

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 25 septembre 2015
Par Diana Brasselet**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Hépatites médicamenteuses hors paracétamol: analyse des dossiers pris en charge par le service d'hépatogastro-entérologie à partir des données du département d'information médicale

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal Odou
Pharmacien PU-PH, CHRU Lille

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre Louvet
Médecin PU-PH, CHRU Lille

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon
Pharmacien PU-PH, CHU Amiens

Madame le Docteur Marine Auffret
Pharmacien PH, CHRU Lille

Co-directeur de thèse :

Madame le Docteur Sophie Gautier
Pharmacien MCU-PH, CHRU Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|--------------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| Mme | CAPRON | Monique | Immunologie |
| M. | DECAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| M. | DUBREUIL | Luc | Bactériologie |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | DUTHILLEUL | Patrick | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | Chimie Organique (ICPAL) |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Chimie Thérapeutique 2 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie Générale |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie Générale |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GESQUIERE | Jean-Claude | Chimie Organique |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| Mme | GRAS | Hélène | Chimie Thérapeutique 3 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie thérapeutique 2 |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY – MAILLOLS | Anne Catherine | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHÉRAERT | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |
| M | TARTAR | André | Chimie Organique |
| M. | VACCHER | Claude | Chimie Analytique |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique |
| M. | MILLET | Régis | Chimie Thérapeutique (ICPAL) |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|--------------|------------------------|
| Mme | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique 2 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie (90%) |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |

| | | | |
|-----|-------------------|------------------|---------------------------------|
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire (80%) |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie (80%) |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie Organique (80%) |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie (80%) |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| M. | FARCE | Amaury | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mme | FLIPO | Marion | Chimie Organique |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| Mme | HOUSSIN-THUILLIER | Pascale | Hématologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique 1 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NEUT | Christel | Bactériologie |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |

| | | | |
|-----|----------|------------|---------------------------------|
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |
| M. | FURMAN | Christophe | Pharmacobiochimie (ICPAL) |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Chimie Organique (ICPAL) |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et déontologie pharmaceutique |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|--------|-------------------------------------|
| M. | DHANANI | Alban | Droit et déontologie pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|-----------|--|
| Mme | BERTOUX | Elisabeth | Pharmacie Clinique - Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| M. | FIEVET | Pierre | Information Médicale |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | WATRELOS | Michel | Droit et déontologie pharmaceutique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|-----------|---------------------|
| Mme | DROUET | Maryline | Pharmacie Galénique |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A monsieur le professeur Pascal Odou,

Président du jury

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Chef de service de la Pharmacie

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et de présider cette thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A monsieur le professeur Alexandre Louvet,

Directeur de thèse

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Chef de clinique du service des maladies de l'appareil digestif

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Vous m'avez fait l'honneur de me confier et de diriger ce travail. Je vous remercie de votre aide et de vos conseils.

Veillez croire en l'expression de mes sentiments respectueux.

A monsieur le professeur Jean-Marc Chillon,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

A madame le docteur Marine Auffret,

Praticien hospitalier

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Je te remercie de ton amitié, de ton soutien, de tes conseils et de ta pédagogie à la fois lors de la réalisation de cette thèse mais également lors de cette année de stage au CRPV. J'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés, j'espère que nous resterons en contact.

A madame le docteur Sophie Gautier,

Praticien hospitalier - Maître de conférence universitaire

Co-directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Les mots ne sont souvent pas assez forts pour exprimer la gratitude, le respect et l'amitié. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant et pour le temps que tu y as accordé. J'ai beaucoup appris à tes côtés durant cette année de stage au CRPV. Je te souhaite le meilleur pour toi et pour ton service.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance : Johana, Joëlle, Louise, et Jackie.

A mes amis

A ma famille

A mon cher époux

SOMMAIRE

| | | |
|---------|--|----|
| I | Introduction..... | 7 |
| I.1 | Le foie..... | 7 |
| I.1.1 | La situation anatomique du foie | 7 |
| I.1.2 | L'histologie du foie | 7 |
| I.1.3 | La fonction hépatique..... | 8 |
| I.2 | L'hépatite médicamenteuse..... | 10 |
| I.2.1 | Généralités | 10 |
| I.2.2 | Diagnostic de l'hépatite médicamenteuse..... | 11 |
| I.2.3 | Mécanismes hépatotoxiques des médicaments | 12 |
| I.3 | Objectifs de cette étude..... | 13 |
| II | Méthode | 14 |
| II.1 | Sélection des cas de l'étude..... | 14 |
| II.2 | Critères d'exclusion des patients..... | 14 |
| II.3 | Données recueillies | 15 |
| II.4 | Interprétation des données..... | 16 |
| II.5 | Données recherchées | 17 |
| II.6 | Analyse des données | 17 |
| III | Résultats | 18 |
| III.1 | Sélection des cas de l'étude..... | 18 |
| III.2 | Caractéristiques des patients inclus | 19 |
| III.2.1 | Répartition des patients par tranches d'âges..... | 19 |
| III.2.2 | Répartition des patients selon l'âge et le sexe | 19 |
| III.2.3 | Les comorbidités..... | 20 |
| III.3 | Description de l'hépatite médicamenteuse..... | 22 |
| III.3.1 | Sévérité de l'hépatite médicamenteuse | 22 |
| III.3.2 | Hépatite médicamenteuse aiguë ou chronique..... | 23 |
| III.3.3 | Hépatite médicamenteuse fulminante ou non fulminante | 23 |
| III.3.4 | Prédominance de l'hépatite médicamenteuse | 24 |
| III.3.5 | Cholestase ictérique ou anictérique | 24 |
| III.3.6 | Taux de facteur V..... | 25 |
| III.3.7 | Exploration de l'hépatite médicamenteuse | 25 |

| | | |
|---------|--|----|
| III.4 | Les médicaments suspectés | 26 |
| III.4.1 | Les classes médicamenteuses suspectées | 26 |
| III.5 | Evolution de l'hépatite médicamenteuse | 32 |
| III.5.1 | Evolution de la cytolysé hépatique une semaine après l'arrêt des médicaments suspectés | 32 |
| III.5.2 | Evolution de la cholestase une semaine après l'arrêt des médicaments suspectés | 33 |
| III.5.3 | Délai de normalisation du bilan hépatique après l'arrêt des médicaments suspectés | 34 |
| III.5.4 | Survie suite à l'hépatite médicamenteuse..... | 35 |
| III.6 | Comparaison avec les données bibliographiques disponibles | 35 |
| III.6.1 | Fréquence des atteintes hépatiques décrites dans les monographies françaises des médicaments suspectés | 35 |
| III.6.2 | Mécanisme hépatotoxique décrit dans la littérature | 36 |
| III.6.3 | Délais de survenue: comparaison avec les données de la littérature ... | 36 |
| III.7 | Déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance | 38 |
| IV | Discussion..... | 39 |
| V | Conclusion..... | 52 |

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Schéma du lobule hépatique d'après la Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie..... | 7 |
| Figure 2 : Flow chart..... | 18 |
| Figure 3 : Répartition des patients par tranches d'âges..... | 19 |
| Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe | 19 |
| Figure 5 : Indice de masse corporelle des patients | 20 |
| Figure 6 : Sérologies virales des patients | 20 |
| Figure 7 : Recherche des auto-anticorps..... | 21 |
| Figure 8 : Consommation d'alcool au moment de l'hépatite médicamenteuse | 21 |
| Figure 9 : Consommation d'alcool dans la vie quotidienne..... | 22 |
| Figure 10 : Sévérité de l'atteinte hépatique (TP < à 50%) | 22 |
| Figure 11 : Hépatite médicamenteuse aiguë ou chronique | 23 |
| Figure 12 : Hépatite médicamenteuse fulminante ou non fulminante | 23 |
| Figure 13 : Prédominance de l'hépatite médicamenteuse : cytolytique, cholestatique ou mixte au moment de l'entrée du patient dans le service d'hépatogastro-entérologie..... | 24 |
| Figure 14 : Cholestase ictérique ou anictérique..... | 24 |
| Figure 15 : Taux de facteur V | 25 |
| Figure 16 : Exploration de l'hépatite médicamenteuse à l'échographie abdominale | 25 |
| Figure 17 : Analyse anatomo-pathologique de la ponction de biopsie hépatique | 26 |
| Figure 18 : Les classes médicamenteuses à l'origine d'hépatite | 26 |
| Figure 19 : Les classes médicamenteuses à l'origine d'hépatites médicamenteuses sévères..... | 30 |
| Figure 20 : Sévérité de l'hépatite médicamenteuse en fonction du nombre de médicaments suspectés | 30 |
| Figure 21 : Délais de survenue selon les classes médicamenteuses..... | 31 |
| Figure 22 : Médicaments éliminés par voie rénale chez les patients insuffisants rénaux | 32 |
| Figure 23 : Evolution de la cytolyse hépatique | 32 |
| Figure 24 : Evolution de la cytolyse hépatique selon les classes médicamenteuses | 33 |
| Figure 25 : Evolution de la cholestase | 33 |
| Figure 26 : Evolution de la cholestase selon les classes médicamenteuses | 34 |
| Figure 27 : Survie suite à l'hépatite médicamenteuse | 35 |
| Figure 28 : Fréquence des atteintes hépatiques décrite dans la monographie des médicaments suspectés | 35 |
| Figure 29 : Mécanisme hépatotoxique décrit dans la littérature avec les médicaments suspectés | 36 |

Liste des Tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Circonstances de survenue clinico-biologiques des hépatites induites par les antalgiques..... | 27 |
| Tableau 2 : Circonstances de survenue clinico-biologiques des hépatites induites par les antibiotiques..... | 28 |
| Tableau 3 : Circonstances de survenue clinico-biologiques pour les autres classes médicamenteuse | 29 |
| Tableau 4 : Hépatite médicamenteuse fulminante..... | 31 |
| Tableau 5 : Délai de normalisation du bilan hépatique après l'arrêt des médicaments suspectés | 34 |
| Tableau 6 : Délais de survenue de l'hépatite médicamenteuse : comparaison avec les données de la littérature..... | 37 |
| Tableau 7 : Délais de survenue pour les médicaments dont l'écart avec les données de la littérature sont supérieures à quelques semaines..... | 37 |

Liste des Abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens
ALAT : Alanine aminotransférase
ANCA : Anti-cytoplasme des polynucléaires
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT : Aspartate aminotransférase
ATP : Adénosine triphosphate
BC : Bilirubine conjuguée
BT : Bilirubine totale
CDU- HGE : Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie
CMV : Cytomégalovirus
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CYT : Cytochrome
DCI : Dénomination Commune Internationale
DIM : Département d'Information Médicale
DRESS : « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »
EBV : Virus Epstein-Barr
EGCG : Epigallocatechine gallate
GGT : Gamma glutamyl transférase
HSV : Herpes simplex virus
HTA : Hypertension artérielle
IMC : Indice de masse corporelle
IR : insuffisance rénale
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LKM1 : « Liver-Kidney-Microsome »
MDMA : 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine
MDRD : « Modification of Diet in Renal Disease »
NASH : « Non alcoholic steatohepatitis »
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : « Over The Counter »
PAL : phosphatase alcaline
PBH : Ponction de biopsie hépatique
RGO : Reflux gastro-œsophagien
SLA : «soluble liver antigen »
TA : Tentative d'autolyse
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VHD : Virus de l'hépatite D
VHE : Virus de l'hépatite E
VZV : Virus de la varicelle et du zona

Depuis 1999, dix médicaments ont été retirés du marché à cause de leur hépatotoxicité en France: le Cledial[®] (medifoxamine), un antidépresseur retiré en 1999, l'Atrium[®] (phénobarbital et carbamates) utilisé dans le sevrage alcoolique retiré en 2001, le troglitazone, un antidiabétique oral retiré en 2002, l'Exolise[®] (Epigallocatechine gallate), un produit de phytothérapie à propriété amaigrissante retiré en 2003, le Desuric[®] (benzbromarone), un antigoutteux retiré en 2003, le ximélagatran, un anticoagulant retiré en 2006, le Thelin[®] (sitaxentan) utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire retiré en 2010, le Fonzylane[®] (buflomédil), un vasodilatateur périphérique retiré en 2011, le Nizoral[®] (kétoconazole) un antifongique utilisé par voie orale retiré en 2011 et le nimésulide, un AINS retiré en 2013. Bien que l'hépatotoxicité soit une des principales causes de retrait du marché des médicaments (1), sa gravité et sa fréquence est difficile à détecter lors des essais cliniques (en dehors des médicaments dont l'hépatotoxicité est majeure). C'est lors de la phase IV, après la mise sur le marché des médicaments et lorsqu'un plus grand nombre de patients est exposé, que les effets hépatotoxiques sont mis en évidence. L'incidence réelle des hépatites médicamenteuses est difficile à déterminer. En prenant en compte uniquement les déclarations de pharmacovigilance, elle est comprise entre 1/10 000 et 1/100 000. Mais ces valeurs sont sous-estimées du fait de la sous-notification et de la non-détection de cet événement indésirable. Dans ce sens, une étude française montre que l'incidence serait plutôt de l'ordre de 14/100 000 lorsque les médecins sont sensibilisés à la détection et à la déclaration des atteintes hépatiques (2). Nous allons présenter ici une étude rétrospective réalisée dans le service d'hépto-gastro-entérologie du CHRU de Lille sur une période de 12 ans dont l'objectif est de déterminer quels sont les médicaments, en dehors du paracétamol, qui sont à l'origine des hépatites médicamenteuses prises en charge dans ce service et d'identifier les facteurs de risque associés.

I Introduction

I.1 Le foie

I.1.1 La situation anatomique du foie

Le foie est un organe plein situé dans la cavité abdominale, au niveau de l'hypochondre droit. Le débit sanguin hépatique est particulièrement important, de l'ordre de 1,5 litre par minute. Une des particularités du foie est qu'il reçoit deux systèmes vasculaires afférents : un système veineux provenant de la veine porte qui draine le sang de la cavité abdominale et un système artériel provenant de l'artère hépatique issue de la branche du tronc coeliaque. Le sang de ces deux systèmes vasculaires se mélange au niveau des systèmes portes puis circule dans les sinusoides hépatiques qui cheminent entre les travées d'hépatocytes pour se réunir dans une veine centrolobulaire. Cette veine conduit aux veines sus-hépatiques, voies efférentes du foie (Figure 1) (3).

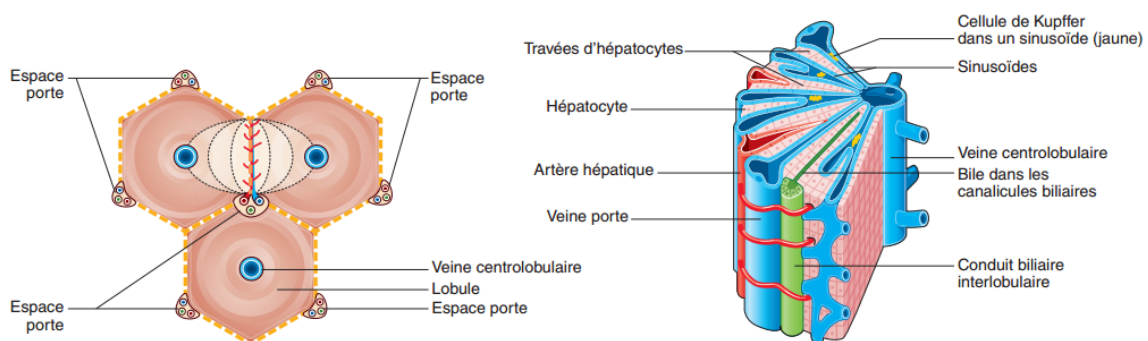


Figure 1 : Schéma du lobule hépatique d'après la Collégiale des Universitaires en Hépto-Gastro-Entérologie (CDU-HGE) (3)

I.1.2 L'histologie du foie

L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique, représenté ici schématiquement de manière hexagonale (Figure 1). Les lobules sont centrés autour d'une veine centrolobulaire. Entre les espaces portes et la veine centrolobulaire, les travées d'hépatocytes sont séparées par des sinusoides. Le parenchyme hépatique est constitué à 60% d'hépatocytes, des cellules épithéliales et à 40% de cellules de Kupffer, des cellules du système réticuloendothélial. Une autre particularité du foie est qu'il possède une grande capacité de régénération : chaque hépatocyte peut se diviser 1 à 2 fois permettant ainsi la récupération de la masse hépatique. Les hépatocytes sont très riches en organites intracellulaires, ce qui témoigne d'une

grande activité métabolique. Ils possèdent des enzymes spécifiques permettant la transformation chimique des substances absorbées au niveau digestif. Ces modifications effectuées par le foie sont vitales pour l'organisme et ont pour objectifs principaux : le stockage et la libération des glucides et des lipides issus de la digestion, la synthèse de la plupart des protéines du sang, la dégradation des substances toxiques (dont les médicaments) et la production de la bile (4).

I.1.3 La fonction hépatique

I.1.3.1 Métabolisme des glucides et des lipides

Les glucides sont transformés en glycogène et sont stockés au sein des hépatocytes. En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme le glycogène en glucose et le libère dans la circulation sanguine.

Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques.

I.1.3.2 Synthèse des protéines

A partir des protéines et des acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines sanguines notamment l'albumine et les facteurs de la coagulation. Cette capacité de synthèse protéique peut être objectivée par des bilans biologiques notamment par la mesure du taux de prothrombine et du taux de facteur V.

I.1.3.3 Détoxification

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits liposolubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydro-solubles sont reversés dans le sang puis sont éliminés par voie urinaire.

Parmi ces substances toxiques (physiologiques ou non), on retrouve :

- L'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon lors de la décomposition du contenu digestif et qui arrive au foie par la veine porte. Elle est dégradée par les cellules hépatiques en urée, puis éliminée dans les urines. Elle possède une forte toxicité neurologique. En cas d'atteinte hépatique grave (hépatite fulminante), l'hyperammoniémie entraîne une encéphalopathie hépatique.

- La bilirubine libre provient de la dégradation de l'hémoglobine et est toxique. Elle parvient au foie par voie sanguine et y est transformée en bilirubine conjuguée, non toxique. Celle-ci est ensuite déversée dans la bile et est à l'origine de la couleur jaunâtre de la bile et, lors de son évacuation par l'intestin, de la couleur jaune/marron des selles. En cas d'obstacles sur les voies biliaires, la bile reflue et du fait de sa coloration jaune, colore la conjonctive et la peau, c'est ce que l'on appelle l'ictère.
- L'alcool (éthanol) ingéré est transformé en acétaldéhyde puis en acétate par les cellules hépatiques. Ces substances sont reversées dans le sang et éliminées par voie rénale. L'éthanol et l'acétaldéhyde ont un effet toxique sur les cellules hépatiques et peuvent entraîner la formation d'une cirrhose.
- Les médicaments absorbés au niveau intestinal vont être transformés au sein des hépatocytes avant de parvenir à la circulation générale. C'est ce que l'on appelle l'effet de premier passage hépatique, d'importance très variée (de 10 % à plus de 90 % d'un médicament à l'autre). La biotransformation a lieu dans les hépatocytes selon deux phases : la phase I de transformation chimique impliquant essentiellement des réactions d'oxydation réalisées par le cytochrome P450 (CYP450) puis des réactions de phase II qui correspondent aux réactions de conjugaison (glucurono, sulfo-conjugaison ou acétylation). Certains médicaments ne sont pas du tout métabolisés au niveau hépatique, alors que d'autres sont métabolisés soit grâce à une unique réaction de phase I ou de phase II soit par la succession des deux phases. Il existe des facteurs modulant le métabolisme des médicaments (induction ou inhibition enzymatique des CYP450, polymorphisme génétique notamment).

I.1.3.4 Production de la bile

La bile, synthétisée par les hépatocytes, est composée d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, de cholestérol, de phospholipides et de bilirubine. Elle est essentielle à l'excrétion de nombreux déchets endogènes mais également de déchets exogènes tels que les médicaments (4).

