (39).

## **6) Phospholipidose et lésions pseudoalcooliques du foie.**

### **a) Phospholipidose.**

La phospholipidose hépatique est caractérisée par l'accumulation de phospholipides dans les lysosomes hépatocytaires.

Le principal médicament responsable de cette atteinte est l'amiodarone.

Les médicaments mis en cause ont des propriétés chimiques particulières. Ce sont des composés cationiques amphiphiles, possédant un radical lipophile, et un azote ionisable.

Ce sont ces propriétés qui favorisent l'accumulation de ces médicaments dans les lysosomes hépatocytaires.

Cela a pour conséquence une inhibition des phospholipases lysosomiales, entraînant une accumulation de phospholipides.

Les molécules mises en cause subissent un stockage tissulaire important, entraînant un relargage différé et diffus dans le sang, même après interruption du traitement.

Les phospholipidoses isolées n'ont pas de conséquences graves.

Le diagnostic repose sur l'examen en microscopie électronique qui peut mettre en évidence des structures pseudolamellaires dans les lysosomes (43).

### **b) Lésions pseudoalcooliques.**

Ces lésions sont observées chez des patients recevant un traitement au long cours, et se font à dose cumulative.

Le développement de cette atteinte est le plus souvent insidieux. Elle est le plus souvent révélée par une asthénie, une hépatomégalie, une augmentation modérée des transaminases, ou plus tardivement au stade de complications d'une cirrhose.

Elle peut être associée à une fibrose portale ou à une cirrhose.

L'examen histopathologique met en évidence des lésions qui ressemblent à une hépatite alcoolique aiguë en associant une nécrose acidophile, la présence de corps de Mallory (agrégats filamentaires au sein des hépatocytes), un infiltrat fait de polynucléaires neutrophiles, et une stéatose dans les lobules hépatiques.

Elle est habituellement régressive à l'arrêt du traitement.

Cependant, du fait de l'important stockage tissulaire des médicaments mis en cause, l'état hépatique peut empirer jusqu'à la mort du sujet.

Le principal médicament en cause est le tamoxifène par un mécanisme d'hypersensibilité (43).

## **7) Maladies vasculaires du foie.**

### **a) Fibrose périsinusoïdale.**

Cette atteinte est provoquée par l'accumulation de fibres de collagène dans l'espace de Disse.

Elle peut être asymptomatique, ou entraîner une hépatomégalie ou une hypertension portale.

Elle est principalement causée par une hypervitaminose A chronique, provoquant une hyperplasie des cellules d'Ito.

La fibrose peut évoluer vers une fibrose portale, ou même une cirrhose si l'administration est poursuivie (43).

Les principaux médicaments responsables sont l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate et les dérivés arsenicaux (35).

### **b) Dilatation sinusoïdale.**

Cette atteinte est souvent asymptomatique.

Elle peut cependant entraîner une hépatomégalie et des douleurs abdominales (43).

Sa cause principale est la prise de contraceptifs oraux et plus rarement d'azathioprine (35) (43).

### **c) Péliose.**

Histologiquement, on remarque la présence de cavités intralobulaires remplies de sang, et bordées par des hépatocytes, disséminées dans le parenchyme hépatique sans prédominance zonale.

C'est une atteinte le plus souvent asymptomatique, et les marqueurs hépatiques sont peu ou pas perturbés.

Si l'on observe des symptômes, ce sont le plus souvent une hépatomégalie, un ictère, une hypertension portale, un hémopéritoine, voire une insuffisance hépatocellulaire (43).

Les principaux agents responsables sont les stéroïdes androgéniques et anabolisants, l'azathioprine, la 6-thioguanine et les dérivés arsenicaux (35) (43).

### **d) Maladie veino-occlusive.**

Cette atteinte correspond à une obstruction non thrombotique des petites veines hépatiques centrolobulaires, entraînant une congestion des sinusoides et une nécrose hépatocytaire centrolobulaire.

Cette maladie peut être aiguë ou chronique.

Lorsqu'elle est aiguë, elle est révélée par la survenue brutale de douleurs abdominales et d'une ascite.

L'évolution peut être favorable, vers la guérison, ou au contraire, vers une insuffisance hépatocellulaire mortelle.

Les formes chroniques sont caractérisées par une fibrose centrolobulaire et peuvent évoluer vers une cirrhose (43).

Elle est surtout observée au cours de l'administration de diverses thiopurines, par un mécanisme immunoallergique (35) (43).

### **e) Syndrome de Budd-Chiari.**

Le mécanisme de ce syndrome est similaire à celui de la maladie veino-occlusive, à la différence que l'obstruction touche les grosses veines hépatiques. La congestion hépatique est à prédominance centrolobulaire, et entraîne également une nécrose hépatocytaire.

La sévérité des lésions est fonction du lieu et de l'étendue de la thrombose.

Les manifestations cliniques sont semblables à celles de la maladie veino-occlusive et peuvent également être aiguës ou chroniques.

Le lobe de Spiegel, qui est épargné par la maladie, est hypertrophié.

Les contraceptifs oraux et les oestrogènes augmentent le risque de survenue d'un syndrome de Budd-Chiari en exacerbant une maladie thrombogène, en particulier un syndrome myéloprolifératif latent (43).

Le syndrome de Budd-Chiari peut être également provoqué par certains agents antinéoplasiques (35) (43).

## **8) Tumeurs hépatiques.**

### **a) Adénome hépatocellulaire.**

L'adénome hépatocellulaire est une tumeur bénigne constituée d'hépatocytes d'aspects normaux sans espace porte ou veine centrolobulaire.

La survenue de cette tumeur est accrue chez les femmes prenant des contraceptifs oraux.

La survenue est dose dépendante, et dépend également de la durée d'administration.

Cependant, suite à la diminution des doses d'oestrogènes dans les contraceptifs oraux, l'incidence de ces adénomes a également diminuée.

La tumeur est généralement asymptomatique et souvent découverte fortuitement par l'échographie.

Elle peut être révélée par une hépatomégalie, des douleurs abdominales, et rarement par une hémorragie intrapéritonéale ou intratumorale.

L'arrêt du traitement entraîne généralement une réduction de la taille de la tumeur.

Cependant, celle-ci peut récidiver en cas de réadministration du médicament ou en cas de grossesse (par augmentation des taux hormonaux).

Le rôle des contraceptifs oraux dans l'évolution de l'adénome en carcinome hépatocellulaire reste controversé (41) (43).

### **b) Carcinome hépatocellulaire.**

La survenue de cette tumeur maligne développée à partir des hépatocytes paraît augmentée par la prise prolongée de stéroïdes anabolisants androgéniques.

On trouve des particularités distinguant les carcinomes hépatocellulaires causés par ces médicaments de ceux compliquant les cirrhoses.

Ils surviennent majoritairement chez les sujets jeunes (20 à 45 ans).

Ces tumeurs métastasent rarement, et les taux en alphafoetoprotéine restent généralement normaux.

L'arrêt du traitement entraîne parfois la régression de la tumeur.

Le rôle des stéroïdes dans la survenue de cancers fibrolamellaires est encore inconnu (43).

### **c) Autres tumeurs.**

De rares cas de cholangiocarcinomes ont été rapportés lors de l'administration de stéroïdes androgéniques anabolisants, de contraceptifs oraux, de méthyldopa ou de méthotrexate (43).

## **D)Plantes Médicinales hépatotoxiques.**

L'hépatotoxicité des plantes médicinales est extrêmement difficile à démontrer. En effet, elle est soumise aux mêmes contraintes rencontrées pour établir la toxicité d'un médicament allopathique.

A cela, s'ajoutent des problèmes d'automédication, doublés d'une réputation d'innocuité qui fait que les patients omettent souvent de mentionner la prise de plantes médicinales aux professionnels de santé. D'autre part, la complexité des préparations qui contiennent plusieurs végétaux différents, rend difficile l'identification de la plante responsable de la toxicité.

De plus, la phytothérapie présente plusieurs facteurs d'hépatotoxicité qui lui sont spécifiques :

- Mauvaise identification botanique.
- Sélection d'une mauvaise partie de la plante.
- Stockage inapproprié.
- Contamination de la plante par divers agents chimiques, métaux lourds, microorganismes.
- Altération du produit végétal lors du conditionnement.
- Erreur d'étiquetage du produit final (48) (49).

### **Principales plantes responsables :**

- **Alcaloïdes de la pyrrolizidine :**

Ces alcaloïdes sont présents dans plus de 350 espèces végétales

Les principaux genres incriminés sont Heliotropium (héliotropes), Senecio (sénéçons), Crotalaria, Symphytum officinale (consoude).

Les cas d'hépatites surviennent chez des patients utilisant des plantes contenant ces alcaloïdes sous forme d'infusions, de capsules ou de compléments alimentaires.

Ils entraînent majoritairement des lésions de maladie veino-occlusive.

Les principaux symptômes sont des douleurs abdominales brutales, une ascite, une hépatomégalie et une augmentation marquée des transaminases.

Histologiquement on trouve une nécrose centrolobulaire hémorragique sans inflammation, liée à une atteinte aigüe des veines centrolobulaires.

L'évolution peut s'orienter vers une guérison complète si les lésions étaient limitées, ou vers une insuffisance hépatocellulaire potentiellement mortelle si elles étaient plus étendues. Si elle est plus insidieuse, elle peut également devenir chronique et simuler une cirrhose.

Cette toxicité est dose dépendante. Elle est due au métabolisme d'alcaloïdes insaturés en métabolites toxiques. Ce métabolisme a lieu dans les hépatocytes, mais également dans les cellules endothéliales qui y sont particulièrement sensibles. Cela provoque donc une atteinte vasculaire, qui sera responsable par la suite de la nécrose hépatocytaire (48) (49).

- **Germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*) :**

Cette plante est utilisée comme antipyrétique, sédatif, diurétique, cholérétique et cicatrisant.

L'atteinte correspond à une hépatite aigüe cytolytique survenant en moyenne au bout de 2 mois de traitement. Certaines hépatites fulminantes ont également été observées, certaines étant fatales.

Dans les autres cas, l'évolution se fait vers la guérison après arrêt du traitement. Lors de prises prolongées ou à fortes doses, l'atteinte peut évoluer vers une hépatite chronique voire une cirrhose.

La toxicité de cette plante est due à la présence de diterpénoïdes métabolisés par des CYP 3A en métabolites qui déplètent le glutathion et altèrent le cytosquelette et la membrane cellulaire.

Suite à ces données, cette plante a été retirée du marché (48) (49).

- **Chardon à glu (*Atractylis gummifera*) :**

On l'utilise pour ses propriétés antipyrétiques, diurétiques, abortives, purgatives et émétiques. Il peut être confondu avec l'artichaut sauvage.

L'intoxication se traduit par des douleurs abdominales, des vomissements, une hépatite aigüe associant une nécrose hépatocytaire et une stéatose microvésiculaire, associés ou non à une hypoglycémie, une insuffisance rénale et des troubles neurovégétatifs.

L'évolution est souvent mortelle.

Le mécanisme toxique est lié à l'attractylate de potassium et la gummiférine qui inhibent la phosphorylation oxydative mitochondriale et le cycle de Krebs (48) (49).

- **Herbes chinoises :**

Les préparations médicinales chinoises sont souvent complexes avec de nombreuses plantes. De ce fait, il est difficile d'identifier les plantes qu'elles contiennent qui ont une action thérapeutique et celles qui sont toxiques. Cette toxicité peut également être provoquée par une contamination, notamment par des plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine (48) (49).

- **Chélidoine (*Chelidonium majus*) :**

Elle est utilisée pour traiter la dyspepsie et la lithiase vésiculaire.

Elle peut provoquer des cholangites aigües et des hépatites aigües cytolytiques associées ou non à des fibroses précoces, pouvant évoluer vers une hépatite fulminante, survenant dès les 1 à 3 mois suivant le début du traitement.

Le mécanisme toxique reste encore inconnu (48) (49).

- **Séné (*Cassia angustifolia*) :**

On l'utilise pour ses propriétés laxatives. Il présente une hépatotoxicité qui pourrait être liée à des sennosides, alcaloïdes principalement retrouvés dans les fruits et les feuilles de cette plante.

Ces sennosides sont métabolisés par diverses bactéries intestinales en anthrone, qui peut par la suite être absorbée par la muqueuse intestinale. L'anthrone a une structure proche de la danthrone qui est une hépatotoxine connue (48) (49).

- **Valériane (*Valeriana officinalis*) et Euphytose :**

L'Euphytose est un produit de phytothérapie composite de valériane, ballote et passiflore notamment, utilisé en France comme anxiolytique et sédatif, qui est suspecté d'avoir causé des hépatites. Cependant son rôle n'a pas pu être clairement démontré, et d'autres études devront donc être réalisées pour pouvoir démontrer son hépatotoxicité et celle de la valériane (48) (49).

## **E) Huiles essentielles.**

On rencontre les mêmes difficultés diagnostiques que pour la phytothérapie.

De nombreuses huiles essentielles sont hépatotoxiques, notamment celles qui sont riches en phénols, lorsqu'elles sont prises à trop fortes doses ou sur une trop longue durée (Origan compact, Sarriette des montagnes, Thym à thymol,...).

De ce fait, elles sont souvent associées en aromathérapie à d'autres huiles essentielles hépatoprotectrices.

## **F) Iatrogénie et génétique.**

Comme nous l'avons vu, le foie possède un rôle majeur dans le métabolisme de diverses molécules, grâce notamment aux nombreuses enzymes qu'il produit. De ce fait, il peut exister certaines variations de métabolisme entre des populations, ou même des individus donnés.

### **1) Cytochromes P450.**

Cette super famille contient des enzymes parmi les plus efficaces du métabolisme hépatique.

Plus de 20 isoenzymes ont été identifiées chez l'homme, chacune avec une activité catalytique qui lui est propre.

Certaines subissent de plus fortes variations génétiques que d'autres, particulièrement les sous-familles des CYP 2D et 2C (50) (51).

#### **a) Cas du CYP 2D6.**

Ce cytochrome est la cible d'un polymorphisme génétique important, impliquant plus de 25 médicaments différents, dont des Bêta-bloquants, des antidépresseurs tricycliques, la chlorpromazine.

Le gène codant pour ce cytochrome est situé sur le chromosome 22, et toute anomalie se transmet sur un mode autosomique récessif.

Deux phénotypes majeurs ont été identifiés, le phénotype dit « normal », dont les individus possèdent des CYP 2D6 ayant une activité enzymatique correcte, et le phénotype dit « déficitaire », qui ont un métabolisme faible. Le phénotype « déficitaire » représente environ 5 à 10% de la plupart des populations (notamment en Europe et en France).

