

Foie et médicaments

Quoi de neuf en HGE 2015

Dr Odile Gorla

Dr Charline Marre

- **Introduction**

- Les hépatites médicamenteuses et toxiques sont fréquentes, avec un spectre lésionnel très varié
- Elles sont la première cause d'hépatite aiguë grave en France
- Les hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques, à dose thérapeutique, ont une fréquence proche de celle des hépatites virales

- **Le paracétamol**

- **Le TOP 10** des (autres) médicaments hépatotoxiques

- **Conseils de prescription en cas de maladie chronique du foie**

- Sans cirrhose
- En cas de cirrhose

Le paracétamol

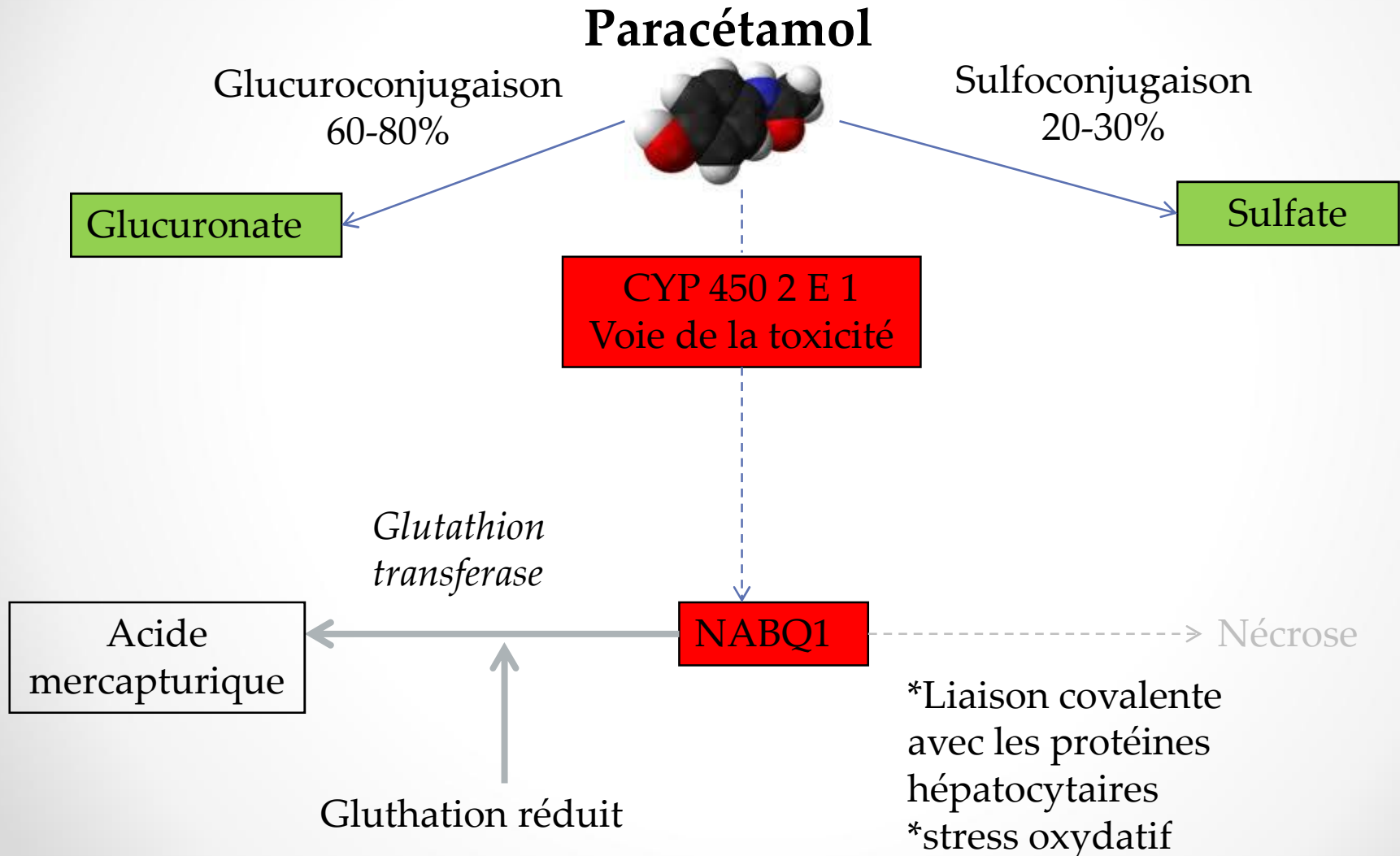
- Toxicité directe, dose-dépendante
- Est la cause de 25-40% des hépatites fulminantes en Europe et aux USA
- Facteurs de risque de toxicité connus, consommation d'alcool régulière et excessive, jeûne et dénutrition: notion de « **mésaventure thérapeutique** »