I.2 L'hépatite médicamenteuse

I.2.1 Généralités

Le terme hépatite désigne tout processus inflammatoire du foie. L'hépatite médicamenteuse peut être aiguë (datant de moins de 6 mois) ou chronique (datant de plus de 6 mois). Comme l'information temporelle manque souvent lorsque le patient est vu pour la première fois, on distingue arbitrairement les augmentations élevées des transaminases (> 10 fois la limite supérieure des valeurs usuelles) généralement aiguës, et les augmentations chroniques des transaminases habituellement faibles ou modérées (< 10 fois la limite supérieure des valeurs usuelles). Les transaminases sont : l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT). Ces deux enzymes sont présentes dans le cytoplasme des hépatocytes et sont libérées en cas de lyse cellulaire hépatique (5).

L'hépatite médicamenteuse aiguë est dans plus de 80% des cas asymptomatique en dehors d'une asthénie (et/ou syndrome grippal, troubles digestifs, arthralgies). Il convient de suspendre les médicaments hépatotoxiques et de rechercher les signes de gravité :

- La mesure du taux de prothrombine doit être systématique et répétée. S'il est inférieur à 50%, il s'agit d'une hépatite sévère et le patient doit être adressé à un service d'hépatogastro-entérologie.
- En cas d'encéphalopathie : troubles du sommeil, somnolence, astérisis (trouble neurologique caractérisé par des secousses musculaires brusques et brèves), il s'agit d'une hépatite fulminante. Le patient doit être hospitalisé d'urgence dans un service spécialisé à proximité d'un centre de transplantation hépatique.
- La diminution du taux de facteur V (facteurs de la coagulation) permet de détecter une insuffisance hépatique.

Le terme hépatite chronique désigne une inflammation évolutive du foie qui dure depuis plus de six mois et qui est décelable par une augmentation chronique des transaminases (3).

La cholestase correspond à une diminution ou à un arrêt de l'excrétion biliaire. La cholestase d'origine médicamenteuse peut être intrahépatique (obstruction des voies biliaires intrahépatiques ou réduction de la production de bile par les hépatocytes) ou extrahépatique (cholangiopathie) (6).

Au niveau biologique, l'augmentation combinée de la Gamma glutamyl transférase (GGT) et des phosphatases alcalines (PAL) est assez spécifique de la cholestase. En cas d'obstruction des voies biliaires, la bile reflue dans la circulation sanguine entraînant une élévation du taux sanguin de la bilirubine conjuguée.

Cliniquement, la cholestase peut être asymptomatique (cholestase anictérique). En présence de bilirubine conjuguée dans le sang, un ictère apparaît et on parle alors de cholestase ictérique. Les signes cliniques possibles de la cholestase sont : un subictère conjonctival, un ictère cutané, une coloration foncée des urines, une décoloration des selles, un prurit ... (3)

En cas de cholestase importante, un traitement par l'acide ursodésoxycholique peut être instauré (7).

La cytolysse hépatique et la cholestase peuvent être isolées ou coexister. Il existe 3 types cliniques et biologiques d'hépatites médicamenteuses :

- l'hépatite cholestatique (rapport ALAT/PAL ≤ 2)
- l'hépatite cytolytique (rapport ALAT/PAL ≥ 5)
- les hépatites mixtes ($2 < \text{rapport ALAT/PAL} < 5$) (8)

I.2.2 Diagnostic de l'hépatite médicamenteuse

Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse est un diagnostic d'exclusion. L'appréciation du contexte a autant d'importance que les valeurs biologiques observées. Les étiologies suivantes doivent être recherchées et éliminées :

- L'hépatite virale : recherche des virus hépatotropes à savoir le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite D (VHD), le virus de l'hépatite E (VHE), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV), le virus herpes simplex (HSV), le virus de la varicelle et du zona (VZV).
- L'hépatite alcoolique.
- L'hépatite auto-immune, les autoanticorps potentiellement présents sont les autoanticorps : anti-nucléaire, ANCA (anti-cytoplasme des polynucléaires), anti-muscle lisse, anti-SLA (Soluble Liver Antigen), anti-LKM1 (Liver Kidney Microsome) ou anti-CYP2D6.
- La lithiase biliaire mise en évidence par l'échographie abdominale.
- Chez le patient obèse, une stéatose hépatique non alcoolique. Il s'agit d'une lésion histologique définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de

vacuoles au niveau des hépatocytes. Elle est mise en évidence par la ponction de biopsie hépatique.

- Des causes plus rares peuvent être recherchées : le foie cardiaque aigu (après une défaillance cardio-vasculaire), l'ischémie hépatique aiguë, le syndrome de Budd-Chiari, la maladie de Wilson...

L'interrogatoire doit rechercher, en plus des médicaments (dont les médicaments « over the counter » (OTC), disponibles sans ordonnance), les stupéfiants et les produits de phytothérapie potentiellement hépatotoxiques. La posologie ou la quantité administrée est également recherchée. La chronologie des événements par rapport aux anomalies cliniques et biologiques constatées est retracée (3).

En dehors des hépatites induites par le paracétamol et celles induites par l'acide valproïque pour lesquels un traitement, respectivement par la N-acétylcysteine et par la carnitine, est possible, il n'existe pas de traitement spécifique pour traiter les hépatites médicamenteuses (1).

I.2.3 Mécanismes hépatotoxiques des médicaments

D'une manière générale, on peut distinguer :

- ✓ Les hépatites médicamenteuses dites « prévisibles », caractérisées par :
 - un mécanisme de toxicité directe
 - une relation entre la dose et la toxicité
 - le fait qu'un grand nombre de sujets prenant le médicament sont concernés
 - le fait que l'hépatite est reproductible chez l'animal

Exemple : le paracétamol

- ✓ Les hépatites médicamenteuses dites « imprévisibles » ou « idiosyncrasiques » caractérisées par :
 - soit un mécanisme immuno-allergique dirigé contre les métabolites hépatiques du médicament, soit un patrimoine génétique induisant ou accélérant la production de métabolites directement toxiques, ou les deux mécanismes à la fois
 - le fait qu'il n'existe pas de relation entre la dose et l'effet
 - le fait que seul un petit nombre de sujets prenant le médicament sont concernés
 - le fait que l'hépatite n'est pas reproductible chez l'animal

Cela concerne de nombreux médicaments et signifie que pour la majorité des personnes, ces médicaments sont inoffensifs et que la survenue de l'hépatite

médicamenteuse est liée à la susceptibilité individuelle: intrinsèque (génétique) et extrinsèque (alcool, virus...) (3).

I.3 Objectifs de cette étude

L'objectif principal de ce travail est de déterminer quels sont les médicaments (et les classes médicamenteuses), en dehors du paracétamol, à l'origine des hépatites médicamenteuses prises en charge dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHRU de Lille entre 2002 et 2014. L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue d'une hépatite médicamenteuse.

Ce travail est complémentaire d'une étude réalisée en parallèle sur les hépatites médicamenteuses induites par le paracétamol prises en charge dans ce même service et pendant la même période.

II Méthode

II.1 Sélection des cas de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les patients hospitalisés dans le service d'hépatogastro-entérologie adulte (hospitalisation conventionnelle et réanimation) du CHRU de Lille entre 2002 et 2014 ayant présenté une hépatite médicamenteuse pour laquelle le médicament causal n'était pas le paracétamol.

L'identification des patients a été réalisée par le département d'information médicale (DIM) grâce aux codages K71.1 : « Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique » et K71.2 : « Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë » de la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM 10) (9). Sur cette liste, toutes les hépatites médicamenteuses, induites ou non par le paracétamol, étaient regroupées. Elle a donc été croisée avec la liste du Pr Louvet recensant les patients du service ayant présenté une hépatite au paracétamol sur la même période d'étude. Ces derniers ont donc été éliminés de la liste du DIM. Pour les patients restants et ayant potentiellement présenté une hépatite médicamenteuse non induite par le paracétamol, une analyse des dossiers médicaux informatisés (logiciel SILLAGE) a permis une première sélection puis la consultation des dossiers médicaux papier des patients restants a permis de réaliser une deuxième sélection (cf critères d'exclusion et figure 2).

II.2 Critères d'exclusion des patients

Les patients étaient exclus de l'étude si :

- l'étiologie de leur hépatite n'était pas médicamenteuse
- par manque d'informations disponible, l'étiologie de leur hépatite (médicamenteuse ou non) ne pouvait être déterminée
- en cas d'hépatite médicamenteuse, le seul médicament suspecté était le paracétamol.

On précise que les cas où plusieurs médicaments dont le paracétamol étaient suspectés, n'ont pas été exclus.

II.3 Données recueillies

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- L'âge au moment de l'hépatite médicamenteuse
- Le sexe
- L'indice de masse corporelle (IMC)
- Si une stéatose hépatique non alcoolique (NASH) était associée chez les patients obèses
- Le résultat des sérologies virales pour les virus hépatotropes
- Le résultat de la détection des auto-anticorps
- La consommation d'alcool : chronique et aiguë
- Les valeurs du bilan hépatique :
 - Transaminases : ALAT et ASAT
 - GGT, PAL, Bilirubine Totale (BT) et Bilirubine Conjuguée (BC)
 - Taux de prothrombine et taux de facteur V

Ces valeurs ont été récupérées à l'entrée en hospitalisation (ou lors des bilans réalisés en ville avant l'hospitalisation) et à J7. Les valeurs maximales des transaminases, de la GGT, des PAL, de la BT et de la BC et les valeurs minimales du taux de prothrombine et du taux de facteur V ont également été récupérées.

- La créatininémie : calcul de la clairance de la créatinine (selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) sur le site de la société française de néphrologie (10) afin de déterminer s'il existe une insuffisance rénale ou non et le cas échéant, une recherche des molécules éliminées par voie rénale et du mécanisme hépatotoxique associé (dose-dépendant ou non) est réalisée
- La recherche d'une encéphalopathie hépatique (cf interprétation des données)
- La recherche d'un ictère en cas de cholestase
- Le résultat de l'échographie abdominale : recherche d'obstacles sur les voies biliaires
- Le résultat de la ponction de biopsie hépatique : recherche d'anomalies au niveau histologique
- Les médicaments suspectés : DCI, indication, délai de survenue de l'hépatite médicamenteuse après l'instauration du (des) médicaments(s) suspects, posologie et si ces médicaments ont dû être arrêtés ou non

-L'évolution de l'hépatite médicamenteuse :

- Suivi du bilan biologique une semaine après l'arrêt des médicaments suspectés puis jusqu'à la normalisation du bilan biologique
- Délai de normalisation du bilan biologique
- Réalisation d'une transplantation hépatique ou non
- Survie

-Si une déclaration de pharmacovigilance a été adressée au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille : une recherche par nom de patient dans un fichier interne du CRPV de Lille qui répertorie toutes les déclarations de pharmacovigilance reçues a été réalisée.

II.4 Interprétation des données

Pour rappel, on considère qu'une hépatite médicamenteuse est sévère lorsque le taux de prothrombine est inférieur à 50%, qu'elle est aiguë lorsque les transaminases sont supérieures à 10 fois la limite supérieure des valeurs usuelles (10N) et qu'elle est fulminante en cas d'encéphalopathie hépatique associée. La gravité de l'encéphalopathie hépatique est déterminée grâce à la classification de Conn et Lieberthal : Stade I : Confusion légère, Stade II : Somnolence, léthargie, déficits importants de la capacité à réaliser des tâches mentales, modification évidente de la personnalité, comportement inapproprié, désorientation intermittente (habituellement temporelle), Stade III : Patient somnolent mais réveillable, incapacité de réaliser des tâches mentales, désorientation temporelle et/ou spatiale, confusion marquée, amnésie, parfois accès de fureur, la parole est présente mais incompréhensible et Stade IV : Coma (11).

On considère que l'hépatite médicamenteuse est à prédominance cholestatique si le rapport ALAT/PAL est inférieur ou égal à 2, qu'elle est mixte s'il est compris entre 2 et 5 et qu'elle est à prédominance cytolytique s'il est supérieur ou égal à 5 (8).

La consommation chronique d'alcool a été évaluée selon les seuils de l'OMS (<30g/j pour les hommes et <20g/j pour les femmes) (12).

L'IMC a également été interprété selon les seuils de l'OMS (maigreur sévère : <16 kg/m², maigreur modérée : 16-16,99 kg/m², maigreur légère : 17-18,49 kg/m², IMC normal : 18,5-24,99 kg/m², surpoids : 25-29,9 kg/m², obésité classe I : 30-34,9 kg/m², obésité classe II : 35-39,9 kg/m² et obésité classe III ou obésité morbide : >40 kg/m²) (13).

La gravité de l'insuffisance rénale (IR) chronique a été interprétée selon les seuils définis par la société française de néphrologie (valeur normale : clairance de la créatinine \geq 90 ml/min, IR légère : 60-89 ml/min, IR modérée : 30-59 ml/min, IR sévère : 15-29 ml/min et IR terminale : <15 ml/min).

II.5 Données recherchées

Pour les médicaments suspectés, nous avons effectué les recherches suivantes :

- Les fréquences de survenue décrites dans la monographie française (14)
- Les mécanismes hépatotoxiques et les délais de survenue décrits dans la littérature (Bases de données bibliographiques Hepatox et Livertox (15)(16))

II.6 Analyse des données

Les données ont été rassemblées dans un fichier EXCEL tableur et ont été analysées de façon descriptive.

III Résultats

III.1 Sélection des cas de l'étude

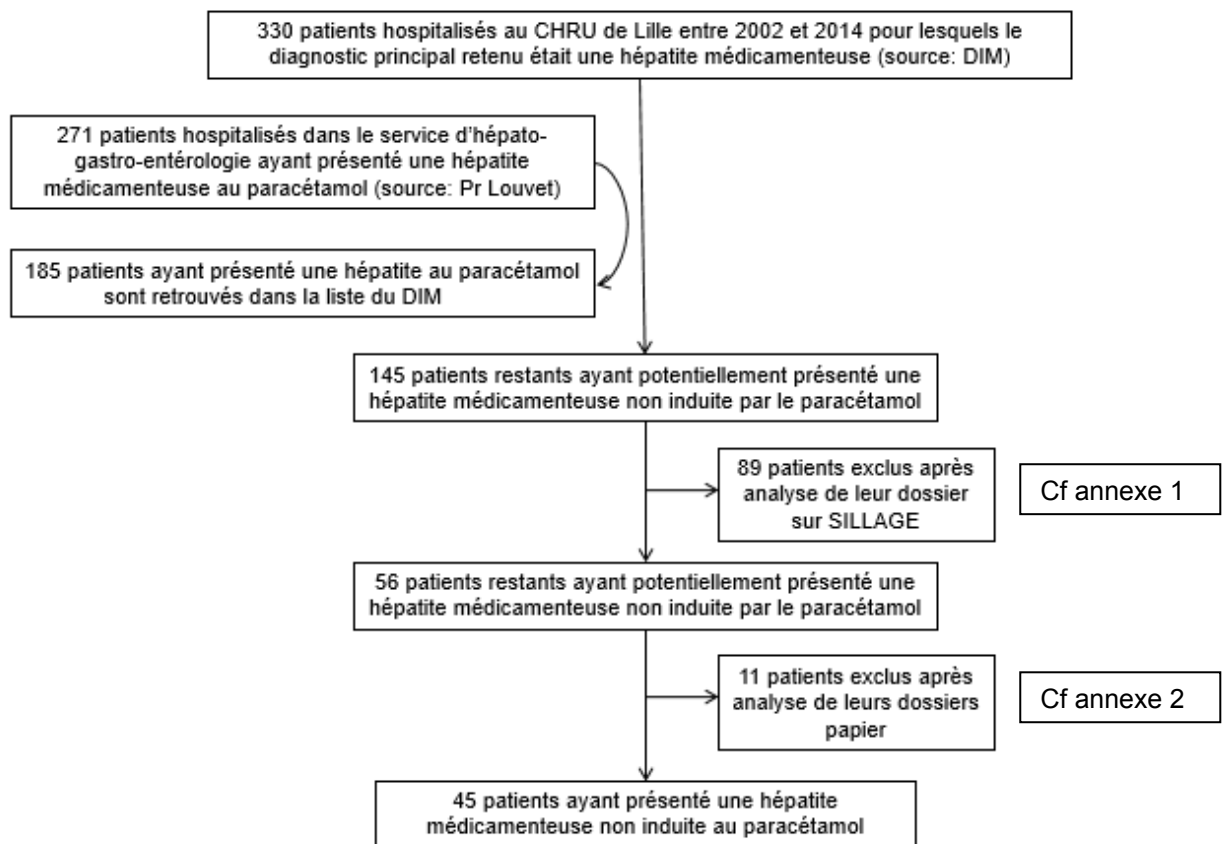


Figure 2 : Flow chart

III.2 Caractéristiques des patients inclus

III.2.1 Répartition des patients par tranches d'âges

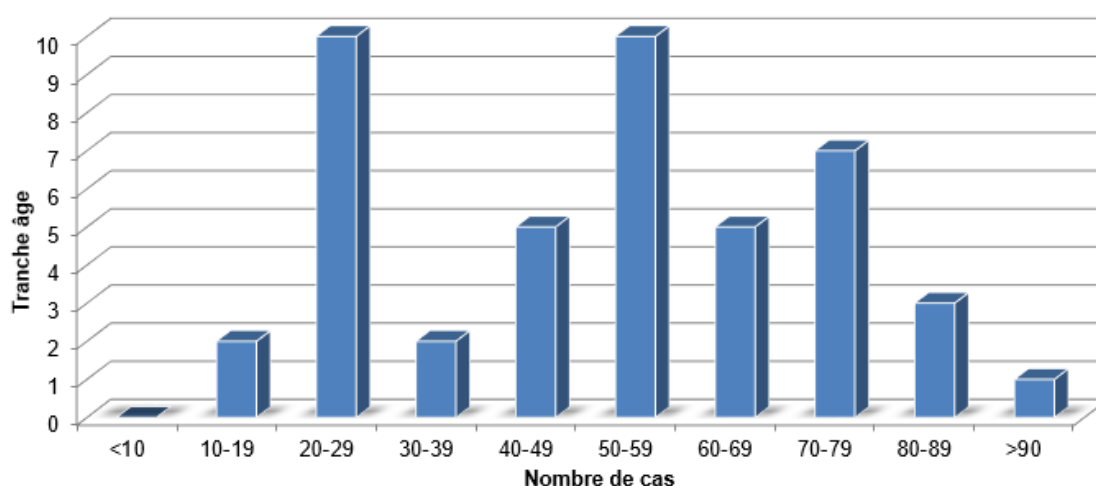


Figure 3 : Répartition des patients par tranches d'âges

Toutes les tranches d'âge sont concernées, en dehors des enfants de moins de 10 ans, avec deux extrêmes : 16 ans et 90 ans. L'âge moyen des patients est de 43,2 ans avec une médiane à 37 ans et un écart-type de 21,2 ans. Les classes d'âges les plus représentées sont les 20-29 ans et les 50-59 ans avec 10 patients dans chaque classe.