Cela est dû au fait qu'il existe plus de dix variations connues du gène, la plupart des allèles mutés causant une diminution de l'activité du CYP 2D6.

Ce polymorphisme peut avoir des effets indésirables graves, car les métaboliseurs faibles vont être exposés à des concentrations plasmatiques de médicament plus élevées, après administration d'une dose qui serait adaptée à un individu ayant un phénotype « normal ».

Cet exemple reste cependant un cas rare, car il a été démontré pour de nombreux médicaments métabolisés par le CYP 2D6, qu'il n'y avait pas de corrélation entre le génotype, le phénotype, et le risque d'hépatotoxicité, en particulier pour les antidépresseurs tricycliques (amineptine, amitriptyline), ou d'autres médicaments comme le métoprolol ou l'halothane.

Inversement, il existe des supermétaboliseurs, ou métaboliseurs rapides, dus à un allèle particulièrement actif, le CYP 2D6 35, ou alors à une répétition dans la séquence génétique du CYP 2D6. Cependant cette variation n'a pas de conséquences avérées sur le risque hépatotoxique (50) (51).

### **b) Cas du CYP 2C19.**

Ce cytochrome présente également un déficit génétique, transmissible par un mode autosomique récessif.

2 à 6% des populations caucasiennes en sont atteintes, et environ 20% des populations asiatiques.

Ce polymorphisme concerne le métabolisme de plusieurs médicaments, tels que les benzodiazépines, certains Bêta-bloquants (propranolol, labétolol), le nilutamide, l'acide tiénilique, les glucocorticoïdes, les stéroïdes sexuels, le kétoconazole, l'oméprazole, la warfarine...

On dénombre au moins huit allèles du gène codant pour le CYP 2C19. Le plus couramment retrouvé est l'allèle CYP 2C19 2 (qui entraîne la production d'une protéine tronquée inactive), qui représente 88% des déficits homozygotes chez les caucasiens (50) (51).

## **2) Systèmes de détoxification.**

La capacité des systèmes de détoxification des métabolites toxiques peut être évaluée grâce à un test de cytotoxicité in vitro décrit par Spielberg.

Ce test a permis d'étudier une éventuelle susceptibilité génétique à l'action de métabolites réactifs de médicaments mis en cause dans la survenue d'hépatites.

Ainsi, il a pu être mis en évidence, un déficit en glutathion synthétase chez certains individus. Cette enzyme, présente notamment dans les hépatocytes et les

lymphocytes, permet la biosynthèse du glutathion à partir de la gammaglutamylcystéine et de la glycine.

Le déficit se transmet sur un mode autosomique récessif. Chez les homozygotes récessifs, le stock intracellulaire de glutathion peut être diminué jusqu'à 90%. Les sujets hétérozygotes ont des taux de glutathion normaux, bien que l'activité de la glutathion synthétase soit réduite de moitié, et n'ont pas de répercussions cliniques.

Grâce au test de Spielberg, il a été démontré que les homozygotes récessifs avaient une susceptibilité accrue au paracétamol, au métronidazole et à la nitrofurantoïne.

D'autres systèmes pourraient être sujets d'un polymorphisme génétique, mais aucune relation n'a été encore démontrée entre ce polymorphisme et l'augmentation de la prévalence d'hépatites médicamenteuses (50) (51).

### **a) N-acétylation.**

L'acétylation est un système de détoxification qui repose sur deux enzymes de biotransformation, les arylamines N-acétyltransférases de type 1 et 2 (NAT1 et NAT2). NAT1 est très répandue dans l'organisme, alors que NAT2 est plus localisée aux niveaux hépatique et intestinal.

Les gènes codants pour ces enzymes sont situés sur le chromosome 8. Nous nous intéresserons ici au polymorphisme de NAT2. On dénombre au moins 25 allèles mutants de ce gène, certains n'ayant pas d'influence sur la capacité d'acétylation. Le déficit se transmet sur un mode autosomique récessif.

La capacité d'acétylation des patients peut être facilement évaluée grâce à un test non invasif de l'acétylation de la caféine.

Les sujets homozygotes récessifs vont avoir un phénotype « acétyleur lent », alors que les homozygotes dominants et les hétérozygotes vont avoir un phénotype « acétyleur rapide ».

Ce déficit est retrouvé chez 40 à 70% des populations européennes et nord américaines.

Les principaux médicaments impliqués sont l'isoniazide, les sulfamides, l'hydralazine, la dapsonne, l'acébutolol et la caféine.

Il semble que ce défaut d'acétylation ait un impact sur l'hépatotoxicité des sulfamides.

En effet, il apparaît que chez les acétyleurs lents, les sulfamides sont métabolisés préférentiellement par une autre voie, par oxydation par des CYP.

Cela a pour conséquences une production accrue de métabolites toxiques, particulièrement des hydroxylamines qui nécessitent une détoxification très active. Ces métabolites pourraient augmenter le risque de survenue d'hépatites.

Cependant l'incidence des hépatites aux sulfamides est d'environ 1% alors que celle du phénotype « acétyleur lent » est d'environ 50%. Ce n'est donc pas le seul facteur impliqué dans le mécanisme hépatotoxique. Il pourrait donc y avoir également un déficit dans la capacité à détoxifier les métabolites.

Ce n'est pas le seul mécanisme d'hépatotoxicité lié à ce déficit.

Pour la dihydralazine, on observe un phénomène similaire pour le fait que ce médicament est principalement détoxifié par acétylation chez les acétyleurs rapides.

Cependant, chez les acétyleurs lents, la molécule va être oxydée par le CYP 1A2, ce qui va produire un métabolite qui va lui-même modifier le CYP 1A2, entraînant la formation d'anticorps anti-CYP 1A2, et conduire à une hépatite auto-immune (50) (51) (52).

### **b) La Sulfoxydation.**

La sulfoxydation est le processus par lequel un composé soufré est métabolisé en soufre inorganique. La principale cible de ce processus est la cystéine.

Un déficit génétique en sulfoxydation a été décrit pour la carbocystéine avec une distribution trimodale.

Environ deux tiers des sujets sont décrits comme métaboliseurs actifs, 12 % comme métaboliseurs intermédiaires et 22 % comme déficitaires.

Cette distribution suggère une participation génétique avec une transmission sur le mode autosomique partiellement récessif (50) (51).

### **3) Modulations immunologiques.**

Comme nous l'avons vu, de nombreux médicaments sont la cause d'hépatites d'origine immunoallergique.

Les molécules Human Leukocyte Antigen (HLA) de classe I et II, sont fortement impliquées dans la présentation d'antigènes aux acteurs cellulaires de l'immunité, et également dans la régulation de la réponse immunitaire.

Or ces molécules sont par nature extrêmement polymorphes.

On retrouve donc une association de certains haplotypes et l'augmentation de la susceptibilité aux hépatites auto-immunes liées à certains médicaments.

Ainsi, par exemple, on remarque que HLA DR6 est présent chez 80% des patients présentant une hépatite à la chlorpromazine (contre 22% dans le groupe de contrôle). De même, HLA DRB1-1501 semble impliqué dans l'hépatotoxicité de l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Les progrès constants dans la génétique moléculaire pourraient à l'avenir permettre de mieux comprendre le rôle de la génétique dans l'hépatotoxicité des médicaments, et ainsi apporter des mesures préventives, par des tests génétiques des patients, avant même la mise en place du traitement (50) (51).

### **III) Prise en charge.**

#### **A) Transplantation hépatique.**

Comme nous l'avons vu précédemment, il se peut que le foie soit tellement atteint qu'il se retrouve dans l'incapacité d'assurer ses fonctions, et qu'il devient donc nécessaire de le remplacer.

Cela survient principalement en cas d'hépatite fulminante, mais également dans les cas d'atteintes chroniques comme les cirrhoses (53) (54) (55).

##### **1) Le Bilan Avant la Transplantation Hépatique.**

Ce bilan, réalisé dans un service spécialisé, est destiné à éliminer les causes de contre-indication à la transplantation, notamment des atteintes secondaires à l'insuffisance hépatique sur d'autres organes comme les reins, le cœur, les poumons et le cerveau. On recherche également d'éventuels sites infectieux qui devront être éliminés avant la greffe (53) (54) (55).

##### **2) La Période d'Attente Avant la Transplantation Hépatique.**

A la suite du bilan, si le patient est jugé apte à recevoir la greffe, il sera inscrit sur une liste nationale d'attente de greffon, gérée par l'Etablissement Français des Greffes (EFG).

Le problème qui se pose par la suite est le même que pour tous les types de transplantations. En effet, il existe plus de demandeurs que de greffons disponibles. Pour cela, les patients peuvent rester plusieurs mois dans l'attente d'une transplantation.

Il se peut que la transplantation soit annulée lorsqu'un greffon est disponible, dans le cas où l'on détecte une infection aigüe non contrôlée chez le futur greffé, lorsque l'équipe prélevant le greffon remarque que celui-ci est en mauvais état, ou en cas de « super-urgence », par exemple un autre patient compatible présentant une hépatite fulminante, devenant ainsi prioritaire (53) (54) (55).

##### **3) La transplantation.**

Elle comporte deux interventions chirurgicales faites par deux équipes différentes, la première, sur le donneur, afin de prélever le greffon, la seconde sur le receveur, afin de réaliser l'ablation du foie malade lorsque celle-ci est indiquée, et l'implantation par la suite du greffon.

L'exérèse du foie malade consiste à sectionner l'organe dans son ensemble, tout en préservant ses abords vasculaires et biliaires intacts pour le nouveau foie. Il faut donc sectionner les attaches ligamentaires du foie, l'artère hépatique, la veine porte, la veine hépatique, et le canal hépatique commun biliaire. Cette intervention peut être compliquée du fait de troubles de la coagulation fréquemment retrouvés en cas d'insuffisance hépatique, et d'une hypertension portale, qui augmentent fortement les risques d'hémorragies chez les patients (53) (54) (55).

L'implantation va consister à raccorder les vaisseaux du greffon à ceux du receveur (53) (54) (55).

#### **4) Différents type de transplantations.**

##### **a) La Transplantation Orthotopique.**

C'est la transplantation d'un foie entier provenant d'un donneur en état de mort encéphalique. C'est la plus réalisée en France, et le greffon est implanté après ablation totale du foie natif (53) (54) (55).

##### **b) La Transplantation de Foie Partiel ou "Split".**

Lorsque le foie prélevé est suffisamment volumineux, il peut être divisé en deux pour être donné à deux receveurs différents. On parle de transplantation « Split », du mot anglais qui signifie diviser ou répartir.

Le plus fréquemment, le split est fait pour une transplantation chez un enfant et un adulte, ou alors chez deux adultes de petite taille.

Par la suite, les capacités de régénération du foie font qu'il regagnera l'ensemble de ses fonctions et de son volume initial (53) (54) (55).

##### **c) La Transplantation partielle à Donneur Vivant.**

Dans ce cas, comme son nom l'indique, le donneur est vivant. Il s'agit généralement d'un membre de la famille, chez qui l'on prélève une partie du foie en vue de réaliser la transplantation.

Cependant, ce type d'intervention n'est utilisé que dans moins de 5% des cas en Europe, du fait des risques liés à l'hépatectomie chez le sujet sain.

En France, le don intrafamilial est très règlementé. Son principal intérêt est de permettre à des patients en attente de transplantation hépatique d'accéder plus rapidement à un greffon. Cependant, cette technique est toujours strictement soumise aux règles d'accès à la transplantation. Dans tous les cas, la sécurité du donneur prime sur la nécessité de transplantation du receveur. S'il existe un doute quelconque quant à la faisabilité de l'hépatectomie chez le donneur, la transplantation n'est pas effectuée.

Ce type de transplantation est possible grâce aux capacités régénératives exceptionnelles du foie (évoquées dans la première partie).

Cependant, ces capacités sont dépendantes de la compliance du foie, c'est-à-dire sa capacité à absorber à volume constant un plus fort débit de sang.

Lorsque la compliance est dépassée (en dessous d'un certain volume de foie restant), la régénération ne peut pas avoir lieu.

Ainsi, une hépatectomie chez un donneur ne doit pas dépasser 60% du volume total du foie, mais parallèlement, le volume transplanté chez le receveur ne doit pas être inférieur à 0,8% de poids corporel, afin que la régénération puisse se faire chez lui également (53) (54) (55).

#### **d) La Transplantation Hépatique Auxiliaire.**

Ce type de transplantation est rare, et s'adresse à un panel réduit de patients, généralement atteints de pathologies sévères (hépatites fulminantes), mais chez qui il reste un espoir que le foie guérisse. Il s'agira donc de la mise en place d'un greffon (entier ou partiel) en conservant la totalité ou une partie du foie natif.

En cas de guérison, cela permet de retirer le greffon, et d'arrêter les traitements immunosuppresseurs (53) (54) (55).

#### **5) Suivi Post-transplantation et adaptations du mode de vie.**

Suite à une transplantation hépatique, il convient de respecter certaines règles hygiéno-diététiques, afin de ne pas provoquer d'interactions avec le traitement immunosuppresseur d'une part, et pour ne pas endommager le foie transplanté (55) (56).

En effet, le transplanté hépatique présente souvent une insuffisance hépatique. Les médicaments contre-indiqués chez lui sont donc les mêmes que ceux pour l'insuffisant hépatique, associés à ceux pouvant avoir des interactions avec le traitement immunosuppresseur (55) (56) (57).

La codéine, en plus des effets remarquables chez l'insuffisant hépatique, présente de nombreux effets indésirables, notamment un ralentissement du péristaltisme intestinal pouvant modifier la résorption d'autres médicaments comme les immunosuppresseurs. Cela justifie sa contre-indication chez le transplanté hépatique.

Les autres médicaments contre-indiqués sont ceux qui sont inducteurs ou inhibiteurs des CYP (55) (56) (57).

On encourage l'arrêt du tabac, du fait d'un risque accru de cancer de la sphère ORL (on évite ainsi la potentielle exposition du patient à des chimiothérapies cytotoxiques) (55) (56) (57).

La consommation d'alcool doit être surveillée, les recommandations classiques de consommation (pas plus de 2 verres/jour chez la femme, et 3/jour chez l'homme) s'appliquent chez les patients ayant reçu une transplantation, à l'exception des patients greffés pour cause de cirrhose alcoolique, chez qui la consommation d'alcool est formellement proscrite (56) (58).

Une prise de poids dans la première année suivant la transplantation est généralement observée, et 20% des transplantés hépatiques sont au stade d'obésité (Indice de masse corporelle > 30). Cette prise de poids est généralement associée à une hypertriglycéridémie et une hyperglycémie (55) (56) (57).