Médicaments et alcool ?
Évitez les cocktails à risque !

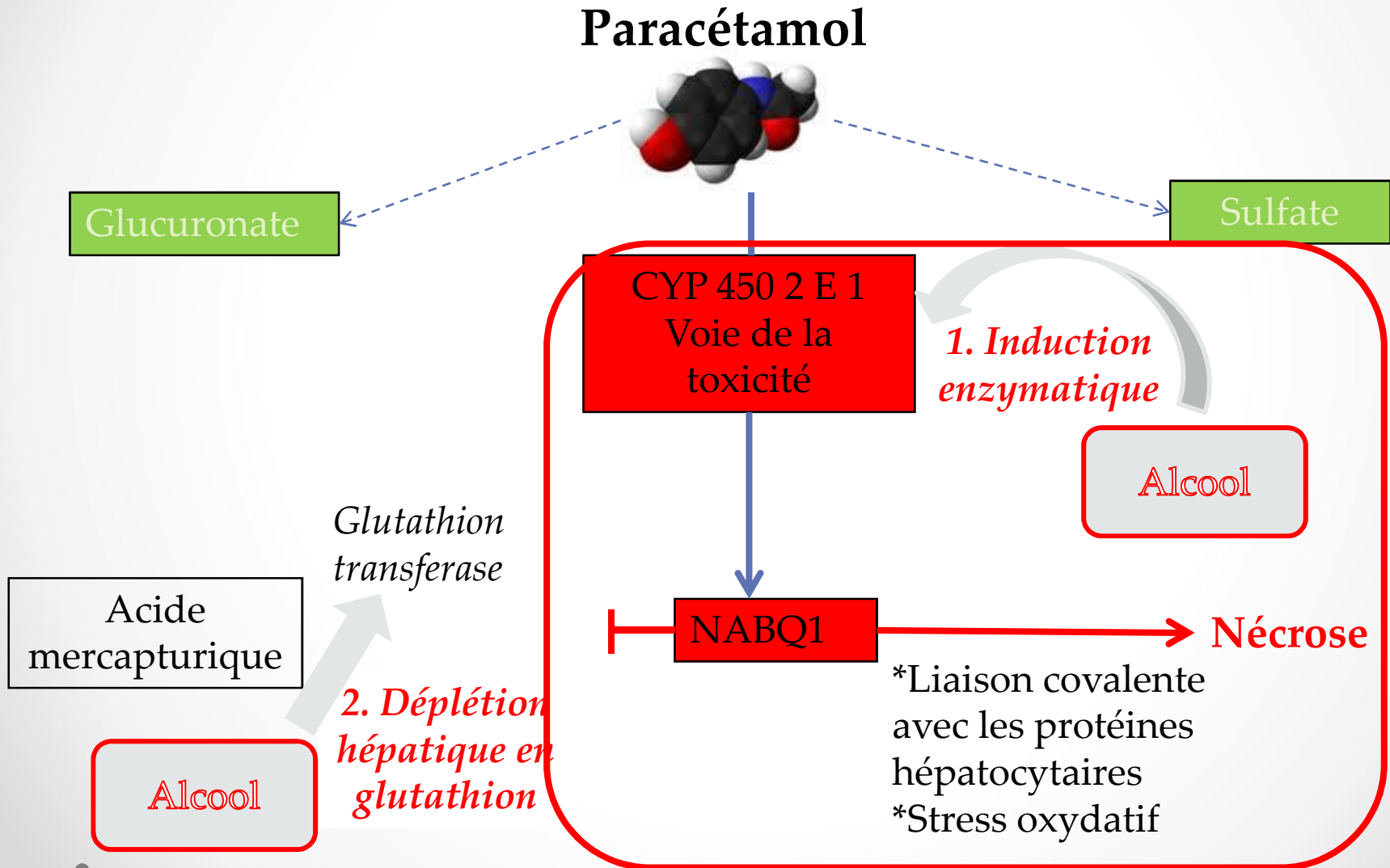
Dégradation du paracétamol

Doses thérapeutiques



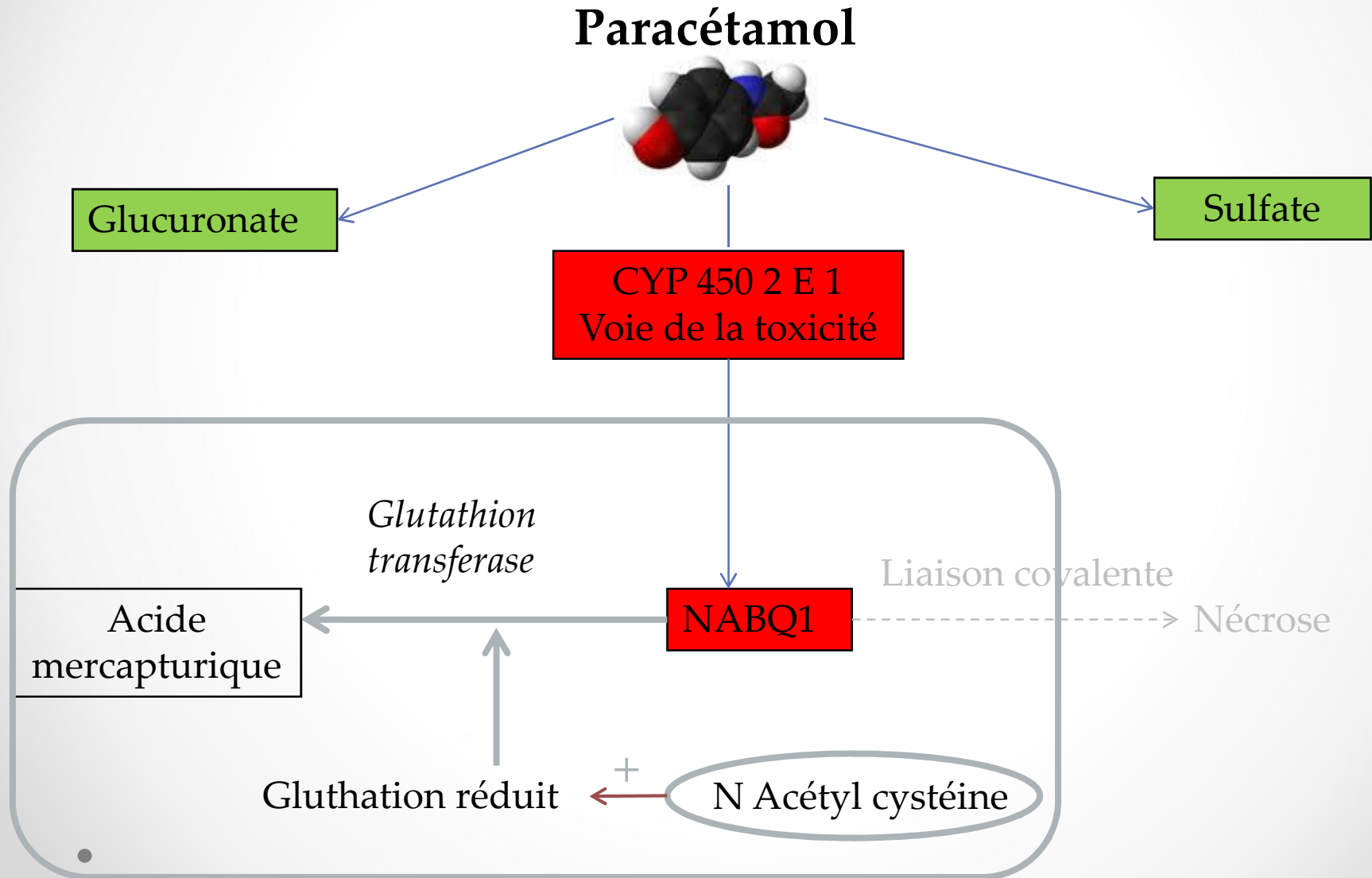
Dégradation du paracétamol

Influence délétère de l'alcool



Dégradation du paracétamol

Action de la N-Acétyl cystéine



Hépatite grave au paracétamol, caractéristiques des patients

	Surdosage n=222	Mésaventure n=69	p
Age	30	44,1	<0,001
Sexe ♂ / ♀ (%)	97/125 (43.7%)	26/43 (36,8%)	0,37
Tentative de suicide	72,5 %	2,9%	<0,001
Alcool g/j	0	80	<0,001
Consommation ≥ 30g/j	39,6%	97,1%	<0,001
Dose maximale de paracétamol (g/j)	16	4	<0,001
Durée de prise (jours)	1	4	<0,001
Dose cumulée en g sur 3 jours	18	9	<0,001
Paracétamolémie à l' admission (mg/l)	16	4	<0,001

Courtesy A Louvet CHU de Lille

2,9% des patients (n=2) avec mésaventure avaient eu un jeûne prolongé sans prise d'alcool

TOP 10 des médicaments impliqués dans les hépatites médicamenteuses, hors paracétamol

1. Anti-infectieux n=408
2. Phytothérapie et compléments alimentaires n=145
3. Agents à visée CV n=88
4. SNC n=82
5. Anticancéreux n=49
6. Antalgiques n=33