III.2.2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

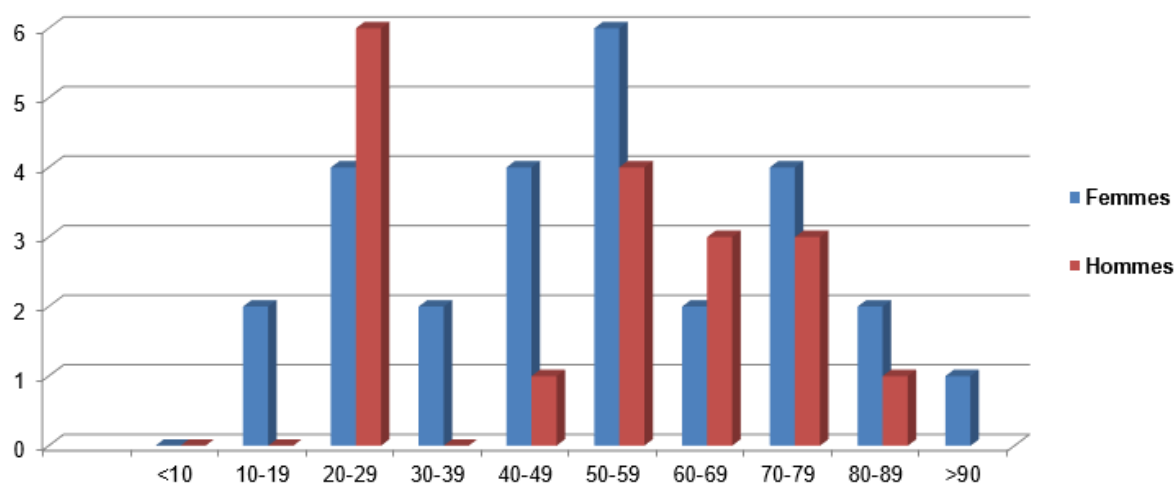


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Globalement, il y a plus de femmes que d'hommes (60% contre 40%). Cette prédominance féminine est observée sur l'ensemble des classes d'âges sauf pour les 20-29 ans et 60-69 ans.

III.2.3 Les comorbidités

III.2.3.1 IMC des patients

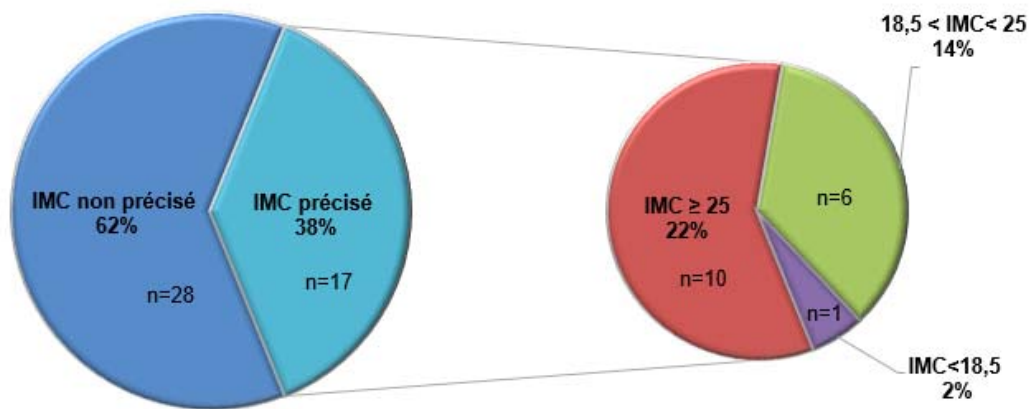


Figure 5 : Indice de masse corporelle des patients

L'IMC a été retrouvé pour 38% des patients. Parmi les patients dont l'IMC était supérieur ou égale à 25 kg/m², cinq étaient en surpoids, trois étaient au stade d'obésité classe I, un était au stade d'obésité classe II et un était au stade d'obésité classe III ou obésité morbide. Parmi les patients obèses (n=5), une stéatose hépatique non alcoolique (NASH) était fortement suspectée ou avérée dans 3 cas sur 5. Pour les deux autres cas, la NASH n'était pas mentionnée mais pas exclue pour autant.

III.2.3.2 Virus hépatotropes associés

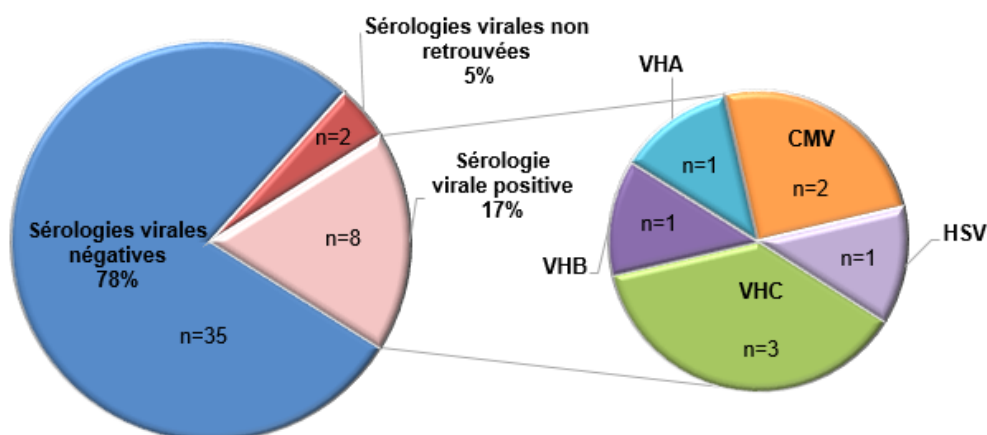


Figure 6 : Sérologies virales des patients

III.2.3.3 Hépatite auto-immune et auto-anticorps

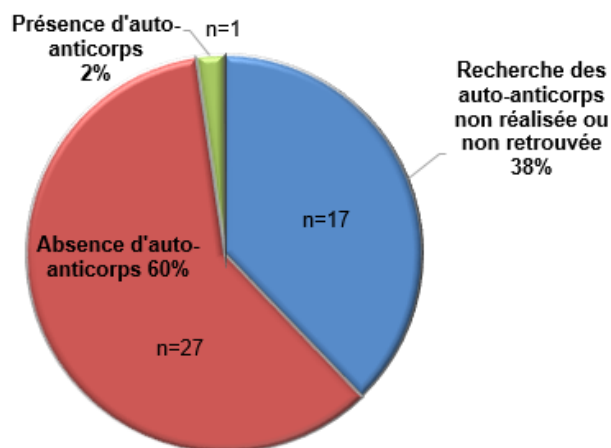


Figure 7 : Recherche des auto-anticorps

Pour un patient, le taux d'auto-anticorps anti-nucléaires et anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) étaient revenus positifs. On note que ce patient était atteint d'une hépatite auto-immune qui a été diagnostiquée deux ans avant l'incident médicamenteux.

III.2.3.4 Consommation d'alcool

III.2.3.4.a Au moment de l'hépatite médicamenteuse

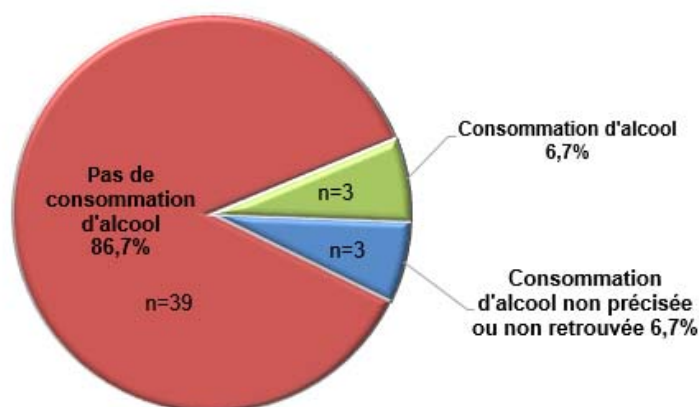


Figure 8 : Consommation d'alcool au moment de l'hépatite médicamenteuse

Pour trois patients, la consommation d'alcool était accompagnée d'une prise importante de médicaments dans un contexte de tentative d'autolyse. L'alcoolémie a été retrouvée pour l'un d'entre eux et était de 2,67g/l.

III.2.3.4.b Dans la vie quotidienne

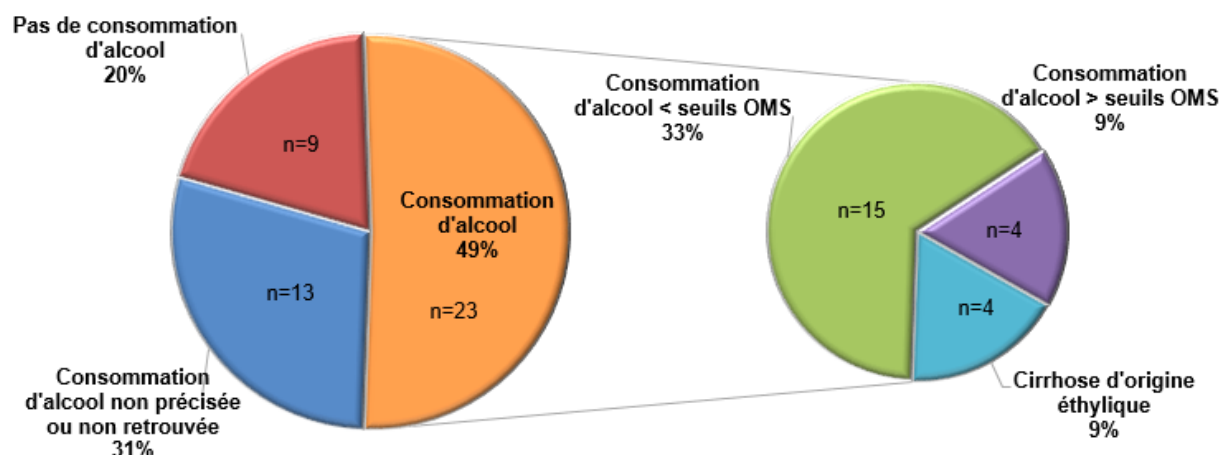


Figure 9 : Consommation d'alcool dans la vie quotidienne

Chez presque la moitié des patients, la consommation d'alcool est régulière mais le plus souvent en dessous des seuils à ne pas dépasser selon l'OMS (12).

III.3 Description de l'hépatite médicamenteuse

III.3.1 Sévérité de l'hépatite médicamenteuse

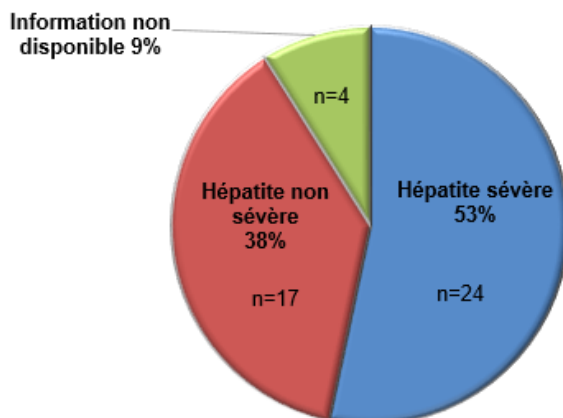


Figure 10 : Sévérité de l'atteinte hépatique (TP < à 50%)

On note que le TP était inférieur ou égal à 10% pour 2 patients seulement.

III.3.2 Hépatite médicamenteuse aiguë ou chronique

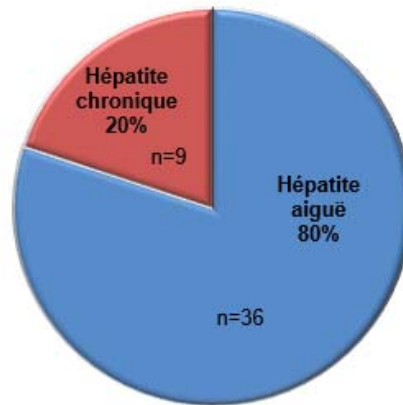


Figure 11 : Hépatite médicamenteuse aiguë ou chronique

On note que pour 24% des patients (n=11), les transaminases (ALAT) étaient supérieures à 100N. Pour un patient, cette valeur était supérieure à 300N.

III.3.3 Hépatite médicamenteuse fulminante ou non fulminante

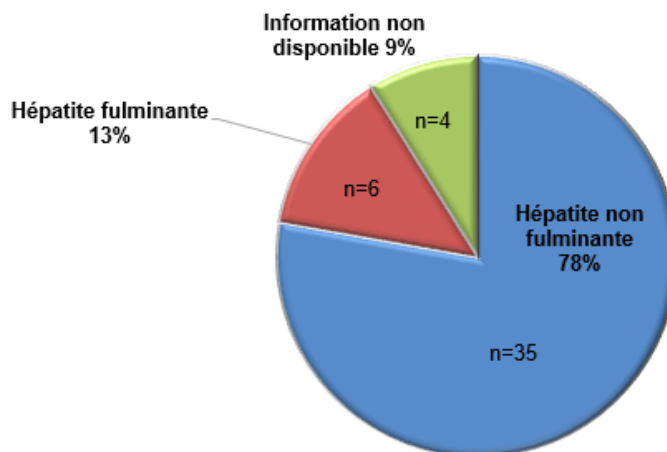


Figure 12 : Hépatite médicamenteuse fulminante ou non fulminante

Parmi les patients ayant présenté une hépatite fulminante, trois étaient dans le coma (4^{ème} stade clinique de l'encéphalopathie hépatique selon la classification de Conn et Lieberthal (11)). Un de ces patients a reçu une transplantation hépatique suite à son hépatite fulminante.

III.3.4 Prédominance de l'hépatite médicamenteuse

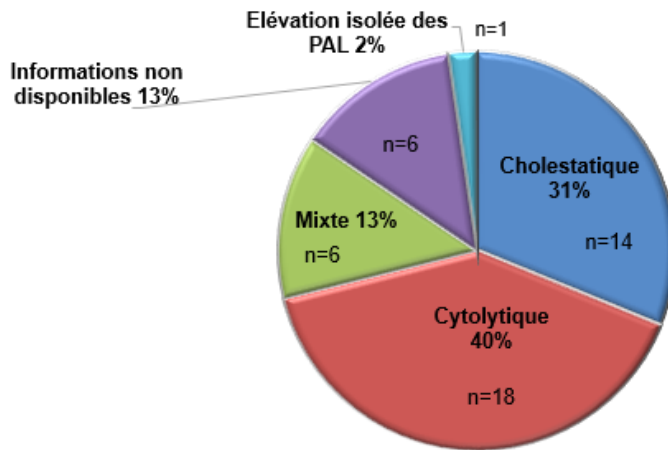


Figure 13 : Prédominance de l'hépatite médicamenteuse : cytolitique, cholestatique ou mixte au moment de l'entrée du patient dans le service d'hépatogastro-entérologie

On note que l'hépatite pouvait évoluer au cours de l'hospitalisation et que 100% des hépatites mixtes sont devenues cholestatiques, 67% des hépatites cytolitiques sont devenues mixtes ou cholestatiques.

III.3.5 Cholestase ictérique ou anictérique

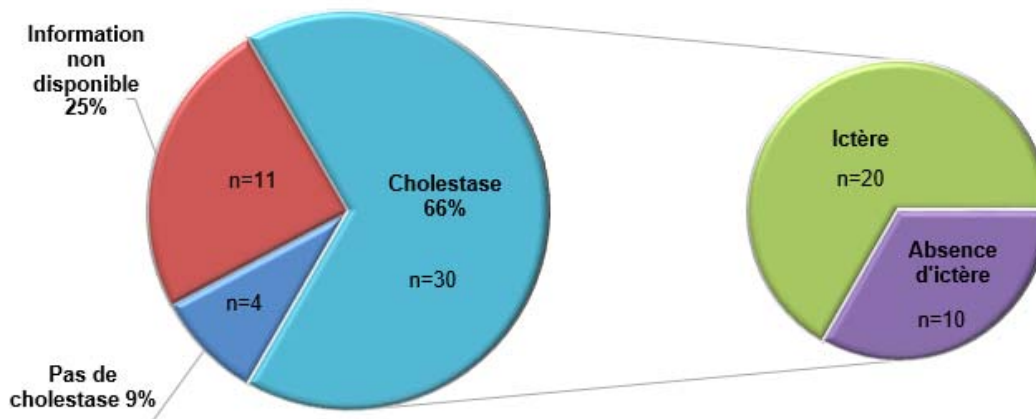


Figure 14 : Cholestase ictérique ou anictérique

Pour les patients présentant une cholestase à l'entrée, un ictère était associé dans 67% des cas.

III.3.6 Taux de facteur V

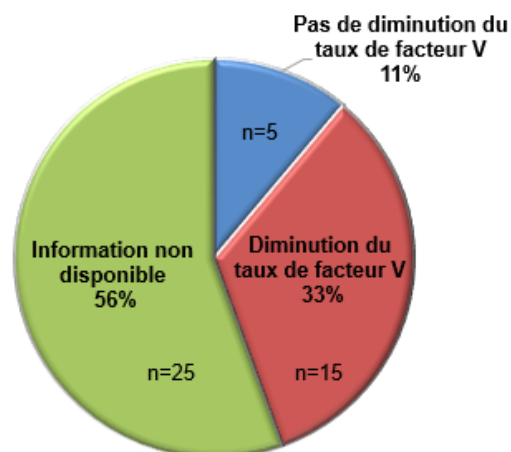


Figure 15 : Taux de facteur V

Un patient présentait un taux de facteur V en dessous de 10.

III.3.7 Exploration de l'hépatite médicamenteuse

III.3.7.1 Echographie abdominale

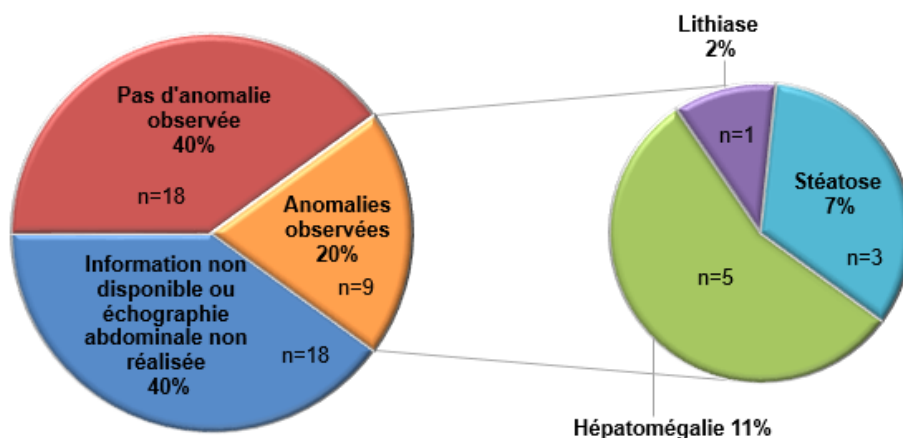


Figure 16 : Exploration de l'hépatite médicamenteuse à l'échographie abdominale

III.3.7.2 Analyse anatomo-pathologique de la ponction de biopsie hépatique

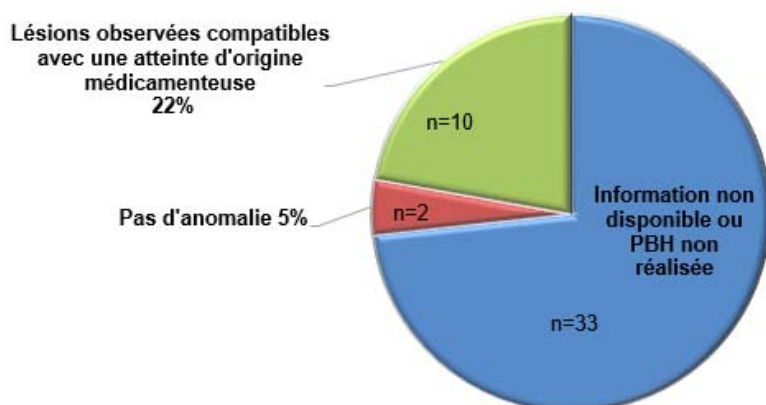


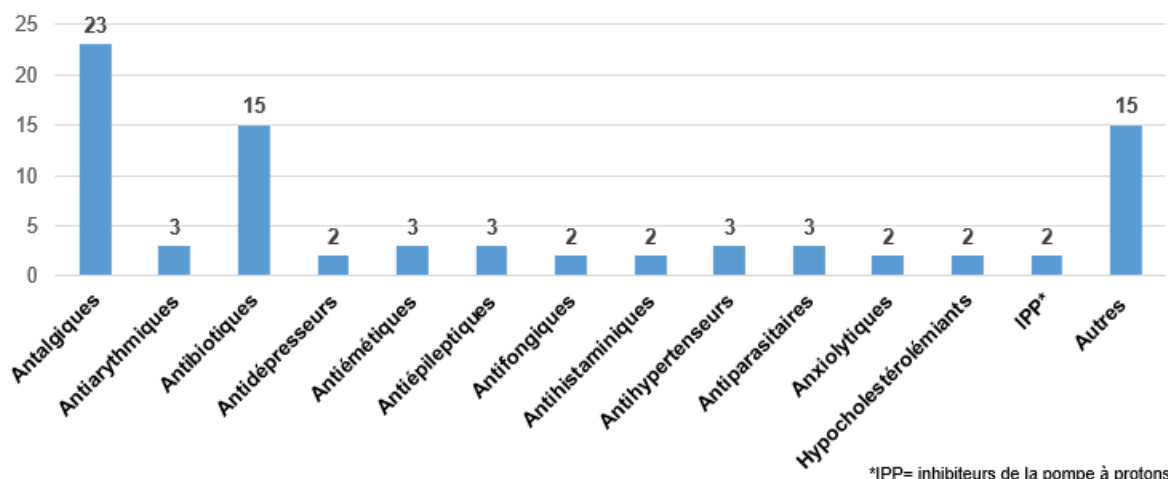
Figure 17 : Analyse anatomo-pathologique de la ponction de biopsie hépatique

Parmi les lésions qui pouvaient être observées, on retrouve : une fibrose au niveau portale, péri-portale, péri-centrolobulaire ou septale, une nécrose au niveau péri-portal ou centrolobulaire, la ballonisation des hépatocytes et la présence d'une stéatose macrovacuolaire.