Il convient donc de proposer au patient un régime pauvre en sucres rapides et en graisses animales, associé à une prise en charge diététique globale.

La pratique du sport n'est pas contre-indiquée chez le transplanté hépatique, et est même fortement conseillée, mais doit être adaptée à l'état du patient. La marche est recommandée au cours des premiers mois suivant la greffe. Il est cependant interdit de

soulever des poids supérieurs à 5 kg durant les trois premiers mois suivant la transplantation (55) (56) (57).

Le sport en compétition doit être strictement encadré par une équipe médicale.

Les sports violents, de contact, sont à proscrire pour éviter tout risque de contusion sur le greffon (57).

Il faut également garder à l'esprit les situations d'urgence, ou nécessitant une consultation médicale :

- En cas de fièvre, signe généralement d'une infection, le pronostic vital pourra être engagé chez ces patients immunodéprimés. Il conviendra donc d'orienter le patient dans les plus brefs délais vers son centre de transplantation. Dans l'intervalle, on pourra lui conseiller une hydratation correcte.
- En cas de douleur d'origine douteuse, il faut orienter le patient vers son médecin, sans délivrance préalable d'antalgiques (qui sont contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique), pour ne pas masquer la cause de la douleur. Si la consultation ne peut pas être immédiate, la douleur peut être prise en charge à l'officine par des moyens physiques (chaud, froid, immobilisation).
- Une constipation persistante devra faire l'objet d'une consultation, du fait du risque de réduction de la résorption des autres médicaments pris par le patient (immunosuppresseurs notamment). En cas de constipation non organique, il conviendra de rappeler les règles hygiéno-diététiques (hydratation suffisante (1.5L d'eau par jour), alimentation adaptée en quantité de fibres,...), et proposer un traitement par laxatif osmotique, de lest, ou lubrifiant. Les laxatifs stimulants sont à proscrire du fait de leurs propriétés hypokaliémiantes et irritatives de la muqueuse intestinale.
- Toute lésion cutanée inexplicquée devra faire l'objet d'une orientation du patient vers son centre de transplantation, du fait de la prévalence accrue de tumeurs cutanées et de lésions infectieuses (érysipèle, folliculites, ...) chez ces patients immunosupprimés (57).

Généralement la reprise d'une activité professionnelle normale pour le transplanté est possible au bout de 6 mois (56).

## **B) Epuration extracorporelle et suppléance hépatique.**

Face à l'engagement du pronostic vital, à plus ou moins court terme, que représente l'insuffisance hépatique, de nombreuses tentatives de suppléances ont vu le jour (59).

Leur objectif est d'assurer les fonctions hépatiques dans leur ensemble, en vue d'éviter ou d'attendre une transplantation lors d'hépatites aiguës, ou de permettre un retour au stade de maladie compensée en cas de cirrhose sous-jacente (59).

Ces techniques comprennent des systèmes d'épuration ou de détoxification, des techniques bioartificielles combinant détoxification et synthèse. Actuellement, seuls les systèmes d'épuration ont été étudiés à grande échelle. En effet, les techniques de suppléance sont incomplètes sur de nombreuses fonctions de synthèse, du moins sur une période suffisante pour avoir un intérêt thérapeutique (59).

Ce type de technique représente un intérêt particulier dans les cas suivants :

- En cas de défaillance aigüe, soit afin de protéger le patient des conséquences d'une décompensation aigüe, soit pour mettre en place une transplantation dans des conditions plus favorables. Ces situations sont généralement associées à des lésions hépatiques telles que l'assistance hépatique seule ne pourra permettre la guérison complète du patient.
- Ces techniques pourraient être utiles pour assister le foie le temps qu'il se régénère suite à une résection partielle.
- De même, elles pourraient être utiles pour permettre à un greffon récent de retrouver une activité correcte, dans les cas de non-fonction primaire parfois observés suite à une transplantation.
- En cas d'hépatite fulminante, une assistance permettrait de pallier aux désordres cérébraux principalement responsables des décès liés à cette pathologie (59).

Les techniques les plus efficaces sont principalement, soit des systèmes de circulation extracorporelle, fonctionnant par épuration à travers une membrane par des agents détoxifiants, soit un principe de bioréacteur utilisant des hépatocytes pour assurer les fonctions de détoxification et de synthèse (59).

### **1) Systèmes de dialyse à l'albumine.**

De nombreuses molécules mises en cause dans la physiopathologie de l'insuffisance hépatique et notamment dans la constitution de l'encéphalopathie sont liées à l'albumine, et ne sont donc pas hydrosolubles, et donc pas éliminables par un système de dialyse classique. Le but de ces systèmes est donc d'éliminer ces molécules en plus des composants hydrosolubles éliminés par hémofiltration. Plusieurs systèmes basés sur ce principe existent, tels que le système MARS™ (Molecular Absorbent and Recirculating System), Prometheus™, SPAD (Single Pass Albumin Dialysis), ou SEPET™ (filtration spécifique plasmatique) (59).

a) Système MARSTM.



Figure 10: Aspect visuel du système MARS. (60)

C'est le système le plus utilisé au monde, avec 4500 patients traités par an dans le monde, dont une centaine en France. Son efficacité dans le traitement de l'insuffisance hépatique a été démontrée en 2001. Il est composé d'un système d'épuration hépatique basé sur l'albumine, associé à un appareil d'épuration extra-rénale (59) (60) (61) (62).

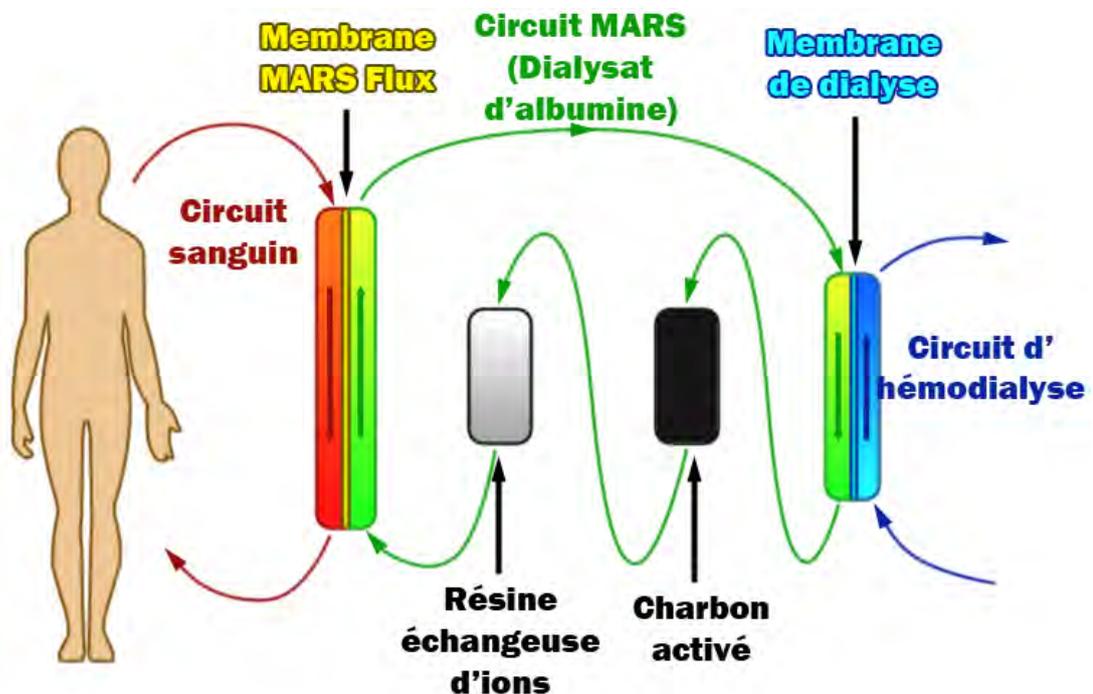


Figure 11:Schéma de fonctionnement du système MARS.

Son principe repose sur trois circuits, le premier sanguin, le second qui est un dialysat d'albumine, et le dernier, un circuit d'hémodialyse classique.

Le sang et le dialysat d'albumine (concentré à 20% d'albumine) circulent en sens inverse de part et d'autre de la membrane MARS Flux®, qui ne laisse passer que des molécules de bas poids moléculaire (inférieurs à 50 kDa), qu'elles soient libres ou fixées à l'albumine. De ce fait, les toxines sont transportées du sang vers le dialysat.

Le dialysat d'albumine est par la suite détoxifié dans un premier temps par un système d'hémodialyse classique qui permet d'épurer les molécules hydrosolubles, puis par une colonne de charbon actif, particulièrement adaptée à l'élimination de composés non polarisés, tels que les acides gras ou les hydrocarbures polycycliques aromatiques, et finalement par une résine échangeuse d'ions permettant d'adsorber les molécules anioniques telles que la bilirubine (59) (61) (60) (62).

Les principales molécules éliminées par cette technique sont la bilirubine, les acides biliaires, les benzodiazépines, le cuivre, les acides gras à chaîne moyenne, l'acide arachidonique, le tryptophane, l'ammoniac, et diverses cytokines.

Rapidement après l'initiation du traitement on observe une amélioration des paramètres hémodynamiques, des fonctions rénales, et de l'encéphalopathie hépatique si elle est déjà constituée (59) (61) (60) (62).

La durée moyenne des séances est de 8 heures (la durée peut être comprise entre 6 et 12 heures en fonction de l'intensité de l'ictère et de la charge à détoxifier), et elles sont à espacer de 12 à 24 heures. On réalise en général 3 séances, puis le traitement est poursuivi si la réponse a été bonne.

Des études ont démontré que le traitement par ce système provoquait une augmentation des taux de guérison spontanée en cas d'hépatite fulminante, et il pourrait donc être indiqué chez des patients pour qui la transplantation hépatique est contre-indiquée (59) (61) (60) (62).

### **b) Systeme Prométhéus™.**

Dans ce système, la membrane utilisée laisse passer l'albumine, et le plasma ainsi fractionné, est par la suite perfusé sur une résine absorbant les toxines liées à l'albumine, puis reconstitué, et passé par un système de dialyse conventionnelle. La clairance de ce procédé est supérieure à celle observée avec le système MARS™, mais son utilisation n'a pas encore démontré d'amélioration hémodynamique comme rapportée avec le MARS™ (59).

### **c) Systeme SPAD.**

Ce Système utilise le même type de membrane que le système MARS™, mais ici, le dialysat d'albumine est statique, et dosé à 5% d'albumine. Ce système semble prometteur, du fait de sa capacité de clairance équivalente, voire supérieure à celle du MARS™, d'une part, et d'autre part, du fait de son coût inférieur aux systèmes précédents. Cependant, les données cliniques à son sujet sont limitées (59).

## **2) Suppléance hépatique bioartificielle.**

Le système est ici composé d'un bioréacteur contenant des hépatocytes humains immortalisés ou bien des hépatocytes de porc. Le sang va entrer en contact avec ces hépatocytes après passage au travers d'une membrane semi-perméable, ce qui permet d'assurer les fonctions de détoxification et de synthèse.

Différents systèmes ont ainsi été mis au point. Cependant, malgré l'attrait présenté par ce concept, aucun n'a démontré d'efficacité durable, et présentent des risques de transmissions de zoonoses lors de l'emploi d'hépatocytes de porc, ou d'atteintes néoplasiques en cas d'utilisation d'hépatocytes immortalisés (59).

## **C) Suppléance rénale.**

Beaucoup de médicaments toxiques pour le foie le sont également pour le rein. Cependant la fonction rénale revient généralement à la normale après récupération ou transplantation hépatique. Lorsque ce n'est pas le cas, une hémodialyse peut être nécessaire, mais avec certaines règles à respecter.

L'insuffisance hépatique pouvant entraîner des troubles de la coagulation, il faudra particulièrement être prudent avec l'anticoagulation des circuits de dialyse et d'hémofiltration.

En cas d'encéphalopathie sévère, des changements osmotiques brutaux pourraient causer des lésions cérébrales supplémentaires. Associés à l'instabilité hémodynamique des patients (pouvant causer des hypoperfusions cérébrales au démarrage de l'appareil), ces paramètres démontrent l'intérêt de techniques d'épuration continue par rapport à une épuration discontinue (63).

## **D) Antidotes et médicaments hépatoprotecteurs.**

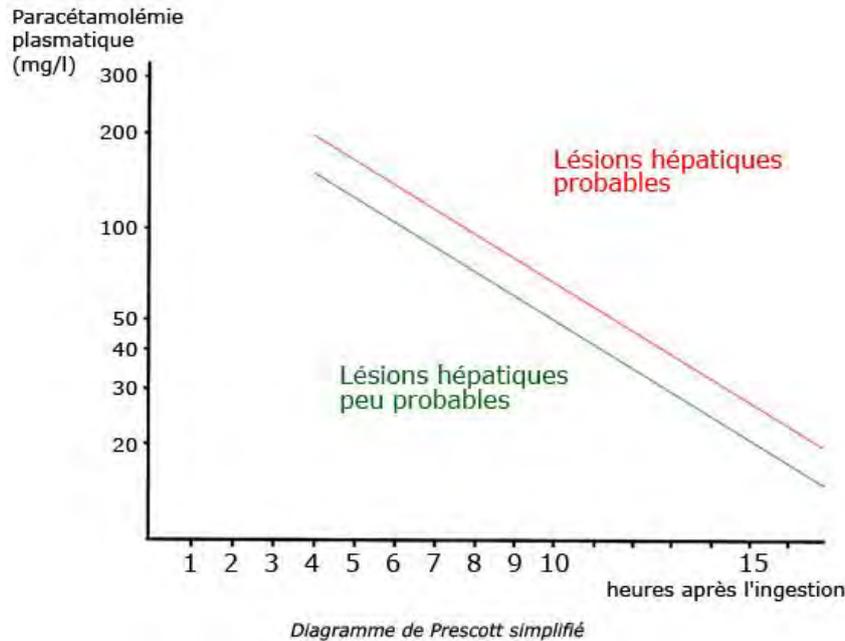
La prise en charge d'hépatites iatrogènes n'est différente de la prise en charge d'hépatites d'autres origines que par la possibilité d'administrer un antidote spécifique du médicament responsable, voire en cas d'intoxication aiguë, de réduire l'absorption intestinale du médicament par l'emploi de charbon activé. Ces techniques peuvent également être associées à des traitements hépatoprotecteurs permettant de maintenir, voire d'améliorer les fonctions métaboliques et régénératives du foie, favorisant ainsi sa détoxification.

### **1) La N-acétylcystéine.**

La N-acétylcystéine possède une efficacité prouvée pour prévenir les hépatites par intoxication au paracétamol, en amenant la cystéine nécessaire à la reconstitution du glutathion, permettant de régénérer plus rapidement cette molécule. Elle n'a pas cependant de bénéfice démontré en cas d'intoxication à d'autres molécules.

