

# Cholestase due aux médicaments

***Raoul Poupon***

**Hôpital Saint-Antoine, Paris**

- Le foie est le principal site de la détoxification et de l'élimination des xénobiotiques, une fonction qui l'expose à leur toxicité. Plus de mille médicaments, toxines et plantes médicinales ont été rendus responsables d'atteintes hépatiques cytolytiques ou cholestatiques.
- L'étude française prospective effectuée dans la population générale (Hepatology 2002) indique une incidence annuelle de l'ordre de 14/100000 dont environ la moitié des cas de type cholestatique ou mixte.
- L'immense majorité des cas relève de réactions idiosyncrasiques ou « d'hypersensibilité ». Les médicaments pris par voie orale à une dose supérieure à 50 mg/jour et ayant une forte extraction hépatique sont les plus susceptibles d'être responsable d'hépatotoxicité (« the dose and metabolism makes the poison » Clin Res Hepatol Gastroenterol 2010).
- Les hépatites cholestatiques ou mixtes sévères, plus fréquentes chez les sujets âgés auraient un meilleur pronostic que les formes cytolytiques, plus fréquentes chez les sujets jeunes, en terme de survie sans transplantation.
- Il est classique de distinguer 4 formes anatomocliniques :
  - a) les cholestases aiguës sans signes d'hépatite parenchymateuse (ex : estrogènes et stéroïdes anabolisants) ;

- b) les cholestases aiguës associées à une inflammation portale et lobulaire (ex : amoxicilline, AINS, atorvastatin...);
  - c) les cholestases aiguë associées à une cholangite destructrice (ex : amoxicillin-clavulanate, dextropropoxyphene, phénothiazine...);
  - d) Les cholestases chroniques avec ductopénie (ex : neuroleptiques, thiabendazole,...)
- Les formes aiguës sévères (hyperbilirubinémie) posent des problèmes diagnostiques et de prise en charge thérapeutique difficiles du fait de l'intensité du prurit, de la dénutrition, des défaillances viscérales (rein, sujet âgé...), des réactivations virales ou du sepsis associés. Les principaux diagnostics différentiels sont en fonction du contexte : une anomalie génétique latente portant sur les transporteurs biliaires (sujet jeune), les infections (virale, bactérienne), le syndrome d'activation des macrophages avec ou sans hémopathies ou maladies auto-immunes.
  - Physiopathologie :  
L'idiosyncrasie est expliquée par les interactions complexes entre 5 types principaux de facteurs :
    - a) génétiques, touchant le métabolisme du xénobiotique (transporteurs hépatiques et biliaires, récepteurs nucléaires, activité des cytochromes, balance régulant la génération et la détoxification des ROS), le système immunitaire de l'hôte (HLA de classe I);
    - b) interactions médicamenteuses facilitant ou réduisant le métabolisme du xénobiotique supposé coupable.
    - c) capacité du médicament ou de son métabolite à se comporter comme un haptène, à se fixer sur les molécules HLA I et activer les cellules T CD 8 (ex : les Bétalactams).

- d) capacité du médicament ou son métabolite à produire une réactivation des virus herpes (EBV, HHV6, HHV7, CMV), « The role of virus reactivation in idiosyncratic reactions to drugs » (Sci Transl Med 2010, Gastroenterology 2011).
- e) existence d'un syndrome inflammatoire de l'hôte au moment de l'exposition au(x) médicament(s) supposé(s) coupable(s).

- **Références :**

Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55

Chalasan N et al. Causes, clinical features, and outcomes from prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34.

Pauli-Magnus C, Meier P J. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006;44:778-87.