III.4 Les médicaments suspectés

Pour les 45 patients retenus, 80 médicaments, produit de phytothérapie ou stupéfiant (sans compter le paracétamol) étaient suspectés et ont tous été suspendus au cours de la prise en charge de l'atteinte hépatique. Pour 47% des patients (n=21) plusieurs médicaments étaient suspectés. On note que dans un peu plus d'un quart des cas (n=12), le paracétamol était associé et faisait partie des médicaments suspectés (cf annexe 3).

III.4.1 Les classes médicamenteuses suspectées



*IPP= inhibiteurs de la pompe à protons

Figure 18 : Les classes médicamenteuses à l'origine d'hépatite

Dans cette étude, les deux principales classes médicamenteuses à l'origine d'hépatite médicamenteuse sont : les antalgiques (autres que le paracétamol) et les antibiotiques. Elles représentent respectivement 29% et 19 % des médicaments suspectés. Les médicaments classés dans la catégorie « Autres » sont détaillés dans le tableau 3 (en bleu).

III.4.1.1 Les hépatites médicamenteuses induites par les antalgiques (hors paracétamol) : circonstances de survenue clinico-biologiques

| DCI ⁽¹⁾ | N° Patient | Posologie (mg/j) | DS ⁽²⁾ (j) | Indication | Type d'atteinte hépatique | | |
|--------------------|------------|------------------|-----------------------|----------------------|---|--------------------|---------------------|
| | | | | | Prédominance Cytol ⁽³⁾ , Mix ⁽⁴⁾ , Cholest ⁽⁵⁾ | A/C ⁽⁶⁾ | G/NG ⁽⁷⁾ |
| Dextropropoxyphène | 14 | | >365 | Douleurs | mixte → cholestatique | A | G |
| Dextropropoxyphène | 30 | 600 | <1 | Tentative d'autolyse | cholestatique | A | NG |
| Dextropropoxyphène | 42 | | | Tentative d'autolyse | | A | G |
| Dextropropoxyphène | 7 | | 6 | Douleurs | Cytolytique → mixte → cholestatique | A | NG |
| Diclofénac | 37 | | 21 | Douleurs | cholestatique | A | NG |
| Flurbiprofène | 11 | 10000 | 1 | Tentative d'autolyse | élévation isolée PAL | C | NG |
| Ibuprofène | 17 | | 2 | Douleurs | mixte → cholestatique | A | NG |
| Ibuprofène | 25 | | 2 | Douleurs | mixte → cholestatique | A | G |
| Ibuprofène | 30 | 4000 | <1 | Tentative d'autolyse | cholestatique | A | NG |
| Ibuprofène | 41 | >8000 | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique → mixte → cholestatique | A | G |
| Ibuprofène | 42 | | | Tentative d'autolyse | | A | G |
| Kétoprofène | 15 | 300 | 15 | Douleurs | mixte → cholestatique | A | G |
| Kétoprofène | 30 | 1500 | <1 | Tentative d'autolyse | cholestatique | A | NG |
| Kétoprofène | 43 | | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | A | G |
| Kétoprofène | 44 | | | Douleurs | | A | G |
| Nefopam | 44 | | | Douleurs | | A | G |
| Nimésulide | 18 | 200 | 5 | Douleurs | cytolytique → mixte → cholestatique | A | G |
| Tramadol | 6 | >1000 | <1 | Tentative d'autolyse | | A | G |
| Tramadol | 24 | | | Douleurs | cytolytique | C | NG |
| Tramadol | 9 | | | Douleurs | cholestatique | A | G |
| Tramadol | 14 | | >365 | Douleurs | mixte → cholestatique | A | G |
| Tramadol | 15 | 300 | 15 | Douleurs | mixte → cholestatique | A | G |
| Tramadol | 43 | | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | A | G |

Tableau 1 : Circonstances de survenue clinico-biologiques des hépatites induites par les antalgiques

⁽¹⁾ DCI= Dénomination commune internationale ; ⁽²⁾ DS= Délai de survenue ; ⁽³⁾ Cytol.= Cytolytique ; ⁽⁴⁾ Mix.= Mixte ; ⁽⁵⁾ Cholest.= Cholestatique ; ⁽⁶⁾ A/C= Aiguë/Chronique ; ⁽⁷⁾ G/NG= Grave/Non grave

Dans cette étude, les principaux antalgiques à l'origine d'hépatite médicamenteuse sont : le tramadol (n=6), l'ibuprofène (n=5), le dextropropoxyphène (n=4) et le kétoprofène (n=4). Pour 43% des antalgiques suspectés, la prise médicamenteuse survenait dans un contexte de tentative d'autolyse. On note que pour 5 cas parmi les

6 où le tramadol était suspecté, les hépatites étaient aiguës et sévères. Globalement, les hépatites sous antalgiques sont aiguës dans 96% des cas et sévères dans 70% des cas.

III.4.1.2 Les hépatites médicamenteuses induites par les antibiotiques : circonstances de survenue clinico-biologiques

| DCI ⁽¹⁾ | N° Patient | Posologie (mg/j) | DS ⁽²⁾ (j) | Indication | Type d'atteinte hépatique | | |
|--|------------|------------------|-----------------------|---------------------|---|--------------------|---------------------|
| | | | | | Prédominance Cytol ⁽³⁾ , Mix ⁽⁴⁾ , Cholest ⁽⁵⁾ | A/C ⁽⁶⁾ | G/NG ⁽⁷⁾ |
| Amoxicilline seule | 38 | | 4-8 | Bronchite | cholestatique | A | NG |
| Amoxicilline seule | 28 | | 16 | Syndrome grippal | cytolytique → mixte | A | G |
| Amoxicilline, ac. clav. ⁽⁸⁾ | 2 | 3000 | 10-20 | Pneumopathie | cytolytique → mixte → cholestatique | A | NG |
| Amoxicilline, ac. clav. ⁽⁸⁾ | 13 | | | Pneumopathie | cytolytique → cholestatique | A | NG |
| Amoxicilline, ac. clav. ⁽⁸⁾ | 22 | | 10 | Bronchite | cholestatique | C | NG |
| Amoxicilline, ac. clav. ⁽⁸⁾ | 25 | | 20 | Bronchite | mixte → cholestatique | A | G |
| Amoxicilline, ac. clav. ⁽⁸⁾ | 27 | 3000 | 30-45 | Erysipèle | cholestatique | A | |
| Cefpodoxime | 16 | | 12 | Sinusite | | C | |
| Céfuroxime | 25 | | 2 | Bronchite | mixte → cholestatique | A | G |
| Ciprofloxacine | 31 | 1500 | 2 | Fièvre (allogreffe) | cholestatique | A | G |
| Isoniazide | 1 | | 1 | Tuberculose | cholestatique | A | G |
| Josamycine | 28 | | 4 | Syndrome grippal | cytolytique → mixte | A | G |
| Pipéracilline | 9 | | 15 | Post chirurgie | cholestatique | A | G |
| pyrazynamide | 1 | | 1 | Tuberculose | cholestatique | A | G |
| Rifampicine | 1 | | 1 | Tuberculose | cholestatique | A | G |

Tableau 2 : Circonstances de survenue clinico-biologiques des hépatites induites par les antibiotiques

⁽¹⁾ DCI= Dénomination commune internationale ; ⁽²⁾ DS= Délai de survenue ; ⁽³⁾ Cytol.= Cytolytique ; ⁽⁴⁾ Mix.= Mixte ; ⁽⁵⁾ Cholest.= Cholestatique ; ⁽⁶⁾ A/C= Aiguë/Chronique ; ⁽⁷⁾ G/NG= Grave/Non grave ; ⁽⁸⁾ ac. Clav = acide clavulanique

Dans cette étude, le principal antibiotique à l'origine d'hépatite médicamenteuse est l'association amoxicilline et acide clavulanique (n=5). Pour cet antibiotique, les délais de survenue sont de l'ordre de 10 à 45 jours et l'hépatite finit toujours par être à prédominance cholestatique. Globalement, les atteintes hépatiques sous antibiotiques sont aiguës dans 87% des cas et sévères dans 60% des cas.

III.4.1.3 Les autres classes médicamenteuses: circonstances de survenue clinico-biologiques

| Classe méd ⁽¹⁾ | DCI ⁽²⁾ | N° Patient | Poso ⁽³⁾ (mg/j) | DS ⁽⁴⁾ (j) | Indication | Type d'atteinte hépatique | | |
|-----------------------------------|---------------------|------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------|---|--------------------|------|
| | | | | | | Cytol ⁽⁵⁾ , mix ⁽⁶⁾ , cholest ⁽⁷⁾ | A/C ⁽⁸⁾ | G/NG |
| Antiarythmiques | Amiodarone | 14 | | >365 | Arythmie | mixte → cholestatique | A | G |
| | Amiodarone | 35 | | 40 | Arythmie | cholestatique | A | G |
| | Digoxine | 14 | | >365 | Arythmie | mixte → cholestatique | A | G |
| Antidépresseurs | Paroxétine | 13 | 10 | 20-30 | Dépression | Cytolytique → cholestatique | A | NG |
| | Tianéptine | 20 | | 45 | Dépression | mixte → cholestatique | A | G |
| Antidiabétique oral | metformine | 32 | 2550 | >365 | Diabète de type II | cytolytique → mixte | A | G |
| Antiémétiques | Métopimazine | 11 | | 1 | Tentative d'autolyse | élévation isolée PAL | C | NG |
| | Métopimazine | 43 | | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | A | G |
| | Ondansétron | 39 | | 8 | Vomissements | cytolytique → mixte → cholestatique | A | G |
| Antiépileptiques | Carbamazépine | 26 | 600 | 30 | Epilepsie | cytolytique → mixte | A | G |
| | Carbamazépine | 40 | 200 | 3 | Epilepsie | cytolytique | A | G |
| | Clonazépam | 33 | | 4 | Agitation | cytolytique → mixte | A | G |
| Antifibrinolytique | acide tranexamique | 43 | | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | A | G |
| Antifongique | caspofungine | 31 | | 2 | Fièvre (allogreffe) | cholestatique | A | G |
| | Cotrimoxazole | 23 | 4800 | 12 | Pneumocystose | cholestatique | A | NG |
| AG | danazol | 14 | | >365 | Endométriose | mixte → cholestatique | A | G |
| Antigoutteux | colchicine | 44 | | | Goutte | | A | G |
| Antihistaminiques | Féxofénadine | 44 | | | Allergie | | A | G |
| | Féxofénadine | 10 | | <1 | Tentative d'autolyse | | A | G |
| Antihyper-tenseurs | Diltiazem | 4 | 200 | 180 | Artériopathie | mixte → cholestatique | A | |
| | Hydrochlorothiazide | 34 | 13 | 3 | HTA | cytolytique → cholestatique | A | G |
| | Lisinopril | 34 | 20 | 3 | HTA | cytolytique → cholestatique | A | G |
| AIS | méthylprednisolone | 39 | | 8 | Carcinome | cytolytique → mixte → cholestatique | A | G |
| Antileucotriènes | montelukast | 43 | | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | A | G |
| Antinéoplasiques | L-asparaginase | 29 | 120 | | LAL | cholestatique | C | G |
| Antiparasitaires | Métronidazole | 9 | | 15 | Chirurgie digestive | cholestatique | A | G |
| | Ornidazole | 9 | | | Chirurgie digestive | cholestatique | A | G |
| | Quinine | 42 | | | Tentative d'autolyse | | A | G |
| Antispasmodique | Alvérine | 19 | | 30 | Météorisme | cytolytique → mixte → cholestatique | A | NG |
| Anxiolytiques | Alprazolam | 8 | 15 | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | C | NG |
| | Diazépam | 45 | | | Tentative d'autolyse | | A | NG |
| HT | lévothyroxine | 14 | | >365 | Hypothyroïdie | mixte → cholestatique | A | G |
| Hypnotique | zopiclone | 42 | | | Tentative d'autolyse | | A | G |
| Hypocholestéro-lémians | pravastatine | 3 | 20 | >365 | Hypercholestérolémie | cholestatique | C | |
| | rosuvastatine | 12 | 10 | 23 | Hypercholestérolémie | cytolytique | A | NG |
| Immunomodulateur | 6-mercaptopurine | 21 | 100 | 120 | Hépatite auto-immune | cholestatique | C | NG |
| Inhibiteurs de la pompe à protons | Lansoprazole | 43 | | 1 | Tentative d'autolyse | cytolytique | A | G |
| | Oméprazole | 14 | | >365 | RGO | mixte → cholestatique | A | G |
| Neuroleptique | loxapine | 33 | | >365 | Epilepsie | cytolytique → mixte | A | G |
| Phytothérapie | thé vert | 36 | | 15 | Perte de poids | cholestatique | C | NG |
| Stupéfiant | ecstasy | 5 | | 150 | Toxicomanie | cytolytique | A | G |
| Vasodilatateur | Nafidrofuryl | 4 | 200 | 180 | Artériopathie | mixte → cholestatique | A | |

Tableau 3 : Circonstances de survenue clinico-biologiques pour les autres classes médicamenteuse

(¹) Classe méd.= Classe médicamenteuse ; (²) DCI= Dénomination commune internationale ; (³) Poso= Posologie ; (⁴) DS= Délai de survenue ; (⁵) Cytol.= Cytolytique ; (⁶) Mix.= Mixte ; (⁷) Cholest.= Cholestatique ; (⁸) A/C= Aiguë/Chronique ; (⁹) G/NG= Grave/Non grave (=Sévère/Non sévère) ; (¹⁰) HTA = Hypertension artérielle ; (¹¹) AIS= Anti-inflammatoire stéroïdien ; (¹²) RGO= Reflux gastro-œsophagien. En bleu, on retrouve les médicaments classés dans la catégorie « Autres » sur la figure 18.

L'hépatite était aiguë et sévère avec les antiarythmiques (n=3), les antiépileptiques (n=3), les inhibiteurs de la pompe à protons (n=2) et la fexofénadine (n=2). Plus précisément, pour les deux cas où la carbamazépine était suspectée, l'hépatite était aiguë, sévère et fulminante.

III.4.1.4 Sévérité des hépatites médicamenteuses en fonction des classes médicamenteuses

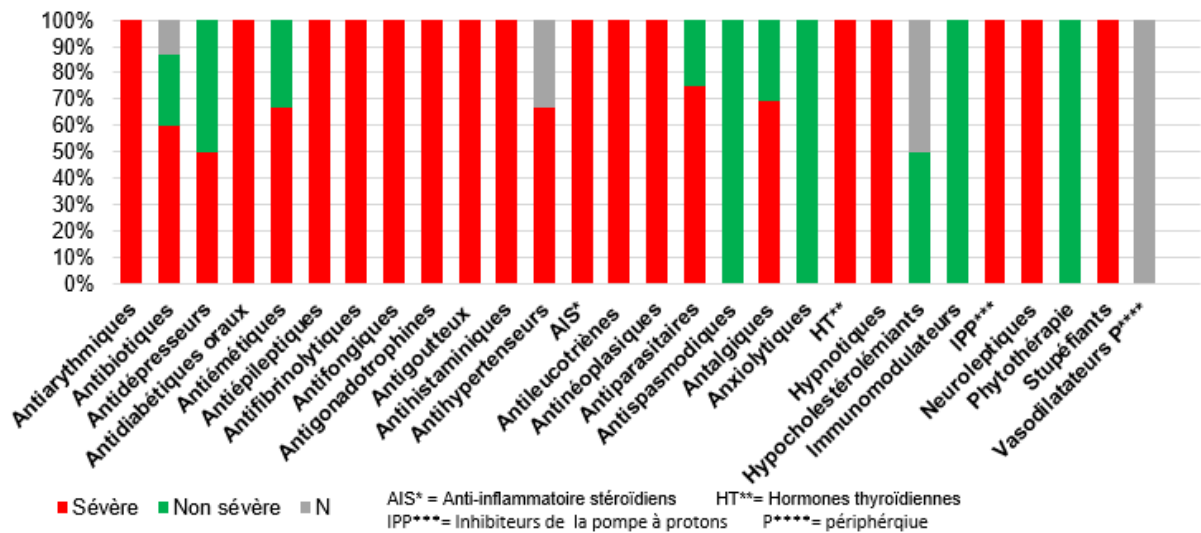


Figure 19 : Les classes médicamenteuses à l'origine d'hépatites médicamenteuses sévères

III.4.1.5 Sévérité de l'hépatite médicamenteuse en fonction du nombre de médicaments suspectés

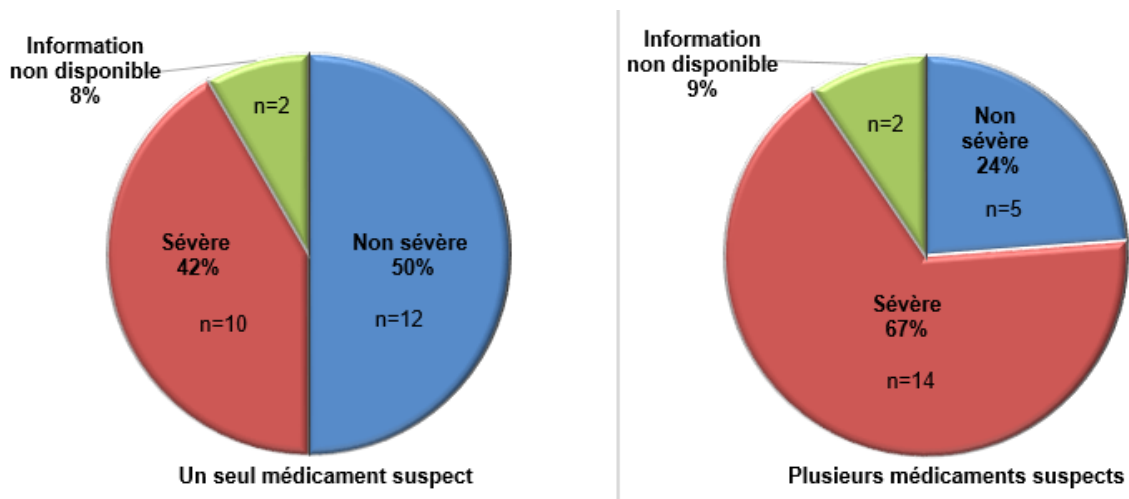


Figure 20 : Sévérité de l'hépatite médicamenteuse en fonction du nombre de médicaments suspectés

Le nombre d'hépatite sévère est plus important lorsque plusieurs médicaments hépatotoxiques sont associés.