En règle générale, une intoxication prise en charge dans les 10 heures suivant l'ingestion évolue vers une guérison. Il est possible, lorsque le surdosage de paracétamol est connu, et datant de moins de 4 heures, de faire ingérer du charbon activé au patient juste avant de commencer le traitement par N-acétylcystéine. Cela permet une décontamination gastro-intestinale, ce traitement étant le plus efficace dans la première heure suivant l'intoxication (63) (64) (65).

La posologie de la N-acétylcystéine dépend de l'intensité de l'intoxication. Lorsque la dose supposée de paracétamol ingéré est supérieure à 8 grammes, l'administration de N-acétylcystéine est débutée immédiatement, sans attendre les résultats de la paracétamolémie (63) (64) (65). Lorsque cette dose est inférieure à 8 grammes, la dose est guidée par la paracétamolémie et le délai écoulé depuis l'ingestion, selon l'abaque de Prescott (64).



**Figure 12: Diagramme de Prescott simplifié. (64)**

Lorsque les concentrations sont en dessous de la ligne verte, soit des concentrations inférieures à 150 mg/l à la 4<sup>e</sup> heure ou à 25 mg/l à la 15<sup>e</sup> heure, le risque d'atteinte hépatique est faible.

Lorsqu'elles sont au dessus de la ligne rouge, soit des concentrations supérieures à 200 mg/l à la 4<sup>e</sup> heure ou à 30 mg/l à la 15<sup>e</sup> heure, le risque d'hépatite est important (64).

Il convient d'utiliser cet abaque avec précaution car le moment de l'ingestion n'est généralement pas connu. S'il est totalement inconnu, le dosage devra être répété 2 heures plus tard, afin de déterminer la demi-vie d'élimination du paracétamol, qui est normalement comprise entre 2 et 3 heures, mais qui est augmentée en cas d'intoxication. L'hépatite est probable lorsqu'elle dépasse les 4 heures (64).

La N-acétylcystéine peut être administrée par voie orale, ou par voie intravasculaire (IV) si le patient présente des troubles digestifs, de la vigilance, ou s'il a reçu du charbon activé.

La posologie per os est de 140 mg/kg de Fluimucil® en dose de charge, suivis de 70 mg/kg toutes les 4 heures pendant 70 heures.

En IV longue, on fait une perfusion de 150 mg/kg en 60 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures, puis 100 mg/kg en 16 heures (64).

## **2) Les prostaglandines.**

Les prostaglandines possèdent un rôle hépatoprotecteur qui a été démontré dans plusieurs modèles expérimentaux d'insuffisance hépatique variables.

Parmi les nombreux mécanismes proposés, les plus probables sont une vasodilatation accroissant le flux sanguin hépatique, une accélération de la régénération hépatocellulaire et une diminution des processus inflammatoires en cas de lésions.

Ces mécanismes semblent d'autant plus bénéfiques que l'étiologie de l'hépatite est toxique plutôt que virale, et que l'encéphalopathie était à un stade modéré plutôt qu'élevé.

Pour une efficacité maximale, le traitement doit être instauré dans les 10 jours suivant les premiers symptômes, à une dose par voie systémique de 0,6 µg/kg/h adaptable en fonction de la tolérance tensionnelle.

Les effets indésirables principaux des prostaglandines sont des manifestations gastro-intestinales, cardiovasculaires, arthritiques, et une rétention hydrosodée (63).

## **3) Le lactulose.**

Le lactulose permet le maintien d'un transit régulier, accompagné d'une diminution de la résorption protéique et une amélioration de l'encéphalopathie hépatique. Cette efficacité est plus démontrée en cas d'hépatite chronique qu'aigüe.

L'administration de lactulose peut donc être indiquée chez tout patient présentant une encéphalopathie hépatique non associée à une diarrhée (63).

## **4) Plantes.**

- ***Silybinum marianum* :**

Les extraits de cette plante sont commercialisés sous le nom de silymarine (Legalon®). Son effet hépatoprotecteur est bien documenté expérimentalement vis-à-vis de nombreux toxiques, tels que le tétrachlorure de carbone, le thioacétamide, l'alcool éthylique, et par intoxication à l'amanite phalloïde.

Cet effet serait dû à une diminution de la peroxydation lipidique, secondaire à un effet anti radicaux libres. La prise de silymarine s'accompagne d'une amélioration des tests hépatiques, notamment en cas de maladie alcoolique du foie (49).

- ***Ginkgo Biloba* :**

Déjà utilisée comme veinotonique et antihémorroïdaire, cette plante pourrait avoir des propriétés antifibrosantes dans les hépatites chroniques virales B, par diminution de la peroxydation lipidique et par effet antiradicaux libres. Ces résultats n'ont cependant pas encore été confirmés sur un groupe témoin (49).

## **E) Insuffisance hépatocellulaire et médicaments.**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'insuffisance hépatocellulaire va plus ou moins altérer les fonctions hépatiques.

Globalement, le métabolisme et l'élimination de la plupart des médicaments sont notablement ralentis.

Ces modifications sont retrouvées pour l'ensemble des étiologies d'insuffisance hépatique, avec toutefois certaines spécificités pour la cirrhose.

Ainsi, quel que soit son degré de gravité, la cirrhose va avoir un impact sur la prescription de médicaments, qu'ils soient destinés à traiter ses complications, ou des pathologies associées (19) (66) (67) (68) (69).

## **1) Conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire sur le métabolisme des médicaments.**

### **a) Réduction des capacités de transformation métabolique.**

Lors d'une cirrhose compensée, c'est-à-dire sans insuffisance hépatique sévère, on observe une réduction du débit sanguin portal, et donc de la perfusion du parenchyme hépatique.

Par conséquent, les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique voient leur clairance diminuer fortement, et plus particulièrement lorsque les voies de dérivation portosystémiques sont importantes.

Lorsque la cirrhose est accompagnée d'une forte insuffisance hépatique, la pharmacocinétique de ces médicaments devient relativement indépendante du débit sanguin hépatique, et ils se comportent comme des médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique (19) (66) (67) (68) (69).

On remarque également une réduction globale du nombre d'isoenzymes du CYP. Cela entraîne une diminution profonde des capacités de métabolisme par ces enzymes (réactions de Phase I du métabolisme), alors que les réactions de Phase II (réactions de conjugaison) ne sont pas ou peu, altérées. Cela peut s'expliquer par le fait que les fonctions de conjugaisons peuvent avoir lieu dans des sites extra-hépatiques.

Cependant, cette réduction du nombre d'isoenzymes n'est pas totale, et même en cas d'insuffisance hépatique sévère, on peut observer une induction enzymatique des CYP (19) (66) (67) (68) (69).

Cependant, du fait des différences d'étendue des atteintes chez les patients, il est difficile de prévoir le degré d'altération des fonctions de métabolisme, et son retentissement sur la clairance d'un médicament donné.

Toutefois, le score de Child-Pugh peut aider à estimer cette altération (par exemple, lorsque le score est supérieur à 8, on peut estimer que les capacités métaboliques des médicaments sont réduites de 30% environ).

Il faut cependant garder à l'esprit qu'il existe de fortes variations interindividuelles.

En règle générale, il est donc recommandé d'adapter la posologie des médicaments à métabolisme hépatique chez les patients cirrhotiques, de doser plus fréquemment leurs taux sanguins, et de surveiller avec une attention particulière la survenue d'effets indésirables (19) (66) (67) (68) (69).

## **b) Augmentation du volume de distribution.**

**Plusieurs facteurs peuvent être mis en cause :**

- Augmentation de la volémie sanguine, par vasodilatation splanchnique.
- Constitution possible d'un troisième secteur (ascite, œdème).
- Hypoalbuminémie secondaire à l'insuffisance hépatique, réduisant la fraction de médicaments liés aux protéines plasmatiques (19) (66) (67) (68) (69).

## **c) Diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques.**

De nombreux médicaments ont une forte affinité pour les protéines plasmatiques, et plus particulièrement l'albumine. Il existe un équilibre entre fraction liée aux protéines, et fraction libre.

En cas de cirrhose, on observe une hypoalbuminémie, et par conséquent, une diminution de la fraction liée, et une augmentation de la fraction libre.

Ces modifications peuvent perturber la clairance hépatique des médicaments. En effet, l'augmentation de la fraction libre des médicaments va permettre leur accès direct aux transformations métaboliques, et donc provoquer une augmentation de leur clairance.

Toutefois, cette diminution d'albumine est accompagnée par une diminution des fonctions métaboliques.

L'effet global de l'insuffisance hépatique sur le métabolisme est donc difficile à appréhender de par sa dépendance de plusieurs facteurs (19) (66) (67) (68) (69).

## **d) Coefficient d'extraction hépatique.**

L'extraction hépatique des médicaments ne dépend pas uniquement de leur fixation aux protéines plasmatiques, mais également de leur capacité de fixation aux protéines et organites intracellulaires.

Cette fixation, qui est à l'origine de gradients de concentration entre le foie et le sang, va être plus ou moins diminuée en cas d'insuffisance hépatocellulaire (67).

On peut classer les médicaments en deux groupes en fonction de leur coefficient d'extraction hépatique et de leur fraction libre en temps normal. Cela permet de prévoir l'incidence d'une atteinte hépatique sur leur métabolisme.

- **Médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique :** ils sont dits « débit dépendants » car leur clairance hépatique est proche du débit sanguin hépatique, qui sera alors le facteur limitant de l'extraction hépatique du médicament. Les capacités enzymatiques du foie et la liaison aux protéines plasmatiques interviennent peu. (ex : inhibiteurs calciques, Bêta-bloquants, opioïdes,...).
- **Médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique :** ils sont dits « enzymes dépendants », car leur clairance hépatique va être majoritairement influencée par les capacités enzymatiques hépatiques et leur liaison aux protéines hépatiques (surtout si celle-ci est importante). Ils seront plus sensibles aux phénomènes d'inhibition et d'induction enzymatiques, et ne subissent généralement pas d'effet de premier passage hépatique important. (ex : paracétamol, benzodiazépines, érythromycine,...) (67).

### **e) Effet de premier passage hépatique.**

Avant d'entrer dans la circulation générale, les médicaments absorbés par voie digestive sont amenés au foie par la veine porte. Ceux qui sont soumis à un fort coefficient d'extraction hépatique vont donc être en partie dégradés avant même d'entrer dans la circulation générale. Dans ce cas, les posologies administrées par voie orale doivent être supérieures à celle administrées par voie IV pour obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes.

En cas d'insuffisance hépatique, l'effet de premier passage peut être réduit, et on peut alors obtenir des concentrations sanguines toxiques de certains médicaments administrés à doses thérapeutiques (19) (66) (67) (68) (69).

### **f) Facteurs vasculaires.**

Les modifications vasculaires qui surviennent en cas de cirrhose et d'insuffisance hépatique, à savoir les dérivations portosystémiques, les anomalies de la microcirculation sinusoidale et la diminution globale de la perfusion hépatique vont également influencer sur la clairance des médicaments.

En effet, lorsque l'insuffisance hépatique est faible, ces facteurs vont tout de même réduire le métabolisme des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique. Il faudra donc fortement diminuer les doses de médicaments administrés.

En revanche, lorsque l'insuffisance est plus grave, la clairance hépatique dépendra plutôt de l'altération des fonctions métaboliques (19) (66) (67) (68) (69).

## **2) Cirrhose et hépatotoxicité des médicaments.**

En règle générale, les médicaments dont l'hépatotoxicité est avérée sont contre-indiqués chez les patients cirrhotiques.

Cette contre-indication a trois justifications principales :

- Les mécanismes naturels de défense contre la toxicité des métabolites, et particulièrement ceux impliquant le glutathion, sont altérés.
- Les capacités de défense sont également réduites par les cofacteurs de la cirrhose (dénutrition, alcoolisme,...).
- Les capacités régénératives du foie sont très diminuées, ce qui ne permet pas de remplacer les hépatocytes lésés au cours d'une atteinte toxique.

Lorsque l'utilisation d'un médicament hépatotoxique est absolument nécessaire, elle doit se faire prudemment, sous surveillance stricte des tests hépatiques, et généralement à posologie diminuée (19) (20) (21).

## **3) Effets indésirables de médicaments favorisés par l'insuffisance hépatocellulaire.**

L'insuffisance hépatocellulaire, bien qu'étant une atteinte hépatique, peut avoir un retentissement sur le fonctionnement d'autres organes tels que le SNC, les reins, le cœur, qui favorise l'apparition d'effets indésirables médicamenteux à doses thérapeutiques (19) (67).

### **a) Encéphalopathie hépatique.**

Les anomalies observées au cours de l'encéphalopathie hépatique vont favoriser le passage par certains médicaments, de la BHE, potentialisant ainsi leur action au niveau cérébral.

Tous les médicaments ayant des propriétés sédatives (anxiolytiques, hypnotiques, analgésiques centraux, neuroleptiques, antidépresseurs et antiémétiques) peuvent ainsi induire une encéphalopathie.

De plus, les patients ayant des antécédents d'encéphalopathie seront prédisposés aux récives après utilisation de ces médicaments.

Les perturbations pharmacocinétiques observées au cours de la cirrhose potentialisent les effets indésirables neurologiques de ces médicaments.

Ainsi, les benzodiazépines métabolisées par les voies oxydatives et les antiépileptiques (phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital...) voient leur demi-vie augmenter, et on remarque une fréquence accrue d'encéphalopathies chez les cirrhotiques traités par neuroleptiques ou antidépresseurs tricycliques.

En règle générale, l'administration de médicaments ayant des propriétés sédatives à des patients cirrhotiques augmente les risques d'encéphalopathie de par l'augmentation de leur demi-vie, et par l'accroissement de la sensibilité de l'encéphale à ces effets.

En effet, la pharmacocinétique de certains médicaments n'est pas ou peu altérée (morphine, oxazépam...) mais ils peuvent tout de même induire une encéphalopathie. Il est donc recommandé une extrême précaution lors de l'emploi de médicaments à tropisme cérébral chez les cirrhotiques, particulièrement en cas de dérivations portosystémiques, d'insuffisance hépatique sévère, ou d'antécédents d'encéphalopathie hépatique.

La conduite à tenir va donc consister à préférer des molécules dont le métabolisme se fait par conjugaison plus que par oxydation (par exemple l'oxazépam, le lorazépam... plutôt que le diazépam ou le clotiazépam), de réaliser des dosages plasmatiques rapprochés pour les antiépileptiques, même ceux ayant une courte demi-vie, et proscrire les anxiolytiques et hypnotiques en cas de cirrhose décompensée, et employer avec prudence les analgésiques centraux (19) (67).