7. Immunomodulateurs n=27
8. Agents à visée endocrine n=20
9. Rhumatologique n=13
10. Gastrointestinale n=12

1. Amox-ac clav n=91
2. Isoniazide n=48
3. Nitrofurantoïne n=42
4. Bactrim n=31
5. Minocycline n=28
6. Cefazoline n=20
7. Azithromycine n=18
8. Ciprofloxacine n=16
9. Levofloxacine n=13
10. Diclofénac n=12

Etude prospective aux USA, près de 900 hépatites médicamenteuses
Chalasan et al, Gastroenterology 2015

Autres messages...

- Dans cette série, mortalité ou TH 10%
- Sévérité et mortalité accrue en cas de maladie chronique du foie sous jacente
- Latence prolongée possible ex nitrofurantoïne et minocycline
- Les malades > 65 ans ont plus volontiers des formes cholestatiques mais mortalité identique
- 1% atteinte cutanée sévère associée, entraînant une surmortalité

Quelques conseils thérapeutiques en cas de maladie du foie...

...

D'un point de vue pharmacocinétique et pratique,

3 catégories de maladies chroniques du foie

- Hépatopathies chroniques non cirrhotiques (hépatites chroniques virales, HAI, stéatose, stéato-hépatite)
 - Absence d'insuffisance hépatique