III.4.1.6 Les délais de survenue selon les classes médicamenteuses

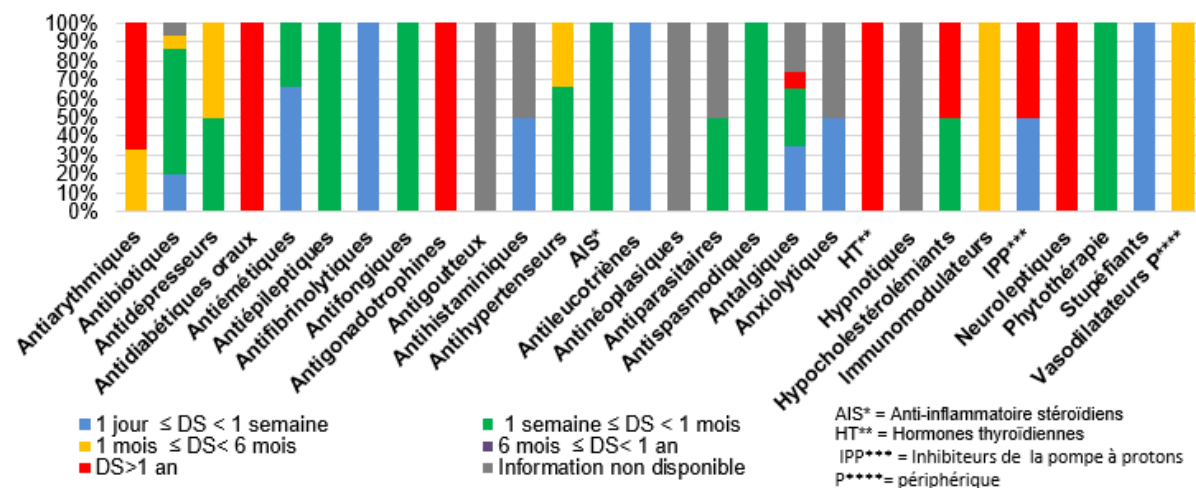


Figure 21 : Délais de survenue selon les classes médicamenteuses

Les délais de survenue pouvaient être très variables, de 24 heures à plusieurs années, même au sein de la même classe médicamenteuse.

III.4.1.7 Les médicaments suspectés lors des hépatites médicamenteuses fulminantes

| No de patient | Médicaments suspectés | Poso* (mg/j) | DS (j) | Indication | FDR associés | Sévérité de l'encéphalopathie |
|---------------|-----------------------|--------------|--------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 26 | carbamazépine | 600 | 30 | Epilepsie | Surpoids | Stade III |
| 31 | casposungine | | 2 | Fièvre (allogreffe) | CMV + | Stade IV |
| | ciprofloxacine | 1500 | 2 | Fièvre (allogreffe) | | |
| 32 | metformine | 2550 | >365 | Diabète de type II | Obésité / Stéatose hépatique | Stade II |
| 33 | clonazépam | | 4 | Agitation | Surpoids | Stade I |
| | loxapine | | >365 | Epilepsie | | |
| | paracétamol | 2000 | | Douleurs | | |
| 40 | carbamazépine | 200 | 3 | Epilepsie | / | Stade IV |
| 41 | ibuprofène | >8000 | 1 | Tentative d'autolyse | / | Stade IV |
| | paracétamol | 21000 | 1 | Tentative d'autolyse | | |

Tableau 4 : Hépatite médicamenteuse fulminante

On note que la moitié des patients ayant présenté une hépatite fulminante avait un IMC supérieur à 25 kg/m².

III.4.1.8 Médicaments éliminés par voie rénale chez les patients insuffisants rénaux

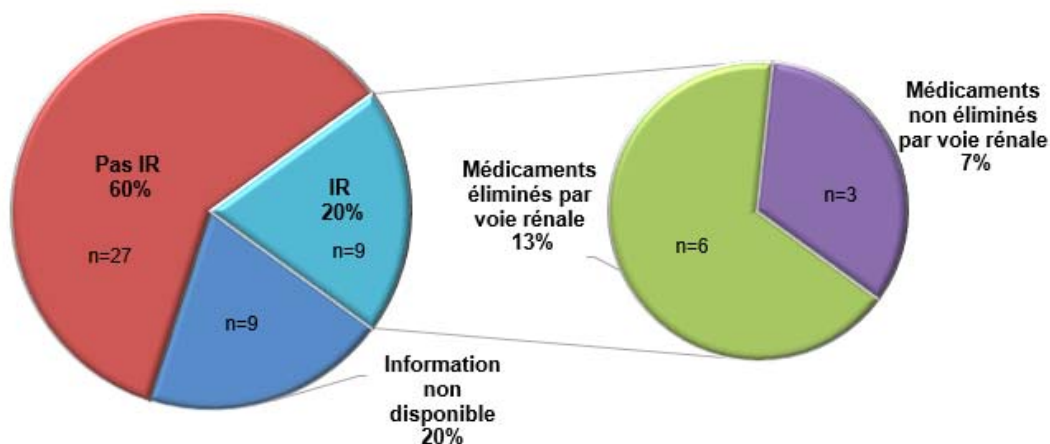


Figure 22 : Médicaments éliminés par voie rénale chez les patients insuffisants rénaux

Parmi les 6 médicaments éliminés par voie rénale et donc à risque de surdosage chez les patients insuffisants rénaux il y a : le nimésulide, l'alvéridine, la tianeptine, l'amoxicilline-acide clavulanique, la metformine et l'ibuprofène. Le mécanisme hépatotoxique est d'ordre immunologique pour ces médicaments et donc non dose-dépendant sauf pour la tianeptine dont l'hépatotoxicité est lié à la formation de métabolites toxiques éliminés par voie rénale.

III.5 Evolution de l'hépatite médicamenteuse

III.5.1 Evolution de la cytolysé hépatique une semaine après l'arrêt des médicaments suspectés

III.5.1.1 Par patient

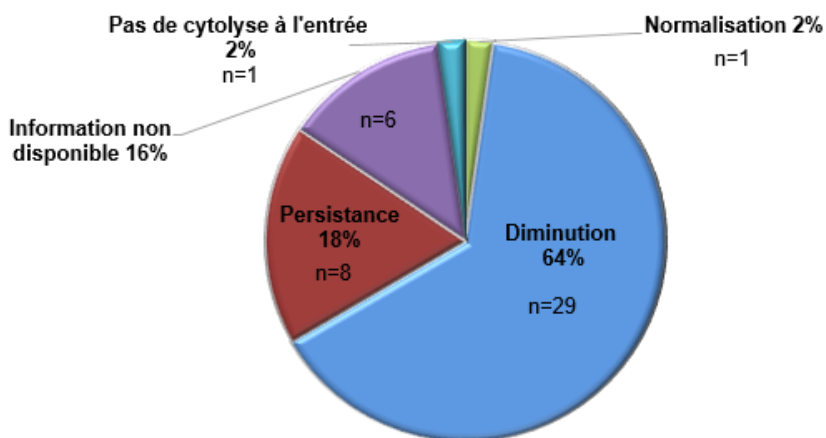


Figure 23 : Evolution de la cytolysé hépatique

Globalement, il n'y a aucun cas pour lequel la cytolyse s'est aggravée une semaine après l'arrêt du traitement.

III.5.1.2 Par classe médicamenteuse

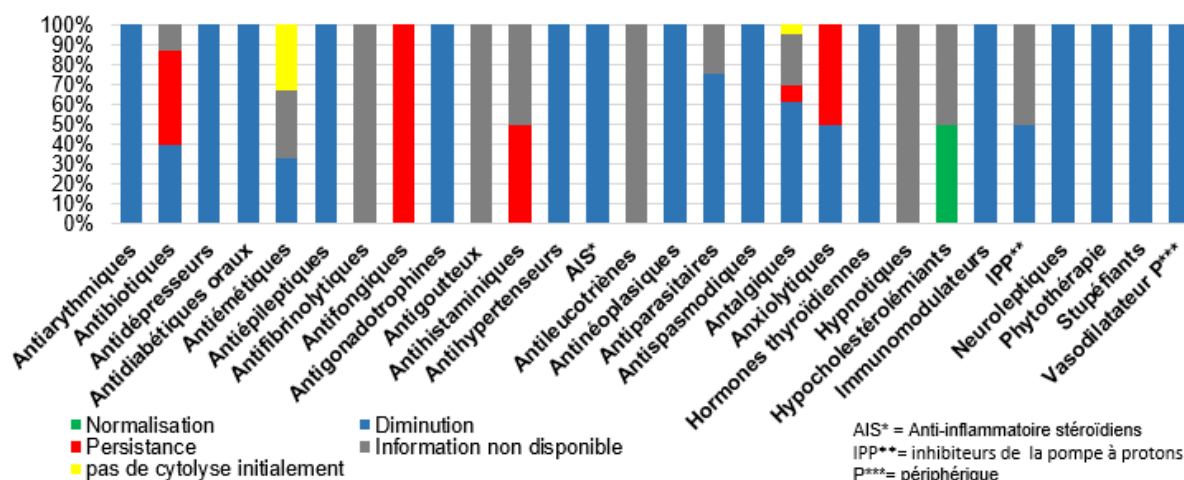


Figure 24 : Evolution de la cytolyse hépatique selon les classes médicamenteuses

Hormis les antibiotiques, les antifongiques, les antihistaminiques et les anxiolytiques pour lesquels l'hépatite persistait parfois plus d'une semaine après l'arrêt des traitements, on observe, le plus souvent, une diminution des transaminases à 7 jours.

III.5.2 Evolution de la cholestase une semaine après l'arrêt des médicaments suspectés

III.5.2.1 Par patient

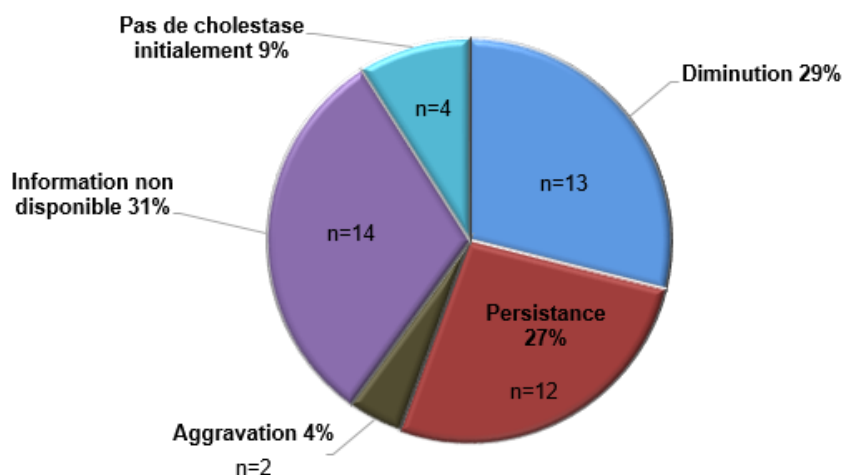


Figure 25 : Evolution de la cholestase

Il n'y a aucun cas pour lequel la cholestase a complètement régressé une semaine après l'arrêt du traitement.

III.5.2.2 Par classe médicamenteuse

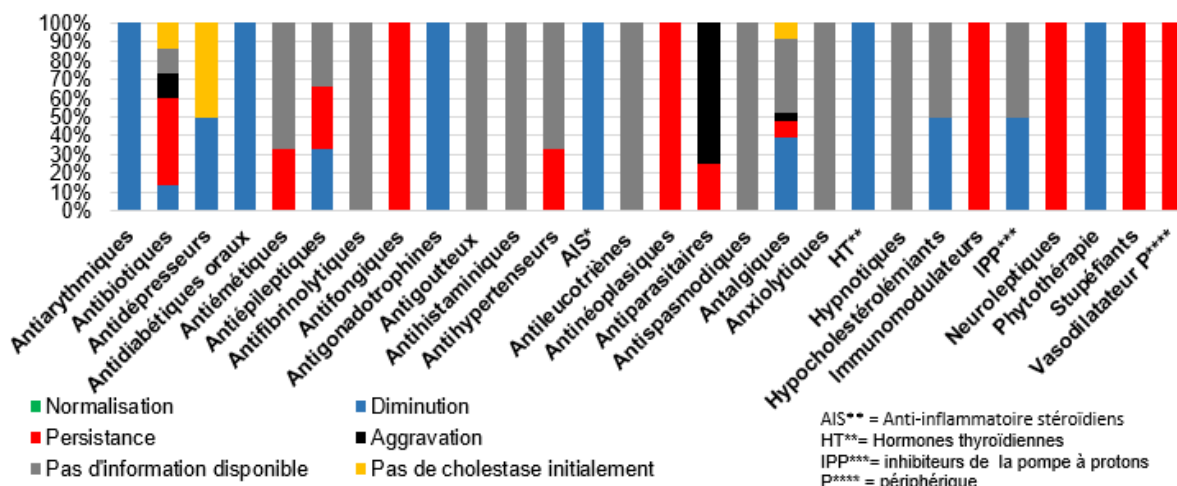


Figure 26 : Evolution de la cholestase selon les classes médicamenteuses

On observe que pour les antiparasitaires et les antibiotiques, la cholestase pouvait s'aggraver une semaine après l'arrêt des médicaments suspects.

III.5.3 Délai de normalisation du bilan hépatique après l'arrêt des médicaments suspects

Les délais de régression de la cytolyse étaient disponibles pour seulement 6 patients. Ceux de la cholestase étaient disponibles pour un patient.

| Patient No | Médicaments suspects | DR Transaminases (jours) | DR GGT et PAL (jours) |
|------------|---|--------------------------|-----------------------|
| 3 | pravastatine | 4 | |
| 4 | diltiazem / Naftidrofuryl | 330 | |
| 9 | metronidazole / ornidazole / piperacilline / tramadol | 14 | 30 |
| 15 | tramadol / kétoprofène / paracétamol | 10 | |
| 38 | amoxicilline | 16 | |
| 41 | paracétamol / ibuprofène | 75 | |

Tableau 5 : Délai de normalisation du bilan hépatique après l'arrêt des médicaments suspects

⁽¹⁾DR= Délai de régression

III.5.4 Survie suite à l'hépatite médicamenteuse

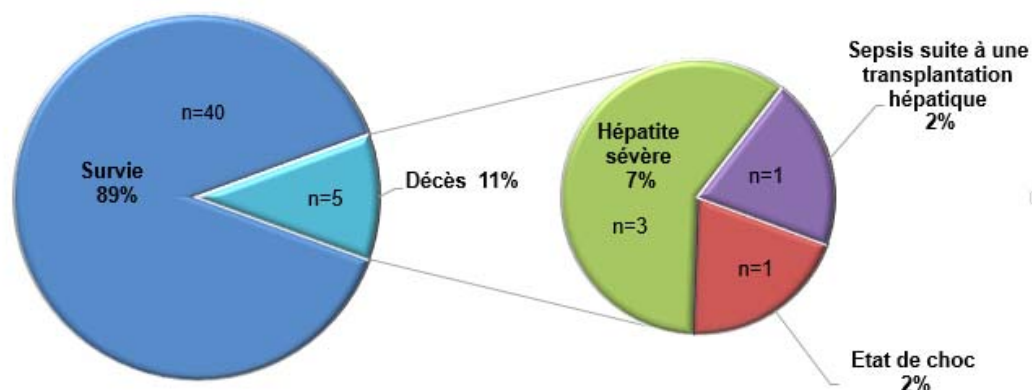


Figure 27 : Survie suite à l'hépatite médicamenteuse

Un seul patient a bénéficié d'une transplantation hépatique dont l'issue a malheureusement été fatale.

III.6 Comparaison avec les données bibliographiques disponibles

III.6.1 Fréquence des atteintes hépatiques décrites dans les monographies françaises des médicaments suspectés

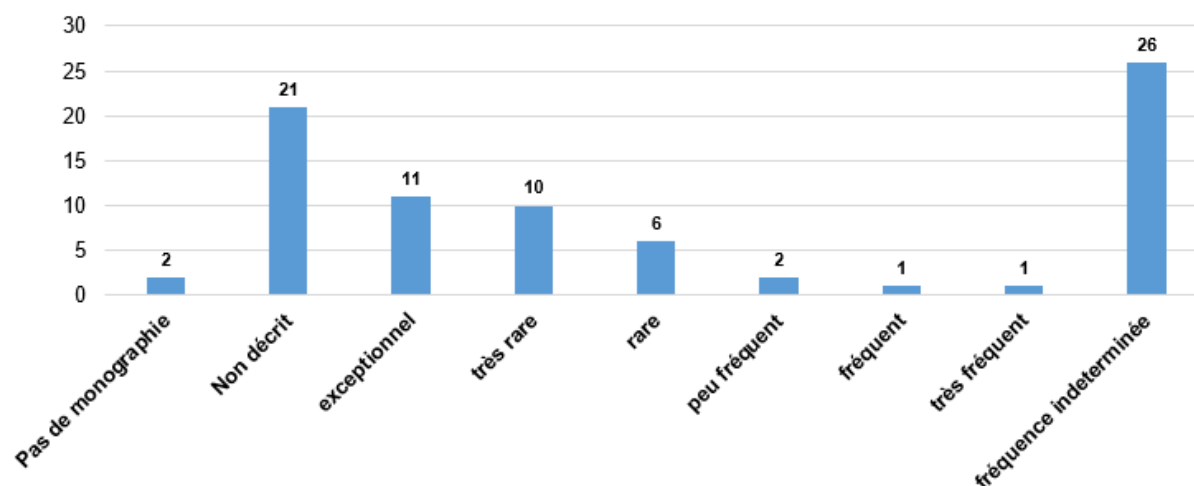


Figure 28 : Fréquence des atteintes hépatiques décrite dans la monographie des médicaments suspectés

Pour plus de 70% des médicaments suspectés (n=57), les atteintes hépatiques étaient décrites dans la monographie française (en dehors de l'ecstasy et du thé vert pour lesquels il n'y a pas de monographie disponible).

III.6.2 Mécanisme hépatotoxique décrit dans la littérature

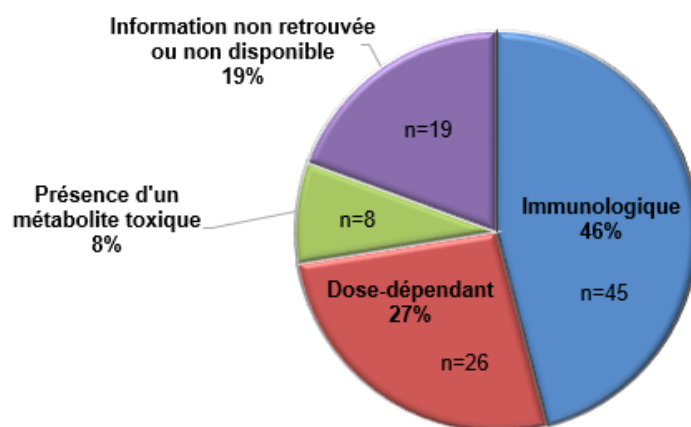


Figure 29 : Mécanisme hépatotoxique décrit dans la littérature avec les médicaments suspectés

On note que pour certains médicaments, plusieurs mécanismes hépatotoxiques étaient possibles.

