

Réunion Paris 18 Novembre 2006

Actualités sur le foie et les médicaments

Dominique Larrey
Service d'Hépatogastroentérologie et
Transplantation
CHU Montpellier
dom-larrey@chu-montpellier.fr

**Hépatotoxicité des médicaments
Nouveautés**

- Nouveautés épidémiologiques
- Nouveaux médicaments hépatotoxiques

**Hépatotoxicité des médicaments
Nouveautés épidémiologiques**

- Etude prospective dans la Nièvre (81 000 hab)
- incidence : 14 / 100 000
 - X 16 celle notifications spontanées (8000 vs 500)

Hépatotoxicité des médicaments Nouveautés épidémiologiques

- Etude prospective cause insuffisance hépatocellulaire
aigüe (USA) sur 41 mois

- 17 centres de soins intensifs , 308 malades

- intoxication paracétamol : 39%

- autres médicaments : 13%

- Hépatites A + B : 12%

- indéterminée : 17%

Ostapowicz Ann Intern Med

Hépatotoxicité des médicaments Nouveautés

- Nouveautés épidémiologiques

- Nouveaux médicaments hépatotoxiques

Nouveaux médicaments hépatotoxiques

- Psychotropes

- Anti-rétroviraux

- Anti-coagulants

- Bosentan

- Plantes médicinales

Buprénorphine (Subutex) et risque hépatique

Utilisé comme produit substitutif à dose recommandée PO:

- cas très rares d'hépatite aigue résolutive

Utilisé par voie veineuse

- risque important d'hépatotoxicité (type cytolytique)
- mécanisme : toxicité mitochondriale

Cannabis et risque hépatique

Base expérimentale d'hépatotoxicité



Etude épidémiologique chez des patients HCV positifs

Hépatite C et cannabis

4

211 patients VHC+ non traités, date contamination connue

Consommation cannabis

- quotidienne : 32 %
- occasionnelle : 17 %
- absente : 51 %

Analyse multivariée : vitesse de progression de la fibrose > 0,08 U/an

consommation quotidienne cannabis RR = 4 IC95 [1,6-9,8]

AASLD2004 - D'après C. Hazode et al., Créteil, abstract 67 actualisé

**Hépatotoxicité des anti-dépresseurs
inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI)**

Enquête pharmacovigilance Montpellier 2004
(Réseau national de Pharmacovigilance)

158 cas collectés

- Fluoxétine : 45 cas
- Paroxétine : 63 cas
- Sertraline : 18 cas
- Citalopram : 30 cas
- Fluvoxamine : 2 cas

**Hépatotoxicité des anti-dépresseurs
inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI)**

- Hépatites aiguës surtout cytolytiques
- Plus rarement cholestatiques / mixtes
- Formes cliniquement sévères : 50% des cas
- Cas mortels : 4 cas
- Mécanisme mal connu

**Nouveaux médicaments
hépatotoxiques**

- Psychotropes
- Anti-rétroviraux
- Anti-coagulants
- Bosentan
- Plantes médicinales

Hépatotoxicité des anti-VIH

- Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase

- | | |
|---------------|-----------|
| . Didanosine | Videx® |
| . Zidovudine | Retrovir® |
| . Zalcitabine | Hivid® |
| . Stavudine | Zerit® |

- Inhibiteurs non nucléosidiques reverse transcriptase

- | | |
|--------------|-----------|
| . Névirapine | Viramune® |
| . Efavirenz | Sustiva® |
| . Delvirdine | |

Hépatotoxicité des anti-VIH

- Anti-protéases

- | | |
|--------------|-----------|
| . Ritonavir | Norvir® |
| . Indinavir | Crixivan® |
| . Saquinavir | Invirase® |
| . Nelfinavir | Viracept® |

Hépatotoxicité des anti-VIH

Nouvelle classe : inhibiteurs de CCR 5

Apliviroc: cas d' hépatites chez les volontaires sains



arrêt des essais cliniques

Effet de classe ou réaction isolée ???

Hépatotoxicité des anti VIH

Mécanismes

Toxicité mitochondriale

Réactivation virale B

Réactivation virale C

Nouveaux médicaments hépatotoxiques

- Psychotropes
- Anti-rétroviraux
- Anti-coagulants
- Bosentan
- Plantes médicinales

Hépatotoxicité des anti-coagulants

- Ximélagatran (Exanta)
- Héparines et dérivés

Hépatotoxicité du ximélagatran (Exanta)

- Anti – thrombine orale facile à utiliser
(dose uniforme; pas dosage INR)
- ALT > 3N : 7,9% dans essais cliniques
- Plusieurs cas d'hépatites
- Hépatite grave: 1 cas « possible »
2 cas « douteux »

Hépatotoxicité des héparines?

Héparine et dérivés de bas poids moléculaires

- ALT > N : 15 – 80 %
- ALT > 3N : 6% dans essais cliniques
- délai : 5 – 8 jours
- Absence de cas d'hépatites cliniques

Mécanisme ??

Nouveaux médicaments hépatotoxiques

- Psychotropes
- Anti-rétroviraux
- Anti-coagulants
- Bosentan
- Plantes médicinales

**Hépatotoxicité du bosentan
(Tracleer)**

- indiqué dans HTAP
- cas de cholestase
- inhibiteur de transporteur biliaire (Bsep)

Plantes médicinales

- **Glucomannan** (*Amorphophalus Konjac*)
- **Ganoderma Lucidum** (**Lingzhi**)
- **Jus « Noni »** (*Morinda citrifolia*)

Plantes médicinales

- **Glucomannan** (*Amorphophalus Konjac*)
- **Hypocholestérolémiant**
- **Hépatite cholestatique**

Plantes médicinales

- *Ganoderma Lucidum* (Lingzhi)
- Extrait de champignon (triterpénoïdes)
- Utilisé comme hépatoprotecteur et anti-tumoral
- Hépatite cholestatique

Plantes médicinales

- Jus « Noni » (*Morinda citrifolia*)
- Plante à utilisation populaire polyvalente
« améliore la santé sans spécificité »
- prise sous forme de boisson
- Hépatites dont une suivie de transplantation

Exemples d'interactions médicamenteuses liées aux plantes médicinales

Plante	Médicament	Effet
Millepertuis	Cyclosporine	Immunosuppression ↓
Réglisse	Prednisolone,	Rétention hydrosodée
«	spironolactone	Rétention hydrosodée
TJ9	Prednisolone	Immunosuppression
Gingko	Anti-aggrég, anticoag	Fonction plaquettes
Ginseng	«	« Baisse INR
Papaye	«	« Augmente INR

Effets des maladies chroniques du foie sur l'administration des médicaments

Risque d'hépatotoxicité

Hépatopathies alcooliques chroniques

- Paracétamol : hépatite cytolytique
- Méthotrexate : NASH et fibrose
- Anti-tuberculeux (isoniazide, pyranizamide) hépatite cytolytique

Stéatohépatite non alcooliques

- Méthotrexate : aggravation SHNA et fibrose
- Anti-rétroviraux (IRTN) :aggravation SHNA et fibrose ?
- Statines: pas de risque accru
- Rosiglitazone :pas de risque accru

Hépatites chroniques VHC et VHB

- **Anti-rétroviraux : hépatites aiguës divers types**
- **Anti-tuberculeux : hépatite aiguë cytolytique**
- **AINS: ibuprofène : hépatite aiguë ?**