 - Peu de dérivations veineuses porto-systémiques
 - Liaison aux protéines peu altérée
- Cirrhose
 - Insuffisance hépatocellulaire
 - Dérivations veineuses porto-systémiques
 - Liaison aux protéines altérée
 - Susceptibilité pharmacodynamique accrue
- Cholestase chronique
 - Défaut d'excrétion biliaire
 - Malabsorption des médicaments liposolubles

Maladie alcoolique du foie (sans cirrhose évoluée)

Hépto-toxicité accrue

- du **paracétamol**,
- des **anti-tuberculeux** (pyrazinamide+++, isoniazide+++, +/- rifampicine)

EVITER si possible le PYRILENE en cas de MAF

INH à poso faible 3 mg/kg/j avec surveillance ALAT X
2/sem pdt 2 sem, ALAT/sem pdt 2 mois puis ALAT/mois.
Arrêt si ALAT > 3N. Réintro possible à + faible poso si
normalisation ALAT avec surveillance accrue

- du **méthotrexate**

Stéatose, stéato-hépatite métabolique

- Toxicité accrue du **méthotrexate**
- PAS de toxicité accrue des statines
- PAS de toxicité accrue des glitazones et même quelques effets favorables...en améliorant le diabète et l'insulinorésistance
- Metformine non hépatotoxique avec sans doute un effet favorable sur le pronostic