### **b) Insuffisance rénale.**

Une cirrhose même compensée est accompagnée d'une hypovolémie, provoquée par une vasodilatation artériolaire et une augmentation du débit sanguin splanchnique. Cette hypovolémie va causer une stimulation du système rénine-angiotensine.

Aux stades initiaux, le débit sanguin rénal est normal ou modérément diminué. En cas de diminution du débit sanguin rénal, on observe une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente, permettant une augmentation de la pression de filtration glomérulaire, et un maintien du débit de filtration glomérulaire.

Lorsque l'atteinte est plus profonde, cette vasoconstriction ne peut plus compenser la baisse du débit sanguin rénal.

Par conséquent la filtration glomérulaire n'est plus assurée, et une insuffisance rénale s'installe. On parle de syndrome hépatorénal.

Ces perturbations fonctionnelles sont généralement doublées de lésions organiques. Cette association constitue un facteur de risque de néphrotoxicité pour de nombreux médicaments tels que les AINS, les aminosides, les solutés de remplissage à l'amidon et les produits de contraste iodés.

Les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines qui ont des propriétés vasodilatatrices, et donc réduisent le débit de filtration glomérulaire. Leur administration en cas de cirrhose peut donc entraîner une insuffisance rénale aiguë.

Les aminosides sont connus pour leur néphrotoxicité même chez un sujet sain, mais celle-ci peut être 30 fois plus importante chez un patient cirrhotique. Cette augmentation n'est pas influencée par la sévérité de l'insuffisance hépatique.

L'hydroxyéthyl amidon, pour lequel il existe des alternatives en tant que produit de remplissage (gélatines, albumine humaine), ne doit pas être utilisé chez les cirrhotiques pour corriger une hypovolémie, du fait d'un risque accru d'insuffisance rénale aiguë chez ces patients.

Les produits de contraste iodés peuvent aggraver une insuffisance rénale préexistante, soit par vasoconstriction de l'artère rénale, soit par toxicité tubulaire directe.

Chez les cirrhotiques, leur administration doit impérativement être précédée d'une hydratation afin de réduire le risque de toxicité rénale (19) (67).

### **c) Ostéoporose.**

La prévalence de l'ostéoporose est presque doublée chez les patients atteints d'une cirrhose, particulièrement lorsque celle-ci est sévère, ou en cas de cirrhose biliaire primitive.

Il est donc recommandé, quelle que soit l'étiologie, de réaliser une ostéodensitométrie au niveau du rachis et du col fémoral chez les patients cirrhotiques présentant l'un des facteurs de risque suivant :

- une corticothérapie au long cours ( $\geq 7,5$  mg/jour pendant plus de 3 mois).
- un hypogonadisme prolongé.
- un indice de masse corporelle inférieur à  $19 \text{ kg/m}^2$ .
- une ménopause avant 45 ans.
- des antécédents (familiaux ou personnels) de fractures périphériques ou vertébrales.

Il est également conseillé de réaliser cet examen dans le cadre d'un bilan précédant une transplantation hépatique.

Les recommandations pour le traitement de l'ostéoporose causée par une cirrhose sont les mêmes que celles pour les patientes post-ménopausiques.

La stratégie repose sur l'âge du patient, ses antécédents de fractures par fragilité, ses résultats d'ostéodensitométrie, et de ses facteurs de risque de fracture associés.

On peut réaliser une nouvelle ostéodensitométrie en cas :

- d'arrêt du traitement.
- de mise en route d'une corticothérapie de plus de 3 mois si la première ostéodensitométrie osseuse était normale,
- de suivi de transplantation hépatique (à 6 mois) (19) (20) (21).

#### **4) Situations nécessitant une hospitalisation rapide.**

Il convient de connaître les situations d'urgence, afin d'une part, de pouvoir les expliquer au patient, et d'autre part d'avoir la bonne réaction face à ces situations. Ainsi, un certain nombre de complications nécessitent une hospitalisation rapide : hémorragie digestive haute, poussée d'ascite, encéphalopathie hépatique et autres troubles de conscience, suspicion d'infection bactérienne sévère, en particulier du liquide d'ascite (ILA) (20) (21).

#### **5) Règles de prescription de médicaments chez l'insuffisant hépatocellulaire.**

En règle générale, pour la majorité des médicaments, en cas de cirrhose non compliquée (grade C) les posologies recommandées sont les mêmes que pour les patients ne présentant pas de cirrhose.

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, du fait d'une diminution de leur métabolisme hépatique, et/ou d'une susceptibilité accrue, certains médicaments peuvent nécessiter un ajustement de leur posologie (20) (21) (66) (67) (68).

**Encadré 3. Liste non exhaustive des médicaments <sup>(a)</sup> pour lesquels il existe une diminution du métabolisme hépatique et/ou une susceptibilité accrue chez les patients atteints de cirrhose<sup>9</sup>.**

AINS	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Antidépresseurs tricycliques	Isoniazide
Antivitamines K	Lincomycine
Antirétroviraux <sup>(b)</sup>	Métronidazole
Barbituriques	Péfloxacine
Benzodiazépines <sup>(c)</sup>	Pyrazinamide
Carbamates	Rifampicine
Clindamycine	Sulfamides
Cyclines	Théophylline
Flécaïnide	

<sup>(a)</sup> Conformément au résumé des caractéristiques du produit ; <sup>(b)</sup> Chez les patients atteints de cirrhose virale B ou C : Cf. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2006 ; <sup>(c)</sup> L'utilisation de composés conjugués (oxazépam, lorazépam) est à privilégier. © 2005 AFEF

#### **Tableau 7: Médicaments dont le métabolisme hépatique est diminué en cas de cirrhose. (21)**

D'autres sont sujets à une contre indication, particulièrement lorsque le patient présente des signes d'hypertension portale. Cependant cette contre indication peut être

réévaluée, au cas par cas, par un ou plusieurs spécialistes, au regard de la balance bénéfique/risque pour le patient (20) (21) (66) (67) (68).

**Encadré 4. Liste non exhaustive des médicaments contre-indiqués <sup>(a)</sup> en cas de cirrhose sévère (Child-Pugh B et C)<sup>9</sup>.**

Neurosédatifs et psychotropes <sup>(b)</sup> Aminosides Anti-inflammatoires non stéroïdiens Antirétroviraux <sup>(c)</sup> Antivitamines K	Ergotamine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Tétracyclines et dérivés
--	---

<sup>(a)</sup> Conformément au résumé des caractéristiques du produit ; <sup>(b)</sup> Antiémétiques centraux compris ; <sup>(c)</sup> Chez les patients atteints de cirrhose virale B ou C : Cf. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.

**Tableau 8: Médicaments contre-indiqués en cas de cirrhose. (21)**

Il est possible de se baser sur les taux sanguins en ASAT et ALAT afin de déterminer la démarche à suivre quant à un traitement médicamenteux à métabolisme hépatique :

- Une augmentation à plus de trois fois la limite supérieure normale, mais inférieure à huit fois cette limite impose une réduction de la dose médicamenteuse.
- Une augmentation au-delà de huit fois la limite supérieure normale impose l'arrêt du traitement (20) (21) (66) (67) (68).

**Tableau 1 - Règles de l'utilisation des médicaments en cas d'insuffisance hépatique : importance des taux des transaminases**

Médicaments et insuffisance hépatique (IH)	Atteinte faible et modérée : ALAT-ASAT entre 3 et 8 fois la LSN	Atteinte sévère : ALAT-ASAT > 8 fois la LSN	Remarques
Macrolides	Réduire la posologie : oui	Contre-indiquer	Métabolisation et élimination hépatique
Pénicillines	Pas de problèmes particuliers	Pas de problèmes particuliers	Faible métabolisation hépatique
Métronidazole	Réduire la posologie	Contre-indiquer	Contre-indiquer, notamment si la fonction rénale est également altérée
AINS	Réduire la posologie	Contre-indiquer	Hypoalbuminémie Risque d'IR
Corticoïdes	Pas de problèmes particuliers	Pas de problèmes particuliers	Surveillance étroite en cas d'IH sévère
Tramadol	Réduire la posologie	Contre-indiquer	
Paracétamol	Réduire la posologie	Contre-indiquer	NAPQI métabolite hépatotoxique
Codéine	Réduire la posologie	Contre-indiquer	
Anesthésiques locaux	Pas de problèmes particuliers	Pas de problèmes particuliers	Injection ponctuelle

**Légende :**

LSN : limite supérieure normale ; IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; NAPQI : N-acétyl-P-benzoquinone-imine.

**Tableau 9: Règles d'utilisation des médicaments en cas d'insuffisance hépatique. (67)**

Ce tableau montre quelques exemples de médicaments dont les posologies sont à adapter suite aux mesures des taux d'ASAT et ALAT.

En cas de cirrhose compliquée, et aux vues des risques engendrés par la prescription médicamenteuse, celle-ci doit relever d'une prise en charge spécialisée, et l'automédication est fortement déconseillée (20) (21) (66) (67) (68).

#### **a) Médicament idéal.**

Il n'existe pas de médicament idéal administrable chez l'insuffisant hépatique, mais on recherche toutefois certaines propriétés :

- Une administration en prise unique.
- Une excrétion rénale prédominante sous forme inchangée.
- Un faible taux de fixation aux protéines plasmatiques.
- Peu ou pas de métabolisme hépatique (<30%).
- Une marge thérapeutique élevée.

Il faudra donc favoriser l'emploi de médicaments possédant le plus possible de ces critères (68).

#### **b) Diurétiques.**

On emploie fréquemment des diurétiques de l'anse (furosémide) et du tube contourné distal (spironolactone) dans le traitement des ascites et des œdèmes chez les cirrhotiques (19).

- **Spironolactone :**

La spironolactone inhibe la réabsorption tubulaire de sodium au niveau du tube contourné distal.

La dose efficace de ce médicament dépend des taux plasmatiques d'aldostérone, et il convient donc d'augmenter les doses chez des patients ayant des taux d'aldostérone élevés.

Son effet est retardé, et persiste au moins 24 heures après l'arrêt du traitement.

En cas d'insuffisance hépatique, la clairance de spironolactone est diminuée. De plus, celle-ci présente des propriétés inductrices des cytochromes P450 en cas de cirrhose décompensée.

Elle reste le diurétique de référence pour le traitement des ascites et d'œdèmes en l'absence d'insuffisance rénale à des posologies de 50 à 300 mg/j.

Cependant en cas d'insuffisance rénale elle aggravera celle-ci. Chez les patients ayant une créatininémie normale, il faut mettre en place une surveillance attentive au cours du traitement car une insuffisance rénale secondaire à une hypovolémie peut survenir (19).

- **Furosémide :**

Les diurétiques de l'anse ont généralement une efficacité moindre que celle de la spironolactone chez les cirrhotiques. Les causes de cette différence ne sont pas établies,

mais pointent vers une augmentation de la demi-vie du furosémide par diminution de sa clairance.

Le furosémide et la spironolactone peuvent être utilisés en association, ce qui permet d'augmenter l'effet natriurétique, et de réduire le risque d'hypokaliémie provoqué par le furosémide.

Les posologies recommandées sont de 150 mg/j pour la spironolactone et de 40 mg/j pour le furosémide, en augmentant progressivement les doses, jusqu'à 400 mg/j pour la spironolactone et 160 mg/j pour le furosémide en l'absence d'efficacité du traitement. Au-delà de ces doses, le traitement n'est pas poursuivi car on considère le patient résistant aux diurétiques.

Les principaux risques de ce genre de traitements sont une hyponatrémie (potentiellement responsable d'une encéphalopathie), une hypokaliémie, et une insuffisance rénale par hypovolémie.

Il convient donc de mettre en place une surveillance de l'ionogramme sanguin et de la créatininémie durant toute la durée du traitement (19).

### **c) Antihypertenseurs.**

- **Bêta-bloquants :**

Ces médicaments sont indiqués dans la prévention des risques de varices œsophagiennes (VO).

Cependant, on cherchera à employer préférentiellement les bêta-bloquants hydrosolubles (tels que l'aténolol, le nadolol ou le sotalol), qui sont majoritairement éliminés tels-quels dans les urines, plutôt que les liposolubles (propranolol, metoprolol, labetalol,...) dont le métabolisme est principalement hépatique (et dont l'administration nécessitera des adaptations posologiques) (70) (71) (72).

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC):**

Le traitement ne nécessite généralement pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il sera cependant contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (73).

- **Inhibiteurs calciques :**

Les inhibiteurs calciques subissent un fort effet de premier passage hépatique, et sont fortement métabolisés par le foie. Chez l'insuffisant hépatique et plus particulièrement le cirrhotique, il faudra donc exercer une surveillance particulière en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, et une insuffisance hépatique sévère constitue une contre-indication (74).

- **Inhibiteurs angiotensine 2 :**

En règle générale, les posologies doivent être diminuées chez les insuffisants hépatiques légers à modérés, et le médicament contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère principalement par manque de données (73).

L'irbésartan, ne nécessite pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépatique légère et modérée (75).

#### **d) Antibiotiques.**

Au cours des cirrhoses, du fait d'une diminution des défenses naturelles, la fréquence des infections bactériennes est augmentée, celles-ci pouvant être compliquées par la présence de sites inexistant chez des patients normaux (ascites).

Les plus fréquentes sont les infections urinaires, les infections du liquide d'ascite (ILA) et les infections bronchopulmonaires.

Les recommandations concernant le traitement antibiotique doivent tenir compte du site de l'infection, du lieu présumé de contagé de l'infection (communautaire ou hospitalier), de l'écologie microbienne du lieu de contagé, de la gravité de la cirrhose et de l'absence de néphrotoxicité du ou des médicaments (19) (67) (68).

- **Aminosides :**

Comme nous l'avons vu précédemment, les aminosides sont très néphrotoxiques. De plus, ils subissent une forte excrétion biliaire. De ce fait, leur utilisation n'est pas recommandée en cas de cirrhose ou d'IHA, y compris quand les concentrations résiduelles se situent dans la marge thérapeutique (19) (67) (68).

- **Céphalosporines :**

L'insuffisance hépatique n'a pas d'impact sur l'efficacité des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, sauf pour la ceftriaxone, la céfotaxime, et la cefoperazone, pour lesquelles il convient d'effectuer des mesures du résidu sanguin avant réadministration, du fait d'un risque de surdosage (19) (67) (68).

- **Pénicillines :**

Les pénicillines ont un métabolisme hépatique représentant environ 30% de la dose administrée, toutes classes confondues. On considère donc que leur demi-vie est allongée de 25% environ en cas d'insuffisance hépatique, et il sera nécessaire d'adapter leur posologie (19) (67) (68).