III.6.3 Délais de survenue: comparaison avec les données de la littérature

| Patient No | DS ⁽¹⁾ parfaitement compatibles ⁽²⁾ | DS ⁽¹⁾ compatibles ⁽³⁾ | DS ⁽¹⁾ incompatibles ⁽⁴⁾ | DS ⁽¹⁾ non disponible ⁽⁵⁾ |
|------------|---|---|--|---|
| 1 | pyrazynamide | isoniazide rifampicine | | |
| 2 | amoxicilline, acide clavulanique | | | |
| 3 | Pravastatine | | | |
| 4 | | | Diltiazem Naftidrofuryl | |
| 5 | ecstasy | | | |
| 6 | | | | tramadol |
| 7 | paracétamol dextropropoxyfène | | | |
| 8 | paracétamol | alprazolam | | |
| 9 | métronidazole piperacilline | | | ornidazole tramadol |
| 10 | | | | féxofénadine |
| 11 | paracétamol flurbiprofène | | métopimazine | |
| 12 | rosuvastatine | | | |
| 13 | paroxétine | | | amoxicilline, acide clavulanique |
| 14 | lévothyroxine danazol paracétamol dextropropoxyphène amiodarone oméprazole | | | tramadol digoxine |
| 15 | kétoprofène paracétamol | | | tramadol |
| 16 | cefepodoxime paracétamol | | | |
| 17 | ibuprofène | | | |
| 18 | nimésulide | | | |
| 19 | alvépine | | | |
| 20 | tianéptine | | | |
| 21 | 6-mercaptopurine | | | |
| 22 | amoxicilline, acide clavulanique | | | |
| 23 | triméthoprime | | | |
| 24 | | | | tramadol |
| 25 | ibuprofène amoxicilline, acide clavulanique céfuroxime | | | |
| 26 | carbamazépine | | | |
| 27 | amoxicilline, acide clavulanique | | | |
| 28 | amoxicilline | josamycine | | |
| 29 | | | | L-asparaginase |
| 30 | | paracétamol dextropropoxyphène ibuprofène kétoprofène | | |
| 31 | ciprofloxacine | caspofungine | | |

| Patient No | DS ⁽¹⁾ parfaitement compatibles ⁽²⁾ | DS ⁽¹⁾ compatibles ⁽³⁾ | DS ⁽¹⁾ incompatibles ⁽⁴⁾ | DS ⁽¹⁾ non disponible ⁽⁵⁾ |
|------------|---|---|--|---|
| 32 | metformine | | | |
| 33 | paracétamol | | loxapine clonazépam | |
| 34 | | lisinopril, hydrochlorothiazide | | |
| 35 | amiodarone | | | |
| 36 | thé vert | | | |
| 37 | diclofénac gel | | | |
| 38 | amoxicilline | | | |
| 39 | ondansétron méthylprednisolone | | | |
| 40 | carbamazépine | | | |
| 41 | paracétamol ibuprofène | | | |
| 42 | | | | paracétamol dextropropoxyphène ibuprofène quinine zopiclone |
| 43 | paracétamol | montelukast acide tranexamique kétoprofène | métopimazine lansoprazole | tramadol |
| 44 | | | | paracétamol nefopam ketoprofène colchicine fexofenadine |
| 45 | | | | Diazépam |
| n= | 49 | 14 | 7 | 22 |

Tableau 6 : Délais de survenue de l'hépatite médicamenteuse : comparaison avec les données de la littérature

((1)DS=Délai de survenue ; (2)DS parfaitement compatible : lorsque le DS chez le patient est compris dans la fourchette des DS décrits dans la littérature ; (3) DS compatible : lorsque l'écart entre le DS chez le patient et la valeur la plus proche décrite dans la littérature est inférieur à quelques jours ; (4)DS incompatibles : l'écart entre le DS chez le patient et la valeur la plus proche décrite dans la littérature est supérieur à quelques semaines ; (5)DS non disponible : lorsque le délai de survenue n'était pas décrit dans la littérature ou non retrouvé chez le patient)

Concernant le paracétamol, le délai de survenue décrit dans la littérature est compris entre 1 jour et 14 ans (17). Dans cette étude, parmi les cas où le paracétamol était également suspecté (n=12), pour 10 cas, la responsabilité du paracétamol pouvait être retenue au vu des délais de survenue (délais de survenue parfaitement compatibles ou compatibles). Pour deux cas, la date d'instauration du paracétamol n'était pas connue.

Il n'est pas possible de trancher sur la responsabilité des médicaments figurant dans la colonne 4 (délais de survenue non comparés par manque de données disponibles).

III.6.3.1 Les délais de survenue incompatibles avec les données de la littérature

| No patient | Médicaments (médicaments de la colonne 3 du tableau 6) | Délai de survenue | Littérature |
|------------|---|-------------------|-----------------------|
| 4 | Diltiazem | 200 jours | 1 jour à 5 mois |
| | Naftidrofuryl | 200 jours | 7 semaines à 4,3 mois |
| 11 | Métopimazine | 1 jour | 1 mois |
| 33 | Loxapine | >365 jours | 1 à 3 semaines |
| | Clonazépam | 4 jours | 3 semaines à 4 mois |
| 43 | Métopimazine | 1 jour | 1 mois |
| | Lansoprazole | 1 jour | 13 jours à 5 semaines |

Tableau 7 : Délais de survenue pour les médicaments dont l'écart avec les données de la littérature sont supérieures à quelques semaines

Pour le patient numéro 4, bien que les délais de survenue ne soient pas compatibles avec ceux décrits dans la littérature avec le diltiazem et le naftidrofuryl avec un écart de respectivement 50 et 70 jours, l'étiologie la plus vraisemblable selon le clinicien était pourtant médicamenteuse

III.7 Déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance

Quatre cas (patient 21, 24, 36 et 39) soit 9% des cas ont été déclarés au centre régional de pharmacovigilance.

IV Discussion

Notre étude étant descriptive, nous n'exposerons ici que « les tendances » relatives à nos résultats sur les hépatites médicamenteuses en comparaison aux données de la littérature. Ces résultats doivent, bien entendu, être confirmés par une étude analytique.

Dans notre étude, les antalgiques (en dehors du paracétamol) représentent la classe médicamenteuse la plus souvent suspectée et dans plus de la moitié des cas, il s'agissait d'AINS. On rappelle que de nombreux AINS ont été retirés du marché du fait de leur hépatotoxicité : le benoxaprofen, le droxicam, le bromfenac, le pirprofen et le fenclofénac (18). Récemment (fin 2013), le nimésulide a été retiré du marché français suite à des cas d'hépatites fulminantes mortelles (19). Dans notre étude, un patient (n°18) a présenté une hépatite aiguë et sévère mais non fulminante au nimésulide, dont l'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement. Un autre patient (n° 37) a présenté une hépatite médicamenteuse au diclofénac gel. Le passage systémique du diclofénac gel après absorption à travers la peau est de l'ordre de 13,9 % après administration répétée par rapport à celui des formes orales de diclofénac (20). La survenue d'effets indésirables d'ordre systémique, tels qu'une hépatite, est donc possible. Les autres AINS incriminés dans notre étude étaient : l'ibuprofène (n=5), le flurbiprofène (n=1) et le kétoprofène (n=4). La fréquence de survenue des hépatites avec ces médicaments est exceptionnelle. Dans la littérature, l'acide acétylsalicylique est l'AINS le plus souvent suspecté lors d'hépatite médicamenteuse (21) mais nous ne le retrouvons pas dans notre étude. Il est décrit que l'hépatotoxicité des AINS serait idiosyncratique et liée à la formation de métabolites réactifs, à l'exception de l'acide acétylsalicylique pour lequel le mécanisme serait d'ordre immunologique (22) (23). Concernant le dextropropoxyphène, les hépatites médicamenteuses seraient le plus souvent de type cholestatique (24). C'est ce que l'on retrouve dans notre étude où les quatre hépatites médicamenteuses sous dextropropoxyphène ont toutes fini par être à prédominance cholestatique. On rappelle que le dextropropoxyphène a été retiré du marché en mars 2011 à cause du risque d'allongement de l'intervalle QT en cas de surdosage (25). Concernant le tramadol, peu de cas d'atteintes hépatiques ont été décrits dans la littérature. Lorsqu'elles surviennent, elles s'inscrivent le plus souvent dans un contexte de défaillances multi-viscérales avec surdosage (26). Dans notre étude, le tramadol était suspecté dans 6 cas parmi lesquels il était le seul

médicament suspect dans 2 cas (n°6 et 24). Pour l'un d'eux (patient n°6), la prise de tramadol s'effectuait dans un contexte de tentative d'autolyse avec une prise de 20 comprimés de Topalgic® (dosage des comprimés inconnu). Le patient a été dans le coma et hospitalisé en réanimation. Il n'y a pas eu de défaillances multi-viscérales pour ces deux patients. Concernant le néfopam, nous retrouvons un cas d'atteinte hépatique sans signe clinique dans la littérature (27). Dans notre étude, le néfopam a été suspecté pour un patient (n° 44) mais il n'était pas le seul médicament suspect. Concernant le paracétamol, 12 cas sont concernés dans notre étude. Dans la littérature, les hépatites au paracétamol sont bien décrites (21). On considère que le seuil de toxicité du paracétamol est de l'ordre de 10 grammes en une prise chez l'adulte (28). Dans notre étude, 6 patients ont ingéré une dose de paracétamol supérieure à 10g, avec un maximum de 24 g pour 3 d'entre eux. Des hépatites aiguës sévères peuvent survenir aux doses thérapeutiques du paracétamol, elles apparaissent dans des conditions particulières notamment chez les buveurs excessifs d'alcool et sont appelées "mésaventure au paracétamol" (29). Dans notre étude, parmi les 12 cas pour lesquels le paracétamol faisait partie des médicaments suspectés, 3 patients étaient des buveurs excessifs d'alcool (>30g/j chez l'homme et >20g/j chez la femme) (12). Sur le plan épidémiologique, de nombreuses études montrent que l'intoxication au paracétamol est l'une des premières causes d'hépatite fulminante (28). Dans notre étude, le paracétamol faisait partie des médicaments suspectés pour deux patients (n°33 et 41) sur les six ayant présenté une hépatite fulminante.

Dans la littérature, une étude de pharmaco-épidémiologie rapporte que les classes médicamenteuses les plus à risque d'hépatite seraient : les antituberculeux, les anticancéreux, les antibiotiques (antituberculeux non inclus) et les héparines (21).

- Concernant les antituberculeux, les atteintes hépatiques seraient l'un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ces médicaments, avec une incidence comprise entre 2% et 28%. Il s'agit également de l'effet indésirable le plus grave rencontré avec ces médicaments, avec des issues parfois fatales (30). Plus particulièrement, l'hépatotoxicité de l'isoniazide est due à la formation de métabolites toxiques : l'acétylhydrazine et surtout l'hydrazine qui induirait des dommages cellulaires irréversibles. L'hépatotoxicité propre de la rifampicine ou de la pyrazinamide administrées individuellement n'est pas encore bien connue. On sait, cependant, que l'association de l'isoniazide avec la rifampicine favoriserait la formation des métabolites toxiques de l'isoniazide, par induction enzymatique (30). Dans

notre étude, un seul patient (n°1) a présenté une hépatite induite par des antituberculeux : pyrazynamide, isoniazide et rifampicine.

- Concernant les anticancéreux, selon l'étude de pharmaco-épidémiologie de Meier et al. (21), les molécules les plus souvent incriminées sont : des antimétabolites (cytarabine et méthotrexate notamment), l'étoposide, la vincristine et le cyclophosphamide. Dans notre étude, un seul médicament antinéoplasique a été suspecté : la L-asparaginase (n°29). Ce médicament est une enzyme d'origine bactérienne qui lyse l'asparagine, un acide-aminé secondaire impliqué dans la croissance de nombreux cancers. La L-asparaginase présente une toxicité directe vis-à-vis des hépatocytes ce qui entraîne d'une part, une inhibition de la synthèse protéique notamment des facteurs de la coagulation et d'autre part, une inhibition de l'export des lipoprotéines et des lipides, ce qui est à l'origine d'une stéatose hépatique (31). On note que le patient n°29 présentait une insuffisance hépatocellulaire avec un taux de facteur V à 50% et un taux de prothrombine à 41%.

Le fait que l'on observe peu de cas d'hépatites sous antituberculeux et sous anticancéreux dans notre étude peut s'expliquer, du moins en partie, par une surveillance accrue de la fonction hépatique lors de l'exposition à ces médicaments dû fait de leur hépatotoxicité bien connue. Ceci permettrait une détection plus rapide et un arrêt médicamenteux plus précoce évitant ainsi la survenue d'une hépatite aiguë.

- Concernant les antibiotiques, dans notre étude, l'association amoxicilline-acide clavulanique était la plus souvent suspectée (33%). Ceci semble être en accord avec les données de la littérature puisque dans l'étude de Meir et al., elle concerne 47% des hépatites médicamenteuses induites par des antibiotiques (2). Les atteintes hépatiques sous amoxicilline-acide clavulanique sont de type cholestatique (32), c'est d'ailleurs ce que l'on retrouve avec les cinq cas décrits dans notre étude. Le mécanisme hépatotoxique serait immunoallergique et lié à la présence de l'acide clavulanique (33). En effet, les hépatites induites par des pénicillines semi-synthétiques dont l'amoxicilline, sont rares et, lorsqu'elles surviennent, sont plutôt de type cytolytique (33). Dans ce sens, la réintroduction de l'amoxicilline seule chez des patients ayant présenté une hépatite médicamenteuse induite par l'association amoxicilline-acide clavulanique, est le plus souvent négative (34). Dans la littérature, les autres antibiotiques les plus souvent incriminés sont : le cotrimoxazole et la ciprofloxacine (21). Un cas avec chacun de ces

antibiotiques a été décrit dans notre étude. D'autres familles d'antibiotiques peuvent être à l'origine d'hépatite médicamenteuse : les macrolides (josamycine dans notre étude), les céphalosporines (cefepodoxime et céfuroxime dans notre étude) et d'autres sous-familles de pénicillines dont les uréidopénicillines (pipéracilline dans notre étude) (32)(21) (35).

- Concernant les héparines, bien qu'il s'agisse d'une des classes médicamenteuses les plus souvent incriminées dans les hépatites médicamenteuses d'après l'étude de pharmaco-épidémiologie de Meier et al (21), nous n'en comptons aucun cas dans notre étude.

Dans la littérature, d'autres classes médicamenteuses ou médicaments sont classiquement décrits comme potentiellement à l'origine d'hépatite médicamenteuse (36) (37). Ceux que nous retrouvons dans notre étude sont : des antiépileptiques (carbamazépine et clonazépam), certains médicaments à visée cardiovasculaire (amiodarone, digoxine et statines), un immunodépresseur (6-mercaptopurine), un médicament de l'asthme (montélukast) et des antidépresseurs (paroxétine et tianeptine). On précise que tous les médicaments appartenant à ces classes médicamenteuses ne sont pas forcément tous hépatotoxiques (par exemple, le clonazépam).

De nombreux antiépileptiques sont hépatotoxiques, parmi lesquels la carbamazépine, l'acide valproïque, la phénytoïne, le phénobarbital, la lamotrigine, le topiramate, la gabapentine, la prégabaline et le lévétiracétam (36). Les hépatites sous carbamazépine sont le plus souvent aiguës et sévères (38)(39). Dans l'étude de Hopen et al., l'issue a été fatale pour les deux cas décrits, suite à une hépatite fulminante. On note que l'un d'eux présentait une cirrhose hépatique et que la survenue de l'hépatite médicamenteuse s'inscrivait dans un tableau clinique plus général avec une éruption cutanée, suggérant un mécanisme d'ordre immunologique. Dans ce sens, on retrouve d'autres cas dans la littérature où l'atteinte hépatique sous carbamazépine s'inscrit dans le cadre d'une éruption cutanée, notamment celui d'un DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (40). Dans notre étude, aucun des deux patients qui a présenté une hépatite fulminante sous carbamazépine n'a présenté d'éruption cutanée. Pour l'un d'eux, (n° 26), une transplantation hépatique a été nécessaire mais elle s'était malheureusement compliquée d'un sepsis et l'issue a été fatale. Concernant le clonazépam, seulement 5 cas d'atteintes hépatiques sont retrouvés dans la

littérature (41). Dans notre étude, un patient (patient n°33) a présenté une hépatite où le clonazépam était suspecté mais le paracétamol faisait également partie des médicaments suspectés.

Concernant l'amiodarone, les atteintes hépatiques sont le plus souvent aiguës et cytolytiques (42). La plupart des effets indésirables survenant sous amiodarone sont liés à l'accumulation de ce médicament dans les tissus lors d'une exposition à long-terme. Au niveau histologique, l'aspect est semblable à celui d'une hépatite d'origine éthylique, avec des signes de stéatose et de fibrose. La distinction entre les deux peut se faire grâce à la présence de corps lamellaires lysosomales au niveau phospholipidique (43) dans les hépatites induites par l'amiodarone. Dans notre étude, deux patients ont présenté une hépatite sous amiodarone (n° 14 et 35). Pour ces deux patients, l'atteinte a été aiguë mais à prédominance cholestatique. Pour le patient n°14, le délai de survenue était long, de l'ordre de plusieurs années. La digoxine était également suspecté chez ce patient mais dans la littérature, nous ne retrouvons aucun cas d'atteinte hépatique symptomatique avec ce médicament (44).

Concernant les statines, une élévation transitoire et modérée des transaminases ($<3N$) peut être observée, elle est le plus souvent asymptomatique et ne nécessite pas l'interruption du traitement. Celle-ci est commune à tous les hypolipémiants et serait liée à la modification de la perméabilité des membranes hépatocytaires (45). Les atteintes hépatiques symptomatiques sous statines sont très rares. Plusieurs mécanismes ont été avancés dans la littérature : une inhibition de la synthèse du mévalonate ou d'un métabolite en aval conduirait à des altérations de l'homéostasie cellulaire. Dans ce sens, une supplémentation en mévalonate préviendrait l'atteinte hépatique chez l'animal. Un mécanisme immunoallergique est également avancé mais le risque de réaction croisée entre les différentes statines est très rare (45). Dans notre étude, deux patients (n° 3 et 12) ont présenté une hépatite sous statine: pravastatine et rosuvastatine. Ces médicaments étaient les seuls suspects. Pour le patient 3, la pravastatine a été instaurée depuis plusieurs années. Dans la littérature, des délais de survenue très longs, jusqu'à 7 ans, ont été décrits avec la pravastatine (46).

Le patient n°21 a présenté une hépatite sous 6-mercaptopurine, un métabolite actif de l'azathioprine, utilisé en deuxième ligne chez ce patient pour une hépatite auto-immune sévère, en association à une corticothérapie. Ce médicament peut entraîner fréquemment des hépatites médicamenteuses. L'hépatotoxicité serait dose-dépendante et liée à la présence de métabolites toxiques, notamment le 6-

methylmercaptapurine (47). L'évolution a été favorable pour ce patient à l'arrêt du traitement.

Concernant le montélukast, les atteintes hépatiques décrites sont plutôt aiguës comme pour le cas de notre étude (patient n°43). Dans la littérature, les ponctions de biopsie hépatique retrouvaient une infiltration de polynucléaires éosinophiles suggérant un mécanisme hépatotoxique d'ordre immunologique. De plus, une réponse favorable à la corticothérapie est observée chez ces patients (48).

Concernant les atteintes hépatiques sous antidépresseurs, les antidépresseurs tricycliques et les IMAO sembleraient être plus à risque que les molécules plus récentes telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (49). Dans notre étude, deux patients ont présenté une hépatite sous antidépresseurs, la paroxétine, un ISRS (patient n°13) et la tianeptine, un antidépresseur non imipraminique non IMAO classé parmi « les autres antidépresseurs » (patient 20). Les cas d'atteintes hépatiques décrits dans la littérature sous paroxétine sont le plus souvent aigus et cytolytiques (50). C'est ce que l'on retrouve pour le patient n°13 dont l'hépatite a d'abord été à prédominance cytolytique puis est devenue à prédominance cholestatique. Le mécanisme hépatotoxique serait d'ordre immunoallergique (50). Moins de cas sont décrits avec la tianeptine, on note, cependant, que les atteintes hépatiques sont plutôt aiguës (51) comme pour le patient n°20. L'hépatotoxicité de la tianeptine a été d'autant plus importante chez ce patient insuffisant rénal que les métabolites hépatotoxiques de la tianeptine sont principalement éliminés par voie urinaire (51).

Les hépatites sous metformine sont bien décrites dans la littérature. Elles sont plutôt aiguës et peuvent être à prédominance cholestatique ou cytolytique. Le délai de survenue peut être long, jusqu'à 17 mois. Le mécanisme hépatotoxique est immunologique (52). Dans notre étude, un patient (n°32) a présenté une hépatite aiguë et fulminante sous metformine. Ce médicament était instauré depuis plus d'un an. On note que ce patient présentait une stéatose hépatique.