Hypolipémifiants et stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

Fibrates

- élévation fréquente des transaminases 1 à 20%
- Mais expression clinique rare 1/10 000, avec latence de 3 mois à 1 an fc, évolution le + souvent favorable à l'arrêt du traitement
- Quelques rares cas d'hépatite grave
- Effet lithogène

Statines

- élévation asymptomatique des transaminases, régressive malgré la poursuite du traitement, très fréquente
- Atteinte hépatique significative RARE estimée à 0,2/100 000 << AINS
- Quelques rares cas d'hépatite grave
- Les malades ayant une élévation modérée des transaminases dans le cadre d'un syndrome métabolique, sans signe de cirrhose décompensée, n'ont pas de risque accru d'hépatotoxicité lors de l'utilisation des statines

Chalasani, Gastroenterology 2004

Russo, Gastroenterology 2004

Argo, Hepatology 2008

La cirrhose évoluée, Child Pugh B ou C

Sont contre-indiqués:

- Tous les neuro-sédatifs et psychotropes, y compris les anti-émétiques centraux
- Aminosides
- AINS
- Aspirine
- IEC
- Sulfamides hypoglycémiants et Biguanides
- Tétracyclines et dérivés

Les **produits de contraste iodés** doivent être utilisés avec prudence, risque accru de toxicité rénale. La prescription de **diurétiques** doit être assortie d'une surveillance ionique rénale sous peine de favoriser l'encéphalopathie hépatique

Antalgiques en cas de maladie chronique du foie?

- Eviter les AINS autant que possible même en l'absence de cirrhose. Idem chez les transplantés hépatiques
- Paracétamol faible posologie < 3g/24H possible en l'absence de cirrhose décompensée sauf chez les buveurs excessifs
- Tramadol à posologie réduite possible
- Morphine à posologie réduite possible même chez le cirrhotique sévère

Contraceptifs oestroprogestatifs

- Minidosés possibles en cas de maladie chronique du foie (sauf si maladie cholestatique chronique) et en cas d'hyperplasie nodulaire focale
- Contre-indiqués en cas d'adénome ou de maladie vasculaire du foie (Budd Chiari, thrombose porte) → microprogestatif pur

Take home messages

1. Le paracétamol demeure le premier médicament hépatotoxique (foie sain/maladie chronique du foie)
2. Pas de paracétamol en cas d'hépatite aiguë
3. Posologie <3 g/j répartis sur 24H en cas de maladie chronique du foie non alcoolique
4. Vigilance +++ chez le buveur excessif et le malade dénutri
5. Pas de paracétamol chez le cirrhotique alcoolique
6. Les anti-infectieux occupent actuellement le TOP 10 des médicaments hépatotoxiques juste devant les AINS, les anti-épileptiques, les plantes médicinales et les compléments alimentaires...
7. Pas de contre-indication hépatique à l'utilisation des statines, lorsqu'elles sont indiquées, chez les patients ayant une stéatopathie métabolique, une hépatite chronique virale ou une cirrhose compensée
8. Un traitement de l'infection par le VHB peut être requis avant l'introduction d'un traitement immunomodulateur même chez le « porteur inactif »
9. AINS, BDZ et autres psychotropes, aminosides et IEC sont contre-indiqués en cas de cirrhose décompensée
10. Une base de données: LiverTox.nih.gov

Mécanismes de l'hépatotoxicité

- Hépatite **toxique** (surdosage): liée à une agression directe par la molécule ou ses métabolites
Ex: paracétamol
- Hépatite **idiosyncrasique** (non toxique):
 - **Métabolique**: surtout cytolytique, non liée à l'immunité
Ex: isoniazide
 - **Immunoallergique**: liée à des néoantigènes, manifestations d'hypersensibilité (fièvre, PNE, éruption cutanée). Récidivent vite en cas de réintroduction du médicament.
Ex: sulfaméthoxazole
 - **Auto-immune**: est une hépatite immuno-allergique avec formation d'auto-anticorps
Ex: nitrofurantoïne