- **Quinolones :**

Les concentrations biliaires en quinolones sont 3 à 4 fois plus importantes que les concentrations sanguines, et 15 % de la dose administrée sont excrétés dans les selles. Ainsi, leur demi-vie augmentera en cas d'insuffisance hépatique.

Cependant, l'élimination des fluoroquinolones est essentiellement rénale. En l'absence d'insuffisance rénale, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster les doses de ciprofloxacine ou d'ofloxacine (19) (67) (68).

- **Carbapénèmes :**

Leur prescription ne demande pas d'ajustement en cas d'insuffisance hépatique (19) (67) (68).

- **Glycopeptides :**

Ces médicaments sont principalement métabolisés par le foie, et leur administration devra se faire à posologie réduite, et sous monitoring étroit des taux résiduels sanguins (19) (67) (68).

- **Macrolides :**

Ce sont d'importants inhibiteurs enzymatiques des CYP. Les précautions reposeront donc sur leur administration simultanée avec d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes (notamment les benzodiazépines pour le risque accru d'encéphalopathie hépatique).

- **Métronidazole :**

On observe une augmentation de la demi-vie et une réduction de la clairance de ce médicament en cas d'insuffisance hépatique. Cette augmentation ne nécessite cependant aucune réduction de posologie si la fonction rénale du sujet est normale (19) (67) (68).

Les  $\beta$ -Lactamines vont constituer la classe de référence par leur bonne diffusion dans les sites d'infection les plus fréquents et par leurs tolérances hépatique et rénale.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est recommandée en cas d'infection communautaire, sans modification de la posologie par rapport à un sujet dont le foie est sain.

Les alternatives à ce traitement sont la céfotaxime et les fluoroquinolones.

En milieu hospitalier, le recours à des céphalosporines actives sur des bactéries multirésistantes peut être indiqué (19) (67) (68).

**e) Antifongiques.**

- **Azols :**

Leur demi-vie est allongée en cas d'insuffisance hépatique. Dans ce cas, la dose de charge peut être conservée, mais la dose d'entretien doit être diminuée de 15% (67).

**f) Antiviraux.**

Le ganciclovir et l'aciclovir ne sont pas liés aux protéines plasmatiques, et peu métabolisés par le foie. Leur posologie ne nécessite donc pas de modification en cas d'insuffisance hépatique (67).

**g) Antidiabétiques oraux.**

En cas de cirrhose non compliquée, l'ensemble des médicaments antidiabétiques est autorisé.

Cependant, il faut noter que les biguanides augmentent le risque d'acidose lactique, et sont donc contre-indiqués dès lors que la cirrhose est compliquée.

Les sulfamides hypoglycémiantes, malgré leur métabolisme hépatique, peuvent être employés, mais avec précaution, en initiant le traitement à la dose thérapeutique la plus faible, avec une augmentation progressive par paliers. On va favoriser les sulfamides ayant une absorption rapide, et une demi-vie courte tels que le glipizide.

Il faut garder à l'esprit que les hypoglycémies induites par le traitement peuvent déclencher une encéphalopathie (19).

## **h) Antalgiques.**

- **Paracétamol :**

Chez les patients cirrhotiques, l'hépatotoxicité du paracétamol est majoritairement observée lors d'une prise concomitante d'alcool.

La posologie recommandée en cas de cirrhose compensée est d'une prise maximale de 3 g/jour en respectant des intervalles de 6 heures entre chaque prise.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire constituée, la prescription de paracétamol est cependant à proscrire (19) (67) (68) (69).

- **Morphine :**

Les propriétés pharmacocinétiques de la morphine ne sont pas modifiées en cas de cirrhose compensée.

En cas d'insuffisance hépatique cependant, ses effets sont prolongés par augmentation de sa demi-vie d'élimination. Il convient donc d'espacer les intervalles de 1,5 à 2 fois la fréquence usuelle.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, en cas de cirrhose décompensée et/ou IHA, il existe une susceptibilité accrue du SNC à ce type de molécules, pouvant déclencher une encéphalopathie hépatique (19) (67) (68) (69).

- **Codéine :**

5 à 10% de cette molécule vont être transformés par le foie en morphine, et elle n'a qu'un faible effet antalgique par elle-même. En cas d'insuffisance hépatique, on peut donc observer une diminution de son efficacité (19) (67) (68) (69).

- **Tramadol :**

La transformation du tramadol en O-desméthyl tramadol (qui est son principal métabolite actif, avec une activité antalgique 200 fois supérieure à celle de la codéine) ne se fait plus. Il n'y a cependant pas de données sur des modifications de l'effet antalgique de cette molécule, car le tramadol par lui-même possède une action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, qui contribue à l'effet analgésique. Une insuffisance hépatique requiert une diminution des doses et/ou une augmentation des intervalles entre chaque administration. Il est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (19) (67) (68) (69).

- **Fentanyl :**

Le fentanyl peut être employé chez le patient cirrhotique, sauf en cas d'insuffisance hépatique terminale (19) (67) (68) (69).

- **AINS :**

Outre la surveillance de la fonction rénale et du volume de diurèse chez les insuffisants hépatiques, il ne faut pas omettre le risque hémorragique induit par l'effet antiagrégant plaquettaire de ces médicaments, combiné à une déplétion en facteurs de la coagulation, et à la rétention plaquettaire observée par hypersplénisme, que l'on retrouve fréquemment dans ces pathologies.

Il est à noter que chez l'insuffisant hépatique, la prescription d'aspirine peut provoquer une hyperammoniémie et conduire à l'encéphalopathie hépatique.

Face à ces effets, l'emploi des AINS doit être évité (19) (67) (68) (69).

### **i) Traitements substitutifs aux opiacés.**

- **Méthadone :**

En cas d'insuffisance hépatique on observe une augmentation jusqu'au double de sa demi-vie, qui pourrait causer une accumulation de ce médicament dans le corps. Cela nécessite donc une surveillance particulière (69).

- **Buprénorphine :**

La buprénorphine est principalement éliminée par voie biliaire, cependant il existe trop peu de données sur l'emploi de ce médicament chez l'insuffisant hépatique.

Attention cependant aux usages détournés de ce médicament, car il présente une forte hépatotoxicité lorsqu'il est administré par voie IV (69).

### **j) Anti-inflammatoires.**

- **AINS :**

Les mêmes règles s'appliquent que lorsque ceux-ci sont employés en tant qu'antalgiques (19) (67) (68) (69).

- **Corticostéroïdes :**

Leur utilisation ne nécessite pas de précaution particulière en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Cependant en cas d'insuffisance hépatique sévère, il faudra les prescrire avec prudence (68).

### **k) Sédatifs et hypnotiques.**

Comme vu précédemment, l'emploi de médicaments sédatifs, hypnotiques, ou antiémétiques centraux peut être envisagé, mais uniquement en dernier recours, du fait d'une augmentation des risques de survenue d'encéphalite hépatique (19) (67) (68).

- **Benzodiazépines :**

Les benzodiazépines à faible coefficient d'extraction hépatique voient leur métabolisme fortement altéré par la cirrhose par allongement de leur demi-vie d'élimination. Il est donc nécessaire de diminuer leur rythme d'administration, et leur dose de 2 à 3 fois la normale.

Les mécanismes entraînant la potentialisation de l'encéphalopathie et l'augmentation de la réponse pharmacologique liée aux récepteurs cérébraux des benzodiazépines passent par l'intermédiaire d'une augmentation des concentrations en GABA, et par la présence d'un ligand  $\beta$  dans le liquide céphalo-rachidien qui augmente la sensibilité des récepteurs cérébraux au GABA.

Malgré cette majoration de leurs effets, et l'altération de leur métabolisme, les benzodiazépines disposent d'un large index thérapeutique.

Cela permet de ne pas les proscrire lorsqu'elles peuvent contribuer à la prise en charge d'un patient. Ainsi, en cas de cirrhose compensée et en l'absence de dérivations portosystémiques spontanées, on favorisera les molécules directement conjuguées comme l'oxazépam, et les molécules dont la demi-vie est brève.

Les molécules à demi-vie longue doivent être évitées.

Les patients et leur entourage doivent être prévenus des risques et des symptômes prédictifs d'encéphalopathie (19) (67) (68).

### **l) Antiagrégants plaquettaires.**

- **Clopidogrel :**

Ce médicament présente un métabolisme principalement hépatique. Les données concernant le traitement par ce médicament sont limitées chez l'insuffisant hépatique. On note cependant un risque de coagulopathie (76).

- **AINS :**

Les mêmes règles s'appliquent que pour les autres utilisations de ces médicaments (19) (67) (68) (69).

### **m) Anticoagulants oraux.**

- **Anti vitamine K :**

La posologie sera à adapter en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, et la surveillance doit être plus fréquente (INR rapprochés).

En cas d'insuffisance hépatique sévère, cette famille de médicaments est contre-indiquée (77).

- **Dabigatran :**

L'administration de ce médicament n'est pas recommandée chez l'insuffisant hépatique (78).

- **Rivaroxaban :**

Ce médicament présente un métabolisme hépatique partiel, responsable d'une accumulation en cas d'insuffisance hépatique.

Cela justifie une contre-indication de ce médicament chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement cliniquement significatif.

Cependant, chez les cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), non associée à une coagulopathie, ce médicament peut être employé avec prudence en cas de chirurgie orthopédique majeure, mais est contre-indiqué dans le traitement de la Fibrillation Auriculaire, et des Thromboses veineuses profondes (78).

- **Apixaban :**

Ce médicament est également contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque cliniquement significatif de saignement.

Il doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B), sans ajustement posologique.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Les données sont très limitées quant à l'utilisation de ces molécules chez l'insuffisant hépatique léger ou modéré, et la plus grande prudence est donc de rigueur (78).

## n) Contraception.

Les cas où la prescription d'une contraception au cours d'une cirrhose sont rares, d'une part par le fait que les patientes atteintes ne sont généralement plus en âge de procréer, et d'autre part, par le fait qu'une cirrhose décompensée se complique le plus souvent d'une aménorrhée.

Cependant en cas de cirrhose auto-immune, celle-ci est recommandée du fait de risques d'aggravation de la maladie en post partum (20) (21).

Dans les cas où une contraception est indiquée (cirrhose compensée), il faudra privilégier des méthodes de contraception locale, voire la mise en place d'un dispositif intra-utérin (DIU) à la progestérone qui, contrairement au DIU au cuivre, n'entraîne pas de ménorragies (effet indésirable problématique chez des femmes ayant souvent des troubles de la coagulation) (20) (21).

Après discussion avec un médecin spécialiste et en fonction de l'étiologie de la cirrhose, l'emploi de pilules progestatives mini dosées ainsi que d'un implant progestatif peut être envisagé, s'il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire sévère (20) (21).

## Annexe 4. Méthodes contraceptives en cas de cirrhose

	COC	Patch EVRA®	Anneau NUVARING®	Pilules micro-progestatives	Macro-progestatifs	Progestatif injectable DEPOPROVERA®	Implant progestatif IMPLANON®	DIU au cuivre	DIU au lévonorgestrel MIRENA®	Méthodes mécaniques
Cirrhose classe A* : compensée	-	-	-	+	+	+	+	++	+	++
Cirrhose classes B* ou C* : décompensée	--	--	--	--	--	--	--	+ / ++ / **	-	++

Source : d'après l'OMS (2002), l'Anaes (2004) et le présent argumentaire

**COC** : Contraceptifs oraux combinés

**DIU** : Dispositif intra utérin

**Méthodes mécaniques** : préservatifs masculins, préservatifs féminins, spermicides, diaphragme, cape cervicale.

« ++ » : situation où la méthode contraceptive peut être utilisée sans aucune restriction. Elle correspond généralement à la catégorie 1 de l'OMS ;

« + » : situation où les avantages de la méthode contraceptive sont généralement supérieurs aux inconvénients. D'une manière générale, la méthode est utilisable. Si la femme choisit cette méthode, le suivi médical doit être plus attentif qu'en règle normale. Elle correspond généralement à la catégorie 2 de l'OMS ;

« -> » : situation où les risques théoriques ou avérés l'emportent sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode. L'emploi de la méthode n'est en règle générale pas recommandé à moins que des méthodes plus indiquées ne soient pas disponibles ou acceptables. Un suivi rigoureux est alors nécessaire. Elle correspond généralement à la catégorie 3 de l'OMS ;

« -> » : situation où l'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable. Il est recommandé de ne pas utiliser la méthode (à proscrire). Elle correspond généralement à la catégorie 4 de l'OMS.

\* Classification de Child-Pugh, voir I Bilan initial, Encadré 1.

\*\* : à pondérer en fonction de la NFS et des plaquettes

### Tableau 10: Méthodes contraceptives en cas de cirrhose. (20)

## o) Antidiarrhéiques.

- **Lopéramide :**

Il agit en ralentissant le transit et a un effet anti-sécrétoire modéré.

Le lopéramide est principalement métabolisé par le foie, et ne doit donc pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique où son métabolisme peut être modifié et ses effets indésirables augmentés (notamment la constipation) (57).

#### **p) Décongestionnants.**

- **Pseudoéphédrine :**

Cette dernière est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée. Ce médicament sera donc à proscrire chez l'insuffisant hépatique de par le risque accru d'hypertension d'une part, et d'autre part, par accroissement de sa toxicité, du fait de son métabolisme par le foie en norpseudo-éphédrine (métabolite actif). Sa toxicité sera donc accrue en cas d'insuffisance hépatique (57).

#### **q) Antihistaminiques.**

- **Bilastine :**

La molécule est principalement éliminée telle quelle par voie rénale, et ne nécessite donc pas d'ajustement posologique (79).

- **Cétirizine :**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée (80).

- **Loratadine**

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale devra être diminuée en raison d'un risque de clairance réduite de la loratadine. Une dose initiale de 10 mg tous les deux jours est recommandée pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (81).

- **Ebastine :**

Contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (82).

#### **r) Les Antitussifs.**

- **Opiïdes :**

Pour la codéine et le dextrométorphane, la posologie initiale devra être diminuée de moitié, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins (57).

- **Anti-histaminiques :**

L'oxomémazine est à utiliser avec prudence chez le patient insuffisant hépatique car il existe un risque d'accumulation de l'anti-histaminique chez ce type de patient (57).

#### **s) Des fluidifiants bronchiques.**

La N-acétylcystéine et la carbocystéine subissent toutes deux un fort effet de premier passage hépatique, et leur toxicité, qui se traduit par une intolérance digestive, peut être fortement augmentée. Il convient donc de les employer avec précaution chez l'insuffisant hépatique (57).