Concernant les antiparasitaires, les médicaments concernés dans notre étude sont le métronidazole et l'ornidazole pour le patient n°9 et la quinine pour le patient n°42. Pour le patient 42, la prise de quinine s'inscrivait dans un contexte de tentative d'autolyse, la spécialité Quinimax[®] étant normalement indiquée dans l'accès palustre. Plusieurs cas sont décrits dans la littérature avec ces antiparasitaires. Si l'atteinte hépatique sous métronidazole est le plus souvent aiguë et cytolytique avec une hépatotoxicité survenant dans un contexte de surdosage, l'atteinte hépatique

sous ornidazole est aiguë ou chronique et le mécanisme hépatotoxique est d'ordre immunoallergique (53)(54). Les atteintes hépatiques décrites avec la quinine sont aiguës et le mécanisme est immunoallergique. On observe parfois, au niveau histologique, des granulomes qui sont des amas de macrophages fusionnés. On parle alors d'hépatite granulomateuse (55)(56).

Concernant les antifongiques, nous retrouvons deux cas dans notre étude (patients n°23 et 31) avec le cotrimoxazole et la caspofungine (pour le patient 23, l'indication du cotrimoxazole était une pneumocystose (57)). L'hépatotoxicité du cotrimoxazole est plutôt liée au triméthoprime qu'au sulfaméthoxazole. Les atteintes hépatiques décrites avec ce médicament sont plutôt aiguës comme pour le patient n°23 (58). Par ailleurs, l'atteinte hépatique est bien décrite dans la monographie française avec la caspofungine, avec un risque peu fréquent.

Concernant les anxiolytiques, l'alprazolam et le diazépam ont été suspectées dans notre étude (patients n°8 et 45, respectivement). Le mécanisme de l'hépatotoxicité ne serait pas le même pour les deux molécules: pour l'alprazolam, le mécanisme semble plutôt être dose-dépendant alors que pour le diazépam, il serait soit d'ordre immunologique soit lié à la présence de métabolites toxiques (59)(60)(41). Concernant le zopiclone, très peu de cas ont été décrits dans la littérature(61). Dans notre étude, d'autres médicaments étaient suspectés chez le patient concerné (n°42).

Concernant les hépatites sous antihypertenseurs, deux patients sont concernés dans notre étude (n°4 et 34), l'un (n°4) a présenté une hépatite sous diltiazem et l'autre sous hydrochlorothiazide et lisinopril. Dans la littérature de nombreux cas sont décrits avec ces médicaments. Les atteintes sont le plus souvent aiguës et le mécanisme hépatotoxique est immunoallergique (62)(63)(64) .

Les atteintes hépatiques sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) décrites dans la littérature sont plutôt aiguës (65) (66). Dans notre étude, deux patients (patients n° 14 et 43) ont présenté une hépatite sous IPP, respectivement à l'oméprazole et au lansoprazole. Dans ces deux cas, l'hépatite était aiguë. Le mécanisme hépatotoxique serait idiosyncrasique mais ne semble pas être le même pour tous les IPP. Il n'est pas bien connu avec l'oméprazole mais serait lié à une inhibition des cytochromes P450 (67). Pour le lansoprazole, le mécanisme serait plutôt immunoallergique (65).

Concernant le méthylprednisolone, plusieurs cas d'hépatite aiguë cytolytique sont retrouvés dans la littérature. Le mécanisme hépatotoxique est immunoallergique. Des cas d'atteintes hépatiques suite à des réactivations virales

(EBV, Epstein Barr virus) ont été décrits (68) (69). Dans notre étude, un patient (n°39) a présenté une hépatite où la méthylprednisolone était suspectée. L'hépatite était aiguë et cytolytique puis était devenue cholestatique. Il n'y a pas de notion de réactivation virale chez ce patient.

Concernant la colchicine, plusieurs cas d'hépatite aiguë cytolytique sont retrouvés dans la littérature. La toxicité hépatique serait dose-dépendante (70). Dans notre étude, un patient (n°44) a présenté une hépatite aiguë sous colchicine mais ce médicament n'était pas le seul suspecté.

Concernant l'alvérine, une dizaine de cas d'hépatites aiguës cytolytiques sont retrouvés dans la littérature. Le mécanisme hépatotoxique serait lié à la présence d'auto-anticorps (71).

Concernant le naftidrofuryl, quelques cas d'atteintes hépatiques aiguës cytolytiques ou cholestatiques ont été décrits dans la littérature. Un cas d'hépatite granulomateuse a été décrit avec ce médicament (72).

Peu de cas d'atteintes hépatiques sous métopimazine et ondansétron ont été décrits dans la littérature et il s'agit plutôt d'atteintes aiguës (73)(74). Dans notre étude, 2 patients (patients n°11 et 43) ont présenté une hépatite à la métopimazine. Elle était aiguë pour un cas (patient n°43).

En ce qui concerne la loxapine, ce psychotrope à visée neuroleptique et sédatif, a été utilisé chez le patient n° 33 pour des agitations. Très peu de cas sont décrits dans la littérature (75).

Concernant la lévothyroxine, très peu de cas ont été décrits dans la littérature chez l'homme bien qu'une hépatotoxicité ait été mise en évidence chez l'animal (76).

Concernant l'acide tranexamique, nous ne retrouvons qu'un seul cas d'atteinte hépatique avec ce médicament dans la littérature. Il s'agit d'une hépatite veino-occlusive survenue dans un contexte de transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (77). Le cas décrit dans notre étude (patient n°43) ne correspond pas à ce cas de figure et d'autres médicaments étaient suspectés pour ce cas.

La féxofénadine est un antihistaminique utilisé notamment lors des allergies saisonnières. Nous retrouvons seulement un cas d'hépatite sous féxofénadine dans la littérature. Dans ce cas, l'arrêt de la féxofénadine a permis une régression des symptômes. La ponction de biopsie hépatique (PBH) retrouvait une infiltration de polynucléaires éosinophiles et les tests cutanés étaient positifs, suggérant un mécanisme immunologique (78). Dans notre étude, la féxofénadine était suspectée dans deux cas (patients n° 10 et 44). Pour le patient n°10, la prise de féxofénadine

s'inscrivait dans un contexte de tentative d'autolyse avec une prise de 5 comprimés de féxofénadine (soit 600 ou 900mg, les comprimés étant dosés soit à 120 mg soit à 180mg). Pour le patient n°44, la féxofénadine n'était pas le seul médicament suspecté. La ponction de biopsie hépatique n'a pas été réalisée pour ces patients.

Nous retrouvons dans notre étude, deux cas d'hépatites non induites par des médicaments mais, l'un par un stupéfiant : l'ecstasy et l'autre par un produit de phytothérapie : le thé vert. Il nous a semblé intéressant d'inclure ces deux cas car leur prise doit être recherchée au moment de l'interrogatoire du patient, en particulier en l'absence d'autre étiologie.

L'ecstasy ou 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA) est une amphétamine synthétique à propriété psychostimulante. Selon l'étude d'Andreu et al., l'ecstasy serait la deuxième cause d'atteinte hépatique chez les moins de 25 ans (79). L'hépatotoxicité de l'ecstasy n'est pas encore clairement connue. Elle serait liée à la présence de certains métabolites ou à des contaminants introduits lors de la préparation. Le MDMA est majoritairement métabolisé par le CYP2D6. Les métabolites intermédiaires réagiraient de manière importante avec le glutathion entraînant une diminution des stocks de ce peptide qui, pour rappel, intervient dans les réactions de détoxication et d'élimination des espèces réactives de l'oxygène. Ceci serait à l'origine d'une mort cellulaire par augmentation du stress oxydatif. (80). Certains auteurs mettent en avant un mécanisme d'hypersensibilité du fait de la présence de nombreux polynucléaires éosinophiles au niveau des espaces portes (79). Dans notre étude, un patient de 22 ans a présenté une hépatite à l'ecstasy alors qu'il consommait cette drogue depuis 12 semaines à raison d'une prise par semaine. Ceci est compatible avec les délais de survenue décrits dans la littérature, entre 4 à 48 semaines (79). L'hépatite était survenue 3 jours après la dernière prise. Malheureusement, l'évolution n'était pas connue puisque ce patient était sorti d'hospitalisation contre avis médical.

Concernant le thé vert (*Camellia sinensis*), une revue de la littérature retrouve 34 cas d'hépatites entre 1999 et 2008. Les effets bénéfiques et toxiques du thé vert seraient dus à la même molécule : le gallate d'épigallocatechol (EGCG), un polyphénol. En effet, si cette molécule possède un effet bénéfique sur la perte de poids, elle serait également à l'origine d'un stress oxydant au niveau hépatique. L'EGCG n'est pas retrouvé dans les autres sortes de thé notamment dans le thé noir car pour ces derniers, contrairement au thé vert, une étape de fermentation est

nécessaire et entraîne une oxydation des polyphénols. L'EGCG est une molécule polaire plus soluble dans les solutions hydroalcooliques que dans l'eau (81). En avril 2003, la spécialité Exolise® (gallate d'épigallocatechol) utilisée en complément de régimes amaigrissants, a été retirée du marché français suite à 13 cas d'atteintes hépatiques dont 4 graves. Cette décision s'appliquait pour cette spécialité, du fait de son mode de préparation particulier (extrait hydroalcoolique fort de thé vert) et ne s'appliquait pas aux autres médicaments contenant du thé vert (extrait hydroalcoolique faible, extrait aqueux et poudre de feuilles) autorisés en France. Elle ne remettait pas non plus en question l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation (82). Dans notre étude, un patient (n°36) a présenté une hépatite suite à la consommation de thé vert de la marque Yunnan Tuocha® sous forme de poudre en sachet. La quantité de thé vert consommée n'a pas été retrouvée. Le délai de survenue (15 jours) était compatible avec ceux de la littérature (10 jours à 7 mois) (83) et la responsabilité du thé vert a finalement été retenue chez ce patient après l'élimination des autres étiologies possibles.

Au total, pour tous les médicaments suspectés dans notre étude, il n'y a aucun médicament dont l'hépatotoxicité soit totalement inconnue de la littérature.

Par contre, dans la littérature, des classes médicamenteuses ou des médicaments classiquement décrits comme hépatotoxiques ne sont pas retrouvés dans notre étude, notamment : le furosémide, la daltéparine, l'acide acétylsalicylique (21), des antirétroviraux, des anesthésiques halogénés, des antiparkinsoniens : l'entacapone et le tolcapone, des médicaments utilisés en rhumatologie ou en gastro-entérologie : le methotrexate, la sulfasalazine, la mésalazine, la pénicillamine, les sels d'or, le strontium et des médicaments utilisés pour la goutte : l'allopurinol, le fébuxostat et le probénécide (36)(37).

En ce qui concerne les facteurs de risque potentiels :

- Dans notre étude nous retrouvons plus de femmes (60 %) que d'hommes ayant présenté une hépatite médicamenteuse. Ceci a été observé dans de nombreuses études notamment dans celle de Reuben et al. (37) avec 70,6% de femmes et celle de Sgro et al. (2) où ce pourcentage était de 64,7%.
- En comparant l'âge de notre population à celui de la population de l'étude de Sgro et al. (répartition par tranche d'âge : moins de 35 ans : 29% dans notre étude versus 12% dans l'étude de Sgro et al. ; 35-49 ans : 13% versus 21% ; plus de 50 ans : 58% versus 68%), la tranche d'âges des plus de 50 ans est la plus représentée dans notre étude comme dans celle de Sgro et al. Ceci peut

s'expliquer par une exposition plus importante aux médicaments chez les plus de 50 ans.

- Par ailleurs, la préexistence d'une pathologie hépatique (hépatite virale, stéatose hépatique non alcoolique, cirrhose, hépatite auto-immune) peut également favoriser l'apparition d'une hépatite médicamenteuse (1)(84). Une étude de cohorte comparant des patients traités par isoniazide et porteurs actifs ou inactifs du VHB, met en évidence que les patients présentant une réplication active du virus présentaient le plus souvent une perturbation du bilan hépatique inhérente au médicament et nécessitant l'arrêt de ce dernier (85). Dans notre étude, on observe que 2,2% des patients présentaient une hépatite B contre 0,65% dans la population générale (86). Cette comparaison est de 6,7% contre 0,6% (87) pour le VHC. On note que la comparaison est plus difficile pour le VHA qui n'évolue pas vers la chronicité (88) et pour le CMV dont l'infection s'exprime au moment de la primo-infection ou lors de réactivation (89).
- Dans notre étude, la moitié des hépatites fulminantes concernait des patients avec un IMC supérieur à 25 kg/m². En tout, 58% des patients de notre étude ont un IMC ≥ 25kg/m² et 29% étaient obèses (lorsque cette information était disponible). A titre de comparaison, la population française comptait 11,3% d'obèses en 2003 (13,5 % dans le Nord) (90) et 15% d'obèses en 2012 (21,8% dans le Nord) (91). Ceci est également observé dans l'étude de Reuben et al. où 43,6% des patients étaient obèses. Les patients obèses sont à risque de présenter une stéatose hépatique non alcoolique (NASH). En effet, il est décrit que 71 à 93% des patients subissant une chirurgie bariatrique présenteraient une NASH (92). La présence d'une NASH favoriserait la survenue de lésions hépatiques par les xénobiotiques (93). Concernant les effets de la malnutrition sur la survenue des hépatites médicamenteuses, cela concerne principalement les hépatites induites par le paracétamol, du fait de la déplétion en glutathion (1). Dans notre étude, un patient (n°5) avait un IMC à 15,6 kg/m². Celui-ci a présenté une hépatite à l'ecstasy, pour laquelle au vu du mécanisme de survenue présenté ci-dessus, la dénutrition a clairement été favorisante.
- Chez le sujet cirrhotique, il est décrit que l'issue des hépatites médicamenteuses est plus sévère (84). Dans notre étude, 75% des patients cirrhotiques (origine alcoolique pour tous) ont présenté une hépatite sévère contre 57% chez les patients non cirrhotiques. On note que dans notre étude,

9% des patients présentaient une cirrhose éthylique contre 0,5 à 0,75% dans la population française (94)(95). La sévérité des hépatites médicamenteuses chez le cirrhotique peut s'expliquer par une capacité de régénération des hépatocytes moins importante (3).

- Dans notre étude, un seul patient (n°21) présentait une hépatite auto-immune au moment de l'incident médicamenteux. Le médicament causal, la 6-mercaptopurine, n'était autre que le traitement immunosuppresseur destiné à traiter son hépatite auto-immune.
- L'association de plusieurs médicaments, par addition ou par potentialisation de leurs effets hépatotoxiques (1), est également un facteur de risque de survenue d'hépatite médicamenteuse. Dans notre étude, 42 % des hépatites étaient sévères lorsqu'un seul médicament était suspecté contre 67% lorsque plusieurs médicaments étaient suspectés.
- D'autres facteurs de risques sont décrits dans la littérature comme favorisant les hépatites médicamenteuses tels que la grossesse et certains polymorphismes génétiques. Dans notre étude, aucune patiente n'était enceinte et il n'y avait, par ailleurs, pas eu de recherche de polymorphisme génétique. On pense, en particulier, au patient n°1 qui a présenté une hépatite sous isoniazide (et autres antituberculeux) en sachant que les acétyleurs lents auraient une susceptibilité accrue à la toxicité de l'isoniazide.

Au total, notre étude suggère que les facteurs de risque potentiels de survenue des hépatites médicamenteuses sont : le sexe féminin, l'âge (>50 ans), l'obésité, la préexistence d'une hépatite virale, la préexistence d'une cirrhose d'origine alcoolique et l'association de plusieurs médicaments hépatotoxiques.

On compte parmi les inconvénients de notre étude tous ceux inhérents à une étude rétrospective : biais de sélection, biais de mémorisation ...

On précise que le choix du codage ayant permis la sélection des patients ayant présenté une hépatite médicamenteuse a été réalisé de façon collégiale avec le DIM. Plusieurs codages ont été testés notamment le « K71.9 Maladie toxique du foie sans précisions » sur un échantillon de quelques patients et il s'est avéré que le bruit de fond était beaucoup trop important. Le choix des codes K71.1 : « Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique » et K71.2 : « Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë » de la classification internationale des maladies de l'OMS (8) semblait être le meilleur compromis pour inclure un maximum de patients tout en limitant le bruit de fond. Ce choix a, en effet, permis de sélectionner 330 patients. Cependant, on ne

peut pas écarter le fait qu'un codage plus large aurait permis d'inclure plus de patients. Par ailleurs, les patients ayant présenté une hépatite au paracétamol étaient exclus de la liste du DIM grâce à la liste fournie par le Pr Louvet. Pourtant, malgré cette pré-sélection, l'analyse des dossiers informatisés sur SILLAGE et des dossiers papier retrouvait 61 patients ayant présenté une hépatite au paracétamol (annexe 1 et 2), démontrant ainsi la non exhaustivité de la précédente liste. Les explications possibles sont : l'oubli de la part des internes du service de gastro-entérologie de remplir cette liste, en particulier pour les patients hospitalisés sur de courtes périodes notamment le week-end ou lorsque plusieurs étiologies étaient suspectées en plus de la prise de paracétamol. Aussi, malgré l'identification par le DIM des patients ayant présenté une hépatite médicamenteuse grâce aux codages cités précédemment, l'étiologie médicamenteuse a pourtant été exclue pour 27 de ces patients. Cela peut être expliqué par :

- un diagnostic d'hépatite médicamenteuse infirmé par la suite et une non- correction des codages a posteriori. On précise que le codage du diagnostic principal est réalisé à la sortie d'hospitalisation. L'infirmité du diagnostic d'hépatite médicamenteuse pouvait être émise plusieurs mois après l'évènement aigu lorsque l'atteinte hépatique ne régressait pas malgré l'arrêt du (des) médicament(s) suspect(s).

- une erreur de codage

Cette étude a permis une correction à posteriori par le DIM du diagnostic principal retenu pour les 27 patients dont l'hépatite médicamenteuse n'a pas été confirmée.

Par ailleurs, seulement 9% des cas ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance ce qui est en accord avec les données de la littérature puisque l'on estime que 5 à 10% des événements indésirables graves sont déclarés (96). Cette étude a permis un enregistrement a posteriori de ces cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Enfin, si le nombre de patients inclus dans notre étude peut paraître faible, il reste comparable aux effectifs de la littérature : 51 cas dans l'étude de khalifa et al. (étude rétrospective sur 9 ans) (97).

V Conclusion

En dehors de quelques exceptions, la plupart des médicaments dont l'hépatotoxicité est décrite dans la littérature sont retrouvés dans notre étude. Concernant le fait que nous retrouvons dans notre étude peu de cas d'hépatites médicamenteuses avec des classes réputées pour être très hépatotoxiques (antituberculeux, anticancéreux, anesthésiques ...), une explication plausible serait qu'une surveillance de la fonction hépatique étant réalisée chez les patients de façon systématique pour ces médicaments, la survenue (ou la gravité) de cet effet indésirable serait évitée par un arrêt médicamenteux plus rapide. Cette explication est sans doute insuffisante puisque dans notre étude, nous retrouvons deux cas d'hépatites médicamenteuses sous carbamazépine, médicament nécessitant également une surveillance de la fonction hépatique. Il est important de souligner que même si notre étude ne portait pas sur les hépatites induites par le paracétamol seul, le rôle de ce dernier reste prépondérant. Aussi, si pour douze patients la prise de paracétamol est avérée, on ne peut pas exclure une prise non détectée de paracétamol par les autres patients. Par ailleurs, notre étude confirme l'étiologie multifactorielle inhérente à la survenue de la plupart des hépatites médicamenteuses. Les facteurs de risques mis en évidence ici sont : le sexe féminin, l'âge (>50 ans), l'obésité, la préexistence d'une hépatite virale, la préexistence d'une cirrhose d'origine alcoolique et l'association de plusieurs médicaments hépatotoxiques.

