

Réunion Paris 18 Novembre 2006

## Actualités sur le foie et les médicaments

Dominique Larrey

Service d'Hépato-gastroentérologie 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 habs)

- incidence : 14 / 100 000

- X 16 celle notifications spontanées ( 8000 vs 500)

---

---

---

---

---

---

---

## **Hépatotoxicité des médicaments Nouveautés épidémiologiques**

-Etude prospective cause insuffisance hépatocellulaire aigue ( 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]

AASLD 2004 – D'après C. Hezode 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 aigues surtout cytolytiques

-Plus rarement cholestatisques / 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

Aploviroc: 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 ( triterpènoïdes)
- 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, « spironolactone	Rétention hydrosodée 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 accrû
- Rosiglitazone :pas de risque accrû

---

---

---

---

---

---

## **Hépatites chroniques VHC et VHB**

- Anti-rétroviraux : hépatites aigues divers types
- Anti-tuberculeux : hépatite aigue cytolytique
- AINS: ibuprofène : hépatite aigue ?

---

---

---

---

---

---

---