## **6) Particularités pédiatriques.**

La prévalence des cirrhoses chez le nourrisson et l'enfant est faible, mais leurs causes peuvent être différentes de celles observées chez les patients adultes et peuvent bénéficier de traitements spécifiques.

Toutefois, il sera possible d'appliquer en pédiatrie les mêmes recommandations que pour les patients adultes.

Il existe cependant certaines particularités pédiatriques concernant :

- Une malnutrition protéino-énergétique, ayant un retentissement sur la croissance.
- Une augmentation des risques de carcinome hépatocellulaire.
- Des complications (surtout cardio-pulmonaires) de l'hypertension portale.
- Des complications spécifiques à certaines pathologies (par exemple, des cholangites bactériennes ou des nécroses ischémiques du foie en cas d'atrésie des voies biliaires).
- Le rythme des examens va dépendre de la cause de la cirrhose (l'atrésie des voies biliaires peut évoluer en quelques mois).
- Les indications de la transplantation hépatique.
- Les traitements disponibles sont insuffisamment validés (utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)), et devraient être prescrits dans le cadre de protocoles.
- Le score de Child-Pugh n'est pas applicable chez l'enfant.

Il faut également s'assurer que les vaccinations de l'enfant sont à jour, en suivant le calendrier vaccinal habituel, et surveiller la réponse immunitaire induite.

La prise en charge de ces patients devra se faire en service spécialisé d'hépatologie pédiatrique (20).

## **7) Vaccinations.**

Les vaccins recommandés sont les suivants :

- Virus de l'hépatite A (après vérification de l'absence d'immunité préalable).
- Virus de l'hépatite B (après vérification de la négativité de l'Ag Hbs, et des Ac anti-Hbc et anti-Hbs).
- Virus de la grippe.
- Pneumocoque.

Il faut noter toutefois que l'utilisation de vaccins vivants atténués représente un risque chez ces patients ayant une baisse de l'immunité.

Il convient donc de discuter au cas par cas de l'utilité et du rapport bénéfice/risque de ces vaccins (20) (21).

## **8) Hémophilie et maladie de Willebrand.**

La cirrhose est la première cause de mortalité chez les patients atteints par ces maladies, en raison des risques hémorragiques digestifs accrus. Cette situation nécessite une prise en charge hospitalière (20) (21).

## **9) Grossesse et allaitement.**

Même si celle-ci est rare chez les patientes cirrhotiques pour les mêmes raisons évoquées pour la contraception, elle peut survenir chez une jeune femme présentant une cirrhose compensée.

Il convient de prévenir la patiente de certains risques :

- Liés à la cirrhose : hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, aggravation de cholestases chroniques au cours de la grossesse, décompensation œdémato-ascitiques post césarienne.
- Liés à la cause de l'atteinte hépatique : aggravation fréquente d'une cirrhose auto-immune en post-partum, transmission de maladies virales ou héréditaires à l'enfant.
- Liés aux médicaments prescrits pour la maladie hépatique : ils peuvent avoir des effets tératogènes, certains devant être interrompus avant la conception (anticoagulants oraux, antiviraux), alors que d'autres doivent être impérativement poursuivis du fait d'un risque de décompensation de la maladie hépatique (azathioprine, corticoïdes, D-pénicillamine, acide ursodésoxycholique, bétabloquants).

En cas de grossesse, la prise en charge et la surveillance doivent être mixtes (hépatologue et gynécologue-obstétricien) dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grossesses pathologiques.

L'allaitement peut être discutable en fonction de l'étiologie de la cirrhose, et des médicaments pris par la mère (20) (21).

## **10) Adaptations du mode de vie du cirrhotique.**

Chez l'ensemble des patients cirrhotiques, on va chercher à arrêter les conduites addictives, car elles représentent toutes des facteurs de risques d'aggravation :

- Arrêt de la consommation d'alcool, quelle que soit l'étiologie de la cirrhose, avec possibilité si besoin d'accompagnement chez les patients dépendants.
- Arrêt du tabagisme. En fonction de la dépendance et de la présence ou non d'un état anxio-dépressif, une aide au sevrage peut être proposée :
  - Substituts nicotiques (patch, gommes, pastilles,...) en première intention.
  - En seconde intention, une aide médicamenteuse au sevrage tabagique (bupropion LP, varénicline) peut être proposée.
- Arrêt des médicaments et des drogues illicites, un recours à un traitement de substitution ou de sevrage pouvant être envisagé.

Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de coaddictions multiples ou présentant un terrain anxio-dépressif.

Ces conseils doivent être associés à des recommandations hygiéno-diététiques adaptées au patient :

- Hygiène bucco-dentaire et cutanée.
- Alimentation saine et équilibrée (2300 kCal/j pour une femme, et 2500 kCal/j pour un homme).
- En cas d'excès pondéral, une diminution du poids du patient doit être recherchée, associée à une normalisation du bilan lipidique et glycémique, particulièrement en cas de stéatose hépatique associée.
- Une activité physique régulière et adaptée est fortement encouragée (20) (21).

## **F) Tumeurs bénignes et médicaments.**

Les seules contre-indications médicamenteuses en cas d'adénome ou d'adénomatoses hépatiques sont les médicaments contenant des œstrogènes, des androgènes, et les stéroïdes anabolisants.

## **G) Autres conseils.**

### **1) Huiles essentielles hépatoprotectrices.**

On considère comme hépatoprotectrice toute huile essentielle contenant du 1,8 cinéole (ou eucalyptol), telles que les huiles de Ravintsara, de Romarin à verbénone et de Romarin à cinéole, de Citron, de Mandarine, de Curcuma, de Fenouil, d'Immortelle, ... Il est conseillé d'administrer ces huiles en cas d'utilisation d'huiles essentielles contenant des phénols (qui sont hépatotoxiques).

Il n'est cependant pas recommandé d'engager de prise en charge par ces huiles en cas d'insuffisance hépatique. Leur usage devra donc être cantonné aux patients sains.

### **2) Interactions médicamenteuses décelables au comptoir.**

Il est important pour le pharmacien de garder à l'esprit les interactions possibles entre différents médicaments par inhibition ou induction enzymatique. Les risques liés à ces interactions seront d'autant plus importants pour les patients présentant une insuffisance hépatique, qui seront plus sensibles aux effets des inhibiteurs enzymatiques, ce qui peut potentialiser la toxicité de certaines molécules (par exemple l'association de statines aux macrolides, qui peut potentialiser le risque de rhabdomyolyse).

Il faut également prendre en compte les interactions entre certaines molécules et la plupart des immunosuppresseurs chez les patients ayant subi une transplantation hépatique (83).

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clozapine</li> <li>• théophylline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• énoxacine</li> <li>• fluvoxamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alcool (en prise chronique)</li> <li>• tabac</li> <li>• millepertuis</li> </ul> anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamazépine</li> <li>• phénobarbital,</li> <li>• phénytoïne</li> </ul> anti-infectieux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• rifampicine</li> <li>• rifabutine</li> <li>• éfavirenz</li> <li>• névirapine</li> <li>• griséofulvine</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• répaglinide</li> <li>• rosiglitazone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemfibrozil</li> </ul>	
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• flécaïnide, propafénone</li> <li>• métoprolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluoxétine, paroxétine</li> <li>• quinidine</li> <li>• thioridazine</li> </ul>	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ergotamine</li> <li>• dihydroergotamine</li> <li>• amiodarone, disopyramide</li> <li>• midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>• cisapride</li> <li>• ifosfamide</li> <li>• ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li> <li>• alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>• pimozide</li> <li>• sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>• simvastatine, atorvastatine</li> <li>• inhibiteurs de la tyrosine-kinase</li> <li>• alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jus de pamplemousse</li> <li>• amiodarone</li> <li>• diltiazem, vérapamil</li> <li>• kétoconazole, itraconazole</li> <li>• voriconazole, posaconazole</li> <li>• fluconazole, miconazole</li> <li>• ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li> <li>• érythromycine, clarithromycine, josamycine</li> <li>• telithromycine</li> </ul>	

**Tableau 11: Tableau récapitulatif des substrats des principaux CYP, et de leurs principaux inhibiteurs et inducteurs. (83)**

## **Conclusion.**

Le foie est un organe complexe, particulièrement sensible aux nombreuses molécules auxquelles il peut être exposé. Ainsi, les médicaments peuvent reproduire en quasi-totalité l'ensemble des atteintes aiguës ou chroniques pouvant le toucher.

Le diagnostic est souvent difficile à poser, mais peut être facilité par des manifestations d'hypersensibilité l'orientant vers un mécanisme immunoallergique.

La détection des variabilités génétiques interindividuelles permet également de faciliter ce diagnostic, et dans un avenir proche, il n'est pas exclu que les patients soient cartographiés afin de pouvoir adapter au mieux leurs traitements, et éviter au maximum les hépatites médicamenteuses.

Le traitement de ces atteintes repose la plupart du temps sur l'éviction du médicament mis en cause, accompagnée ou non par un traitement hépatoprotecteur, ou pour le paracétamol, une administration précoce de son antidote.

Le seul traitement efficace au long cours, dans les cas les plus graves, reste la transplantation hépatique. Cela représente cependant une intervention lourde, souvent difficile à mettre en place de par l'écart considérable entre le nombre de demandeurs et celui des greffons disponibles.

Un moyen efficace de pallier à ce problème serait le développement du don intrafamilial.

Cependant, de nouvelles techniques d'épuration extracorporelle ou de suppléance hépatique sont activement recherchées, et montrent des résultats prometteurs quant à leur capacité d'assister le foie dans l'attente d'une greffe, ou afin d'éviter celle-ci entièrement.

D'un autre côté, l'administration de médicaments au cours d'une insuffisance hépatocellulaire, quelle que soit sa nature ou son étiologie, sera influencée par différents facteurs importants à prendre en compte, qu'ils soient d'ordre métabolique, physiologique, ou d'accroissement des risques de survenue d'effets indésirables. L'intérêt de connaître ces modifications est d'autant plus marqué qu'il est presque impossible de les prédire avec exactitude, réduisant ainsi les conduites à tenir en un ensemble de règles générales de précaution et de suivi du patient.

La place du pharmacien d'officine est donc plus que jamais essentielle dans l'éducation des patients présentant ce genre d'atteintes, et dans la détection de situations nécessitant une prise en charge en urgence.

## **Bibliographie.**

1. **Dr. Oriana Ciacio, Pr. Denis Castaing.** Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie. *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*. [En ligne] 24 Mars 2015. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.
2. **Société Canadienne du Cancer.** Anatomie et physiologie du foie. *cancer.ca*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/liver/anatomy-and-physiology/?region=qc#ixzz3Z51cV02a>.
3. **Association Maladies Foie Enfants.** Description du foie. *AMFE*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.amfe.fr/maladies/description-du-foie/>.
4. **Pr. Gérard ABADJIAN, Université St Joseph, Beyrouth, LIBAN.** *Epathologie*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] [http://www.epathologies.com/acad/h\\_cd/foipanc.pdf](http://www.epathologies.com/acad/h_cd/foipanc.pdf).
5. **Cours médecine info.** Partie 6: le Foie. *Cours Médecine.info*. [En ligne] 25 Avril 2010. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.cours-medecine.info/physiologie/foie.html>.
6. **Université Lyon Sud.** Les voies biliaires. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] [http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID\\_FICHIER=1320397713841](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397713841).
7. **Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.** *fmpmc*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/foie.html>.
8. **Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.** *Physiologie.envt*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] [http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys\\_digest\\_16.pdf](http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_16.pdf).
9. **Toutain, PL.** Le foie et la bile. [En ligne] 6 Octobre 2009. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://slideplayer.fr/slide/504010/>.
10. **Servier Médical Art.** *flickr.com*. [En ligne] 4 Octobre 2013. [Citation : 1 Novembre 2015.] <https://www.flickr.com/photos/serviermedicalart/10084035725/in/photostream/>.
11. **eatingacademy.** *eatingacademy.com*. [En ligne] 2012. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://eatingacademy.com/wp-content/uploads/2012/04/Cholesterol.gif>.
12. **Claire Mony, Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée.** Les Fonctions du Foie. *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*. [En ligne] 6 Octobre 2014. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html>.
13. **MAILLARD, Perrine.** Glycolyse et Néoglycogénèse. *perrine.maillard.free.fr*. [En ligne] 19 Mars 2010. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://perrine.maillard.free.fr/archives/iut/lexique/metabo/glycolyse/glyc.html>.

14. **Collège des enseignants d'hépatogastroentérologie.** Insuffisance hépatocellulaire. *SNFGE*. [En ligne] Septembre 1999. [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.snfge.org/content/insuffisance-hepato-cellulaire>.
15. **cnerea.** Insuffisance hépatocellulaire. *cnerea*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/digestif/insuffisance-hepatique-aigue.pdf>.
16. **Dr. Pascal Sève, Pr. Christiane Broussolle, Université Lyon Sud.** Sémiologie hépatique. *univ-lyon1.fr*. [En ligne] 5 Mai 2007. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID\\_FICHER=1320402911105](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402911105).
17. **Fondation Canadienne du foie.** Encéphalopathie Hépatique. *liver.ca*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] [www.liver.ca/fr/liver-disease/types/cirrhosis/hepatic-encephalopathy.aspx](http://www.liver.ca/fr/liver-disease/types/cirrhosis/hepatic-encephalopathy.aspx).
18. **ICHAÏ, Dr. Philippe.** L'Hépatite Fulminante. *Centre Hépatobiliaire Paul Brousse*. [En ligne] 5 Mars 2015. [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/hepatite-fulminante.html>.
19. **CARIOU, Alain.** Médicaments et foie. *Université Paris Descartes*. [En ligne] 2012. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://d4descartes2012.free.fr/Module%2011/files/2011-M11-Ins\\_hepatique.pdf](http://d4descartes2012.free.fr/Module%2011/files/2011-M11-Ins_hepatique.pdf).
20. **HAS.** Guide-Affection de longue durée: Cirrhose. *has-sante.fr*. [En ligne] Septembre 2008. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide\\_medecin\\_cirrhoses\\_final\\_web\\_novembre\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf).
21. —. Recommandations: Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. *has-sante.fr*. [En ligne] septembre 2007. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/surveillance\\_cirrhose\\_-\\_recommandations\\_2008\\_02\\_13\\_17\\_41\\_31\\_104.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_recommandations_2008_02_13_17_41_31_104.pdf).
22. **PHOUTTHASANG, Dr. Valérie.** Cirrhose et complications. *univ-montp1*. [En ligne] 2013. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/App-Digest/MIB\\_228\\_Cirrhoses.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/App-Digest/MIB_228_Cirrhoses.pdf).
23. **Laurence GEX, Cindy BERNARD, Laurent SPAHR.** Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Revue médicale Suisse*. 2010, 264.
24. **Institut National du Cancer.** Les tumeurs du foie. *Intitut National du Cancer*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Les-tumeurs-du-foie>.