Une particularité de notre étude est qu'elle met en avant l'importance de l'interrogatoire et la recherche de l'ensemble des substances potentiellement hépatotoxiques même non médicamenteuses notamment la prise de produits de phytothérapie ou de stupéfiants. En effet, les produits de phytothérapie souvent considérés comme inoffensifs par les patients sont en réalité très peu étudiés. Parmi les produits de phytothérapie dont l'hépatotoxicité est actuellement connue en dehors du thé vert, on retrouve : la germandrée petit-chêne, le kava et la chélidoine. Enfin, le très faible pourcentage de cas notifiés au centre régional de pharmacovigilance dans cette étude confirme l'intérêt d'une sensibilisation continue des professionnels de santé à la déclaration des événements indésirables médicamenteux, en particulier lorsqu'ils sont graves. On précise qu'aucun des 5 cas d'hépatite médicamenteuse dont l'issue a été fatale n'a été déclaré.

Références bibliographiques

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):731–9.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatol Baltim Md. 2002 Aug;36(2):451–5.
3. CDU-HGE. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier-Masson. 2014.
4. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. Les Fonctions du Foie [en ligne] consulté le 23 août 2015 sur : <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html>.
5. Pariente A. Cytolyse hépatique (augmentation des aminotransférases) chez l'adulte. Hépatogastro. 2013;20:630–9.
6. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. Hepatol Baltim Md. 2011 Apr;53(4):1377–87.
7. Thériaque. Acide ursodésoxycholique - Propriétés pharmacodynamiques [en ligne] consulté le 23 août 2015 sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28442&info=CLASS>.
8. Dr Leclercq M. Hépatites toxiques et fulminantes [en ligne] consulté le 19 août 2015 sur : http://www.colmu.net/IMG/pdf/Dr_Mickael_leclercq.pdf.
9. OMS. Classification Internationale des maladies [en ligne] consulté le 17 juillet 2015 sur : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#/K70-K77>.
10. Société française de néphrologie. Calculateur clairance de la créatinine - MDRD [en ligne] Consulté le 19 août 2015 sur : <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>.
11. Francoz C, Durand F. Encéphalopathie hépatique : comment optimiser la prise en charge en réanimation ? Réanimation. 2007 Oct;16(6):498–503.
12. Recommandations OMS pour une consommation responsable | ama.lu A.s.b.l. [en ligne] consulté le 15 mai 2015 sur : http://www.ama.lu/alcool_oms.php.
13. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [en ligne] consulté le 15 mai 2015 sur : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
14. ANSM. Base de données publique des médicaments [en ligne] consulté le 19 août 2015 sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
15. Biour M. Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 19 août 2015 sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/bt_search.cfm.

16. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases. Base de données bibliographiques Livertox [l en ligne] consulté le 19 août 2015 sur : <http://livertox.nih.gov/>.
17. Biour M. Paracétamol-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 18 juillet 2015 sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1104.
18. Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Pathak A, Montastruc JL, the Club de Reflexion des cabinets de Groupe de Gastro-Enterologie (CREGG) and General Practitioner Networks. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004 Apr;18(2):201–6.
19. La revue prescrire. Demi-mesures mortelles. 2010;30(323):661.
20. eVIDAL. Monographie du diclofénac gel [en ligne] consulté le 19 juillet 2015 sur : <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=97658#effet>.
21. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):135–43.
22. Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med*. 1998 Jul;105(1):13S – 19S.
23. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002;25(9):633–48.
24. Rosenberg WMC, Ryley NG, Trowell JM, Mc Gee JO, Chapman RW. Dextropropoxyphene induced hepatotoxicity: a report of nine cases. *J Hepatol*. 1993 Jan;19(3):470–4.
25. Afssaps. Lettre aux professionnels de santé - Retrait du marché le 1er mars 2011 des spécialités contenant du dextropropoxyphène. 2011.
26. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to tramadol alone. *Forensic Sci Int*. 2008 Feb;175(1):79–82.
27. Emery P, Gibson T. A double-blind study of the simple analgesic nefopam in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1986 Feb;25(1):72–6.
28. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatol Baltim Md*. 2004 Jul;40(1):6–9.
29. Vanveuren C. Mesaventure thérapeutique au paracétamol : étude prospective monocentrique [Mémoire pour l'obtention du DES de Gastroentérologie et Hépatologie]. Université du Droit et de la santé de Lille; 2015.
30. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;23(2):192–202.

31. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases. L-asparaginase-Bases de données bibliographiques Livertox [en ligne] consulté le 8 janvier 2015 sur : <http://livertox.nih.gov/Asparaginase.htm>.
32. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection*. 2010 Feb;38(1):3–11.
33. Chapoutot C. Les hépatites et les atteintes des voies biliaires dues à l'amoxicilline-acide clavulanique. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1998;5(1).
34. Larrey D, Vial T, Micaleff A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, et al. Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut*. 1992 Mar 1;33(3):368–71.
35. Quattropani C, Schneider M, Helbling A, Zimmermann A, Krahenbuhl S. Cholangiopathy after short-term administration of piperacillin and imipenem/cilastatin. *Liver Int*. 2001 Jun;21(3):213–6.
36. Prescrire. Hépatites médicamenteuses en bref [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur : <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47331/0/PositionDetails.aspx>.
37. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):2065–76.
38. Biour M. Carbamazépine-Bases de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=279.
39. Hopen G, Nesthus I, Laerum OD. Fatal Carbamazepine-Associated Hepatitis: Report of Two Cases. *Acta Med Scand*. 2009 Apr 24;210(1-6):333–5.
40. Réaud S, Oberti F, Leclech C, Calès P. Hépatotoxicité à la carbamazépine au cours d'un DRESS syndrome. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2007 Feb;31(2):205–6.
41. Biour M. Clonazépam-Bases de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=408.
42. Biour M. Amiodarone-Bases de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=127.
43. Gilinsky NH, Briscoe GW, Kuo CS. Fatal amiodarone hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*. 1988 Feb;83(2):161–3.
44. Biour M. Digoxine-Bases de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=506.
45. Cadranel J-F, Seddik M, Loric S, Jeanne S. Statines : quelle hépatotoxicité et quelle surveillance? *Presse Médicale*. 2009 May;38(5):717–25.

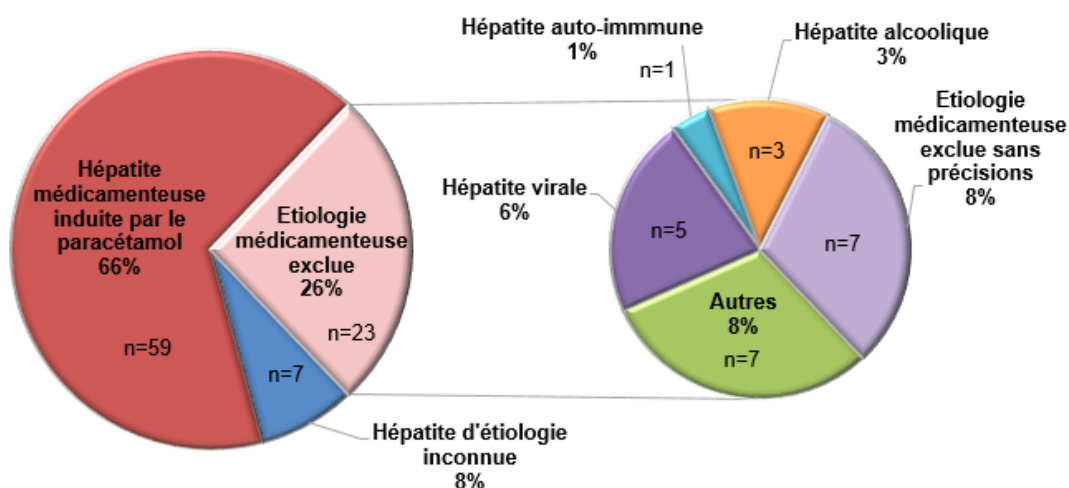
46. Biour M. Pravastatine - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1205.
47. Calabrese E, Hanauer SB. Assessment of non-cirrhotic portal hypertension associated with thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Feb;5(1):48–53.
48. Sass DA, Chopra KB, Wu T. A Case of Montelukast-Induced Hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*. 2003 Mar;98(3):704–5.
49. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2003 May;2(3):249–62.
50. Biour M. Paroxétine-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1108.
51. Biour M. Tianeptine-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1438.
52. Biour M. Metformine-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=933.
53. Biour M. Ornidazole-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1076.
54. Biour M. Métronidazole - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=965.
55. Biour M. Quinine -Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1259.
56. Geri G, Cacoub P. Granulomatose hépatique. *Rev Médecine Interne*. 2011 Sep;32(9):560–6.
57. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the Fungi. *Nature*. 1988 Aug 11;334(6182):519–22.
58. Biour M. Triméthoprime - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1499.
59. Biour M. http://www.biourtox.com/Mediquick7/bt_search.cfm [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=104.

60. Biour M. Diazépam-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=104.
61. Biour M. Zopiclone - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 19 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1588.
62. Biour M. Diltiazem - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=512.
63. Biour M. Lisinopril - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=863.
64. Biour M. Hydrochlorothiazide - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=742.
65. Biour M. Lansoprazole-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=838.
66. Biour M. Oméprazole-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1070.
67. Romero-Gomez M, Otero MA, Suarez-Garcia E, Diaz EG, Fobelo MJ, Castro-Fernandez M. Acute Hepatitis Related to Omeprazole. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1119–20.
68. Gutkowski K, Chwist A, Hartleb M. Liver Injury Induced by High-Dose Methylprednisolone Therapy: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Hepat Mon*. 2011 Aug 30;11(8):656–61.
69. Biour M. Méthylprednisolone - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=952.
70. Biour M. Colchicine - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=420.
71. Malka D, Pham BN, Courvalin JC, Corbic M, Pessayre D, Erlinger S. Acute hepatitis caused by alverine associated with anti-lamin A and C autoantibodies. *J Hepatol*. 1997 Aug;27(2):399–403.
72. Biour M. Naftidrofuryl - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1013.
73. Biour M. Ondansétron-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=1071.

74. Biour M. Métopimazine-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=408.
75. Biour M. Loxapine-Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=881.
76. Biour M. Lévothyroxine - Base de données bibliographiques Hepatox [en ligne] consulté le 14 août 2015 sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=855.
77. Mori T, Aisa Y, Shimizu T, Yamazaki R, Mihara A, Yajima T, et al. Hepatic veno-occlusive disease after tranexamic acid administration in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2007 Sep;82(9):838–9.
78. Johal A. Fexofenadine First report of eosinophilic hepatitis: case report. *Réactions*. 2008;1225:13.
79. Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogué S, et al. Ecstasy: A common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1998 Sep;29(3):394–7.
80. Guneyssel O, Onur OE, Akoglu H, Denizbasi A. Ecstasy-induced recurrent toxic hepatitis in a young adult. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008 Jun;69(3):260–5.
81. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;65(4):331–41.
82. Afssaps. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Exolise [en ligne] consulté le 29 mai 2015 sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-de-la-specialite-pharmaceutique-EXOLISE-R-gallate-d-epigallocatechol>.
83. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases. Green Tea - Bases de données bibliographiques Livertox [en ligne] consulté le 7 juillet 2015 sur : <http://livertox.nlm.nih.gov/GreenTea.htm>.
84. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1477–80.
85. Nguyen MH, Garcia G. Does isoniazid cause more serious hepatotoxicity in hepatitis B virus carriers? *Am J Gastroenterol*. 2002 May;97(5):1092–3.
86. INPES - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. L'hépatite B [en ligne] consulté le 17 août 2015 sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-B.asp>.
87. INPES - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. L'hépatite C [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-C.asp>.

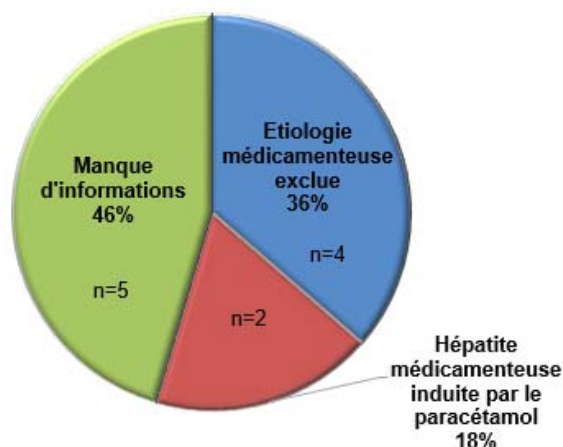
88. INPES - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. L'hépatite A [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-A.asp>.
89. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Les hépatites à Cytomégalovirus (CMV) [en ligne] consulté le 17 août 2015 sur: <http://www.fmcgastro.org/breves-de-congres/>.
90. INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE. ObEpi 2012- Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [en ligne] consulté le 23 août 2015 sur: http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf.
91. INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE. ObEpi 2003- Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [en ligne] consulté le 23 août 2015 sur: http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/EtudeObepi_obesite.pdf.
92. Tuyama AC, Chang CY. Non-alcoholic fatty liver disease: Non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2012 Sep;4(3):266–80.
93. Tarantino G, Conca P, Basile V, Gentile A, Capone D, Polichetti G, et al. A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato Res*. 2007 Jun;37(6):410–5.
94. INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cirrhose [en ligne] consulté le 18 août 2015 sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/cirrhose>.
95. SNFGE - société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. Cirrhose [en ligne] consulté le 8 août 2015 sur: <http://www.snfge.org/content/cirrhose>.
96. Rawlins M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Jul;26(1):1–5.
97. Khalifa M, Ben Jazia E, Atig A, Alaoua A, Ghannouchi N, Hachfi W, et al. Les hépatites médicamenteuses □: à propos de 51 cas. *Rev Médecine Interne*. 2009 Jun;30:S56.

Annexe 1 : Profils des patients exclus après étude de leur dossier médical informatisé (logiciel Sillage) (n=89)



Pour les patients dont l'hépatite était non médicamenteuse et notée « autres » sur la figure (n=7), le diagnostic final était : un lymphome de Hodgkin, une maladie de Wilson associée à la prise de paracétamol, une cirrhose alcoolique avec hépatite C, une stéatose gravidique avec prise de paracétamol, une « origine infectieuse » (sans précisions), un foie de choc chez un patient insuffisant cardiaque et une hépatite ischémique.

Annexe 2 : Profils des patients exclus après étude de leur dossier médical papier (n=11)



Pour 4 patients, l'étiologie médicamenteuse a été exclue et était finalement : soit une métastase pancréatique avec compression des voies biliaires soit un mécanisme auto-immun paranéoplasique au niveau hépatique et pancréatique, une maladie vasculaire du foie, une hépatite alcoolique chez un patient cirrhotique et pour le dernier patient, l'hépatite médicamenteuse a été exclue sans plus de précision.

Annexe 3: Les médicaments suspectés pour chaque patient

| Patient No | Médicaments suspectés |
|------------|--|
| 1 | isoniazide, pyrazynamide, rifampicine ⁽¹⁾ |
| 2 | amoxicilline, acide clavulanique ⁽²⁾ |
| 3 | Pravastatine |
| 4 | diltiazem / Naftidrofuryl |
| 5 | Ecstasy |
| 6 | Tramadol |
| 7 | paracétamol, dextropropoxyfène ⁽³⁾ |
| 8 | alprazolam / paracétamol |
| 9 | metronidazole / ornidazole / piperacilline / tramadol |
| 10 | féxofénadine |
| 11 | paracétamol / métopimazine / flurbiprofène |
| 12 | rosuvastatine |
| 13 | paroxétine / amoxicilline, acide clavulanique ⁽²⁾ |
| 14 | lévothyroxine / danazol / tramadol / paracétamol, dextropropoxyphène ⁽³⁾ / digoxine / amiodarone / oméprazole |
| 15 | tramadol / kétoprofène / paracétamol |
| 16 | cefpodoxime / paracétamol |
| 17 | ibuprofène |
| 18 | nimésulide |
| 19 | Alvérine |
| 20 | tianéptine |
| 21 | 6-mercaptopurine |
| 22 | amoxicilline, acide clavulanique ⁽²⁾ |
| 23 | cotrimoxazole |
| 24 | Tramadol |
| 25 | ibuprofène / amoxicilline, acide clavulanique ⁽²⁾ / céfuroxime |
| 26 | carbamazépine |
| 27 | amoxicilline, acide clavulanique ⁽²⁾ |
| 28 | josamycine / amoxicilline |
| 29 | L-asparaginase |
| 30 | Paracétamol, dextropropoxyphène ⁽³⁾ / ibuprofène / kétoprofène |
| 31 | ciprofloxacine / caspofungine |
| 32 | metformine |
| 33 | loxapine / clonazépam / paracétamol |
| 34 | lisinopril, hydrochlorothiazide ⁽⁴⁾ |
| 35 | amiodarone |
| 36 | thé vert |
| 37 | diclofénac gel |
| 38 | amoxicilline |
| 39 | ondansétron / méthylprednisolone |
| 40 | carbamazépine |
| 41 | paracétamol / ibuprofène |
| 42 | Paracétamol, dextropropoxyphène ⁽³⁾ / ibuprofène / quinine / zopiclone |
| 43 | métopimazine / montelukast / paracétamol / acide tranexamique / tramadol / lansoprazole / kétoprofène |
| 44 | paracétamol / nefopam / kétoprofène / colchicine / fexofénadine |
| 45 | diazépam |

Les médicaments séparés par une « , » sont associés dans une même forme galénique : (1) Rifater® ; (2) Augmentin® ; (3) Di-Antalvic® ; (4) Zestoretic®.

MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2014/2015

Nom : Brasselet
Prénom : Diana

Titre de la thèse : Hépatites médicamenteuses hors paracétamol: analyse des dossiers pris en charge par le service d'hépto-gastro-entérologie à partir des données du département d'information médicale

Mots-clés : Hépatite médicamenteuse, paracétamol non inclus

Introduction : L'hépatotoxicité des médicaments représente la principale cause de retrait du marché aux Etats-Unis. A l'heure actuelle, cet événement indésirable reste sous notifié en France. L'objectif de cette étude est de déterminer quels sont les médicaments, en dehors du paracétamol, à l'origine des hépatites médicamenteuses et d'identifier les facteurs de risque associés.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective des hépatites médicamenteuses, en dehors du paracétamol, survenues dans le service d'hépto-gastro-entérologie adulte du CHRU de Lille entre 2002 et 2014. L'identification des patients a été réalisée par le département d'information médicale (DIM). Une exclusion des cas d'hépatites induites par le paracétamol seul a été réalisée. Les cas où plusieurs médicaments étaient suspectés dont le paracétamol n'ont pas été exclus. Le recueil des données a été réalisé par analyse des dossiers informatisés et des dossiers papier.

Résultats : Pour 45 patients inclus, 80 médicaments ou produit de phytothérapie ou stupéfiant sans compter le paracétamol étaient, au total, suspectés. Dans 12 cas, le paracétamol était associé. Les antalgiques (hors paracétamol) et les antibiotiques représentent les classes médicamenteuses les plus représentées (respectivement 29% et 19 %). Les facteurs de risque mis en évidence sont : le sexe féminin, l'âge (>50 ans), l'obésité, la préexistence d'une hépatite virale, la préexistence d'une cirrhose d'origine alcoolique et l'association de plusieurs médicaments hépatotoxiques.

Conclusion : Pour l'ensemble des médicaments suspectés dans notre étude, il n'y a aucun médicament dont l'hépatotoxicité soit totalement inconnue de la littérature. A l'inverse, en dehors de quelques exceptions, la plupart des médicaments dont l'hépatotoxicité est décrite dans la littérature sont retrouvés dans notre étude. Les facteurs de risque retrouvés sont en accord avec les données de la littérature.

Membres du jury :

Président :

Pr. Pascal Odou, PU-PH, CHRU Lille

Directeur :

Pr. Alexandre Louvet, PU-PH, CHRU Lille

Assesseurs :

Pr. Jean-Marc CHILLON, PU-PH, CHU Amiens

Dr Marine Auffret, PH, CHRU Lille

Co-directeur :

Dr Sophie Gautier, MCU-PH, CHRU Lille