25. **Médecine, Faculté.** Tumeurs du foie, primitives et secondaires. *medecine.ups-tlse.fr*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://www.medecine.ups-tlse.fr/enc/enc\\_image/cours5.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/enc/enc_image/cours5.pdf).
26. **Fondation Canadienne du Foie.** Stéatose hépatique. *Foie.ca*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.liver.ca/fr/liver-disease/types/fatty-liver.aspx>.
27. **LANNOY, Damien.** La iatrogénie médicamenteuse. *aphnep.org*. [En ligne] 2012. [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.aphnep.org/pdf/Journee/2012/8iatrogenie.pdf>.
28. **AQODAD, Pr.Nourdin.** Les hépatites médicamenteuses. *aqodad.ma*. [En ligne] 2013. [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.aqodad.ma/wp-content/uploads/2013/01/Les-h%C3%A9patites-m%C3%A9dicamenteuses-2013.pdf>.
29. **SOGNI, Philippe.** Hépatites médicamenteuses. *hepatoweb*. [En ligne] 13 Octobre 2007. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES10\\_2007\\_POL/SOGNI\\_2.PDF](http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES10_2007_POL/SOGNI_2.PDF).
30. **MALLAT, Ariane.** Hépatites médicamenteuses: diagnostic et prise en charge. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1999, Vol. 23.
31. **DANAN, Gaby.** Atteintes hépatiques aiguë médicamenteuses. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Mai, 2003, Vol. 27, SUP 5.
32. **LARREY, D.** Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses : généralités. *EMC Hépatologie*. Vol. 7, 15.
33. **HILLON, Patrick.** Médicaments, autoimmunité et foie. *afef.asso.fr*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1186.pdf>.
34. **DUPUIS, E.** Foie et toxiques: Aspects cliniques. *toxicologie-clinique.org*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.toxicologie-clinique.org/stc2009/conferences/dupuis.htm>.
35. **Medicine, United States National Library of.** Livertox database. *LiverTox*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://livertox.nih.gov/index.html>.
36. Isoniazide. *lab-cerba*. [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.lab-cerba.com/pdf/0318F.pdf>.
37. **J. PERRIOT, É. CHAMBONNET, A. ESCHALIER.** Les effets indésirables des antituberculeux: prise en charge. *Revue des maladies respiratoires*. 2011, Vol. 28, 4.
38. **Kwok C. Chang, Chi C. Leung, Wing W. Yew, Tat Y. Lau, and Cheuk M. Tam.** Hepatotoxicity of Pyrazinamide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008, Vol. 177, 12.

39. **BAB, Hanane MOUL EL.** *L'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens.* Rabat : s.n., 2009. 76.
40. **André-Jean REMY, Dominique LARREY.** Actualités sur la toxicité hépato-biliaire des médicaments. *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive.* 1996, Vol. 3, 5.
41. **Association Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie.** Foie et contraception orale. *fmcgastro.org.* [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/foie-et-contraception-orale-2/>.
42. **Olivier CHAZOUILLERES, Dominique WENDUM.** Maladies des voies biliaires intrahépatiques: diagnostic et principes du traitement. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2003, Vol. 27, 3.
43. **Dr MICHELS, CFB Caen, CHPC Cherbourg.** Hépatite toxique et médicamenteuse. *ANABIBLE.* [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://anabible.webethan.org/spip.php?page=print-article&id\\_article=696&lang=fr](http://anabible.webethan.org/spip.php?page=print-article&id_article=696&lang=fr).
44. **RAMOS, Dr. Jeanne.** Les Hépatites Chroniques. *med.univ-montp1.fr.* [En ligne] 2004. [Citation : 1 Octobre 2015.] [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/App-Digest/anapath-hepatites/cours/cours\\_impression/hepatites\\_chroniques.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/App-Digest/anapath-hepatites/cours/cours_impression/hepatites_chroniques.pdf).
45. **HADJ, Pr.Ag N. BEL.** Granulomatoses hépatiques. *stmi.org.* [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.stmi.org.tn/docs/granulbelhadj.htm>.
46. **ANTONINI, Dr. Teresa Maria.** La Stéatose. *Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse.* [En ligne] 6 Octobre 2014. [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie/steatose.html>.
47. **B. MEGARBANE, N. DEYE, F. BAUD.** Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation.* 2007, 16.
48. **Association Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie.** Hépto-toxicité de la phytothérapie. *fmcgastro.org.* [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.] <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/hepto-toxicite-de-la-phytotherapie/>.
49. **Dominique LARREY, Professeur des Universités, CHU Montpellier.** Plantes médicinales : intérêt thérapeutique et risque d'hépatotoxicité. *EMC Hépatologie.* Vol. 7, 15.
50. **LARREY, Dominique.** Polymorphisme Génétique du Métabolisme des Médicaments. *Médecine et Science.*
51. **Faculté de Pharmacie de Marseille.** Polymorphisme génétique et conséquences pharmacocinétiques. *uni-mrs.fr.* [En ligne] [Citation : 1 Octobre 2015.]

<http://pharmapk.pharmacie.univ-mrs.fr/Cours%20PK/Joseph/polymorphisme2010.pdf>.

52. **Claudine DELOMENIE, Denis M.GRANT, Rajagopal KRISHNAMOORTHY, Jean-Marie DUPRET.** les arylamines N-acétyltransférases: du polymorphisme génétique à la susceptibilité aux xénobiotiques. *Médecine et Sciences*. 1998, 14.

53. **Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse.** Les Types de Transplantations Hépatiques. *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*. [En ligne] 12 Septembre 2014. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.centre-hepato-biliaire.org/transplantation-greffe-foie/types-de-greffes.html>.

54. **Association Française des Internes et des Aassistants en Pathologie.** Le pathologiste et la transplantation hépatique. *afiap.fr*. [En ligne] [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.afiap.fr/uploads/File/DES%20PARIS/transplantation%202010/Pathologis teetTHO.pdf>.

55. **Ouest-Transplant.** Foie. *ouest-transplant.org*. [En ligne] 15 Juillet 2015. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.ouest-transplant.org/foie.html>.

56. **PAGEAUX, Georges Philippe.** Le suivi d'un malade transplanté hépatique à distance de la greffe. *afef.asso.fr*. [En ligne] [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1023.pdf>.

57. **GAIGNARD, Mélanie.** Rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance et les conseils associés aux traitements immunosuppresseurs chez le patient adulte transplanté hépatique. *Thèse de Docteur en Pharmacie*. Angers, France : s.n., 7 Avril 2014. p. 158.

58. **HAS.** Repérage précoce et intervention brève en alcoologie en premier recours. *has-sante.fr*. [En ligne] Mars 2014. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/reperage\\_precoce\\_et\\_intervention\\_breve\\_en\\_alcoologie\\_en\\_premier\\_recours\\_-\\_note\\_de\\_cadrage.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/reperage_precoce_et_intervention_breve_en_alcoologie_en_premier_recours_-_note_de_cadrage.pdf).

59. **PAUGAM-BURTZ, Catherine.** Atteinte hépatique aigüe: techniques d'épuration et de suppléance. *medicalistes.org*. [En ligne] 2011. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Atteinte\\_hepatique\\_aigue\\_Techniques\\_d\\_epuration\\_et\\_de\\_suppleance.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Atteinte_hepatique_aigue_Techniques_d_epuration_et_de_suppleance.pdf).

60. **GAMBRO-HOSPAL.** Informations Médicales sur le système MARS. *Hepatoweb*. [En ligne] 12 Novembre 2015. [Citation : 12 Novembre 2015.] <http://hepatoweb.com/SupporthepatiqueMARS.php>.

61. **E.CHABRUN.** Le Système MARS: principes et place dans la prise en charge de l'insuffisant hépatique. *hepatoweb*. [En ligne] Avril 2006. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://hepatoweb.com/DES/DES\\_GO/SEMINAIRE\\_042006/Systeme\\_MARS.pdf](http://hepatoweb.com/DES/DES_GO/SEMINAIRE_042006/Systeme_MARS.pdf).

62. **HOSPAL**. Le système MARS. *srlf.org*. [En ligne] [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110819-083035-601/src/htm\\_fullText/fr/20110616-JForm-IHA-L\\_Garrec.pdf](http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110819-083035-601/src/htm_fullText/fr/20110616-JForm-IHA-L_Garrec.pdf).
63. **X. WITTEBOLE, P.F. LATERRE**. Prise en charge des hépatites fulminantes d'origine toxique en réanimation. *Réanimation*. 2001.
64. **Dr Guillaume DER SAHAKIAN, Dr Michel NAHON**. N-acétylcystéine. *Urgences-online*. [En ligne] 26 Août 2009. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.urgences-serveur.fr/n-acetylcysteine,883.html>.
65. **SAVIUC, P**. Quelles indications de la NAC en 2009. *toxicologie-clinique.org*. [En ligne] 2009. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.toxicologie-clinique.org/stc2009/conferences/saviuc.htm>.
66. **LARREY, Dominique**. Médicaments et pathologies chroniques hépatiques. *afef.asso.fr*. [En ligne] [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1185.pdf>.
67. **S. BUYSE, C. PAUGAM-BURTZ, J. STOCCO, F. DURAND**. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation*. 2007, Vol. 16, 7-8.
68. **TIMOUR, Q**. Prescription des médicaments en cas d'insuffisance hépatique et rénale. *Médecine buccale*. Vol. 28, 10.
69. **BOSILKOVSKA, Marija**. Adaptation posologique lors d'atteinte hépatique. *hug-ge.ch*. [En ligne] 06 Juin 2013. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/analgesia\\_hepatic\\_impairment.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/analgesia_hepatic_impairment.pdf).
70. **Association Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie**. Béta-bloquants et cirrhose: quand les commencer et quand les arrêter. *fmcgastro.org*. [En ligne] [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/beta-bloquants-et-cirrhose-quand-les-commencer-et-quand-les-arreter/>.
71. **LEGALERY, Dr Pierre**. Les betabloquants. *Besançon-cardio.org*. [En ligne] Décembre 2001. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.besancon-cardio.org/cours/67-beta-bloquants.php>.
72. **Pr IMBS, Faculté de Médecine de Strasbourg**. Chapitre 16: Les béta-bloquants. *u-strasbg.fr*. [En ligne] Janvier 2003. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_16\\_Les\\_Betabloquants\\_septembre\\_2005.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_16_Les_Betabloquants_septembre_2005.pdf).
73. **Ministère de la Santé**. *medicaments.gouv.fr*. [En ligne] [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html>.

74. **Collège National de Pharmacologie Médicale.** Inhibiteurs Calciques (sauf comme antiarythmique). *PHARMACOMédicale.org*. [En ligne] 19 Mai 2015. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmique>.
75. **HAS.** Renouvellement AMM Irbésartan. *has-sante.fr*. [En ligne] 2 Novembre 2005. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032266.pdf>.
76. **ANSM.** RCP Clopidogrel 75mg. *medicaments.gouv.fr*. [En ligne] 1 Août 2014. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62280908&typedoc=R>.
77. **AFSSAPS.** Schéma commun Antivitamines K. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 03 Juillet 2008. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebc448.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebc448.pdf).
78. **Xavier DELAVENNE, Silvy LAPORTE, Patrick MISMETTI.** Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Revue médicale Suisse-Angiologie Hémostase*. 2014, 416.
79. **HAS.** Avis de la Commission de la Transparence. *has-sante.fr*. [En ligne] 1 Avril 2011. [Citation : 1 Novembre 2015.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/inorial\\_-\\_ct-10673.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/inorial_-_ct-10673.pdf).
80. **ANSM.** Résumé des caractéristiques du produit Cétirizine ALMUS 10mg. *agence-prd.ansm.sante.fr*. [En ligne] 1 Août 2011. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62005883&typedoc=R&ref=R0191740.htm>.
81. —. RCP Humex allergie loratadine 10mg. [En ligne] 12 Juin 2013. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68728738&typedoc=R&ref=R0224260.htm>.
82. —. Résumé Caractéristiques du produit Ebastine Biogaran 10mg. *agence-prd.ansm.sante.fr*. [En ligne] 1 Juillet 2014. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63368115&typedoc=R&ref=R0244105.htm>.
83. —. Interactions médicamenteuses et cytochromes. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 2015. [Citation : 1 Novembre 2015.] <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>.

**AUTEUR :** Corentin HAÏNE.

**TITRE :** IATROGENIE ET FONCTIONS HEPATIQUES.

**DIRECTEUR DE THESE :** Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON.

**SOUTENANCE :** Le 27 Novembre 2015 à TOULOUSE.

---

**RESUME :**

Le foie est l'un des organes majeurs du corps humain, mais son rôle d'épuration en fait une cible de choix d'atteintes toxiques. De nos jours, on dénombre plus de 1200 médicaments hépatotoxiques. Cela représente un véritable problème de santé publique, qui nécessite une vigilance à tous les niveaux des professionnels de santé. Les hépatites médicamenteuses représentent la première cause de mortalité liée aux médicaments. Les surdosages en paracétamol à eux seuls sont responsables de quatre fois plus d'hépatites aiguës graves que l'ensemble des virus hépatotropes. Cependant, ces atteintes sont mal documentées, du fait d'un diagnostic complexe, et d'une grande variabilité des lésions. De plus, un grand nombre de médicaments sont métabolisés par le foie, et nécessitent donc des précautions particulières lors de leur administration chez l'insuffisant hépatique. Il est donc important pour le pharmacien de connaître ces atteintes afin de mieux pouvoir les éviter.

---

**Titre et résumé en Anglais :**

IATROGENY AND LIVER FUNCTIONS.

**ABSTRACT:**

The liver is a major organ of the human body, but its role in purification marks it as an easy target for toxic damages. More than 1200 drugs have shown liver toxicity. This is a real public health problem that needs particular care from every level of health professionals. Drug induced hepatitis are the first cause of death linked to medication. Acetaminophen overdoses alone are responsible for four times more severe acute hepatitis than all of the hepatotropic viruses combined. However these mechanisms aren't well defined yet, due to the complexity of their diagnosis and to the variability of the damages they can cause. Moreover, a large number of drugs are metabolized by the liver, and need special care when given to patients with liver failure. It is important for a pharmacist to know these damages in order to avoid them.

---

**DISCIPLINE administrative:** PHARMACIE

---

**MOTS-CLES :** Iatrogénie, Foie, Fonctions Hépatiques, Médicament, Insuffisance Hépatocellulaire, Cirrhose, Transplantation Hépatique, Prise en Charge.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 Chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX