Hépatites médicamenteuses et toxiques
Actualités 2019

Dominique Larrey

Hôpital Saint Eloi – CHU Montpellier

dom-larrey@chu-montpellier.fr

Liens d’ intérêts

Membre d’un « Drug Safety Monitoring Board » dans des essais cliniques (DSMB/DMC) ou conseiller:

Sanofi, Novartis, Bayer Healthcare, Pfizer, J and J, Merck, Intercept, MMV, AstraZeneca, Aegerion, DNDI, Debiopharm, Serono, Preglem, Galderma, Syneos, Greenwich

Hépatotoxicité des médicaments

Implique plus de 1300 molécules

Première cause d'insuffisance hépatique

Première cause de mortalité médicamenteuse

Première cause d'arrêt des essais thérapeutiques

Première cause de retrait des médicaments

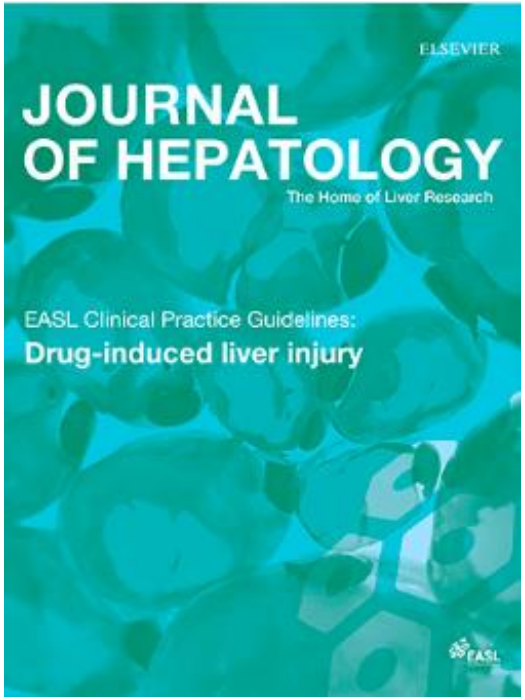
Larrey et al Schiff's hepatology texbook ,12th Eds 2018; LiverTox 2019;

Kaplowitz N and De Leve L Drug-induced Liver Disease 3rd ed. 2017

EASL Clinical practice Guidelines: Drug-induced liver injury (DILI)

- Assertions et recommandations proposées
- Par un groupe de 6 experts
- Revue par des experts externes

Méthodologie
- Revue de la littérature
- Niveau de preuve selon celle-ci
- Avis d'experts quand la littérature est limitée



Basée sur the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Level of evidence 2009.
https://www.cebm.net?0=1025 et recommandées pour les CPGs de l'EASL

Assertions et recommandations centrées sur les atteintes hépatiques idiosyncratiques

- Réaction imprévisible, chez certains patients lors de la prise du médicament à dose recommandée, dans la bonne indication selon le bon usage du produit
- Non liée à la dose
- Rare/très rare <100-1/1 000 000
- Mécanismes souvent inconnus
- Rarement détecté dans les études toxicologiques, pré-cliniques et dans les essais thérapeutiques`
- Latence de survenue variable
- Expression clinique et sévérité variables

Exemples de médicaments responsables d'atteintes hépatiques idiosyncratiques

Allopurinol	Halothane	Pyrazinamide
Amiodarone	Isoniazide	Propylthiouracil
Amoxicilline-clavulanate	Ketoconazole	Statines
Bosentan	Leflunomide	Sulfamides
Dantrolene	Lisinopril	Terbinafine
Diclofenac	Lapatinib	Ticlopidine
Disulfiram	Methyldopa	Tolcapone
Felbamate	Minocycline	Trovafloxacine
Fenofibrate	Nitrofurantoïne	Ketoprofène
Flucloxacilline	Pazopanib	Naproxène
Flutamide	Phenytoine	Ibuprofène

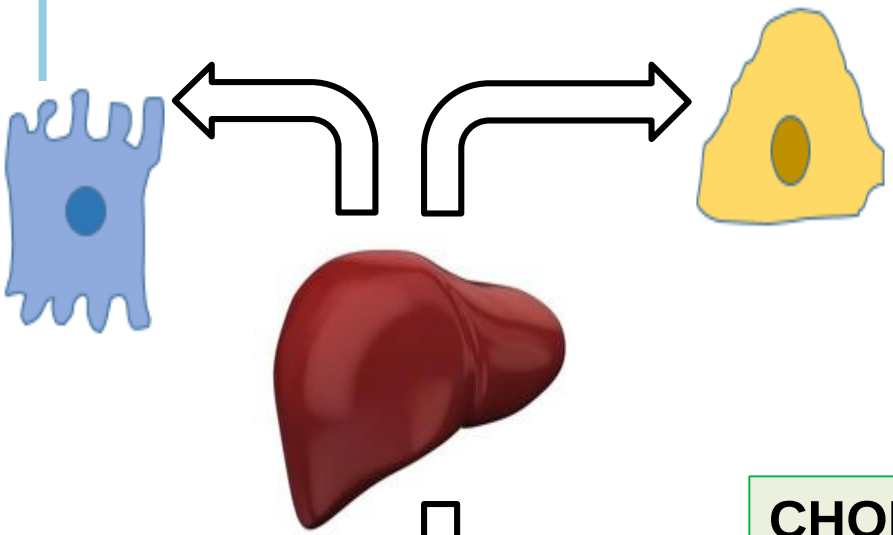
Types d'atteintes hépatiques observées avec les médicaments et autres xénobiotiques

Hépatite aiguë cytolytique
cholestatique ou mixte
Stéatose microvésiculaire ou macrovésiculaire
Stéatohépatite
Phospholipidose
Hépatite granulomateuse
Hépatite chronique
Adénome

HEPATOCYTE

Fibrose péri sinusoïdale

CELLULE STELLAIRE



CELLULE ENDOTHELIALE

Maladie veino-occlusive
Dilatation sinusoïdale
Péliose
Syndrome de Budd Chiari
Angiosarcome

CHOLANGIOCYTE

Cholangite aiguë et chronique
Cholangite sclérosante
cholangiocarcinome

Buprénorphine (Subutex®)

et risque hépatique par voie veineuse

Produit substitutif aux addictions aux morphiniques

Utilisation à dose recommandée PO:

- cas rarissimes d'hépatite aigue résolutive

Utilisé par voie veineuse:

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

Utilisé en sniff:

- toxicité occasionnelle

Hépatotoxicité médicamenteuse
Actualité

- Epidémiologie
- Révisions des définitions cliniques
- Hépatites autoimmunes
- Plantes et compléments alimentaires

Incidence annuelle des hépatites médicamenteuses dans des populations générales

Pays	Type d'étude	Incidence
Royaume Uni	Rétrospective	2.4/100 000
Suède	Rétrospective	2.3/100 000
Islande	Prospective	19 /100 000
France	Prospective	14 /100 000 9000 cas/an

De Abajo et al Br J Clin Pharmacol 2004; 58:71-80; De Valle et al Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1187-95; Sgro C et al Hepatology 2002;36:451-5: Björnsson Semin Liver Dis 2014 34:115

Hépatites graves médicamenteuses

Etude prospective d'indication de transplantation pour hépatite grave en France de 2015 à 2016 (17 centres) : 148 patients

Causes non médicamenteuses	44.5%
Hépatite auto-immune	14.3%
Hépatite B	6.7%
Autres virus	3.4%
Hépatite alcoolique	5.0%
Champignon	3.4%
Causes vasculaires	8.4%
Autres causes	3.4%
Paracétamol	42.6%
Autres médicaments à dose thérapeutique	8.4%
Causes indéterminées	4.2%

Larrey et al EASL 2018 J Hepatol 2018; 70 (Suppl 1) 258

Hépatites graves médicamenteuses

Etude prospective d'indication de transplantation pour hépatite grave en France de 2015 à 2016 (17 centres) : 148 patients

Répartition des intoxications au paracétamol

Intoxication volontaire
- **10 gr +++**

60%

Mésusage
Atteinte accidentelle < 10 gr

40%

Larrey et al EASL 2018 J Hepatol 2018 70 (Suppl 1) 258

Hépatotoxicité médicamenteuse
Actualité

- Epidémiologie
- Révisions des définitions cliniques
- Hépatites autoimmunes
- Plantes et compléments alimentaires

Critères biochimiques d'hépatotoxicité

ALT ≥ 5 ULN

PA ≥ 2 ULN (surtout si élévation des 5'nucleotidase ou GGT sans lésion osseuse)

ALT ≥ 3 ULN + ≥ + bilirubine totale ≥ 2 ULN

Aithal et al. Clin Pharmacol Ther 2011

Sévérité de l'atteinte hépatique revisitée

Adaptée d'après Fontana et al Hepatology 2010; Aithal et al CPT 2011
EASL GUDILINES 2019

1) Minime: Augmentation asymtomatique des transaminases (y compris grade 3 et 4 OMS) (par ex. ALT >10N) avec bilirubine <2N, INR<1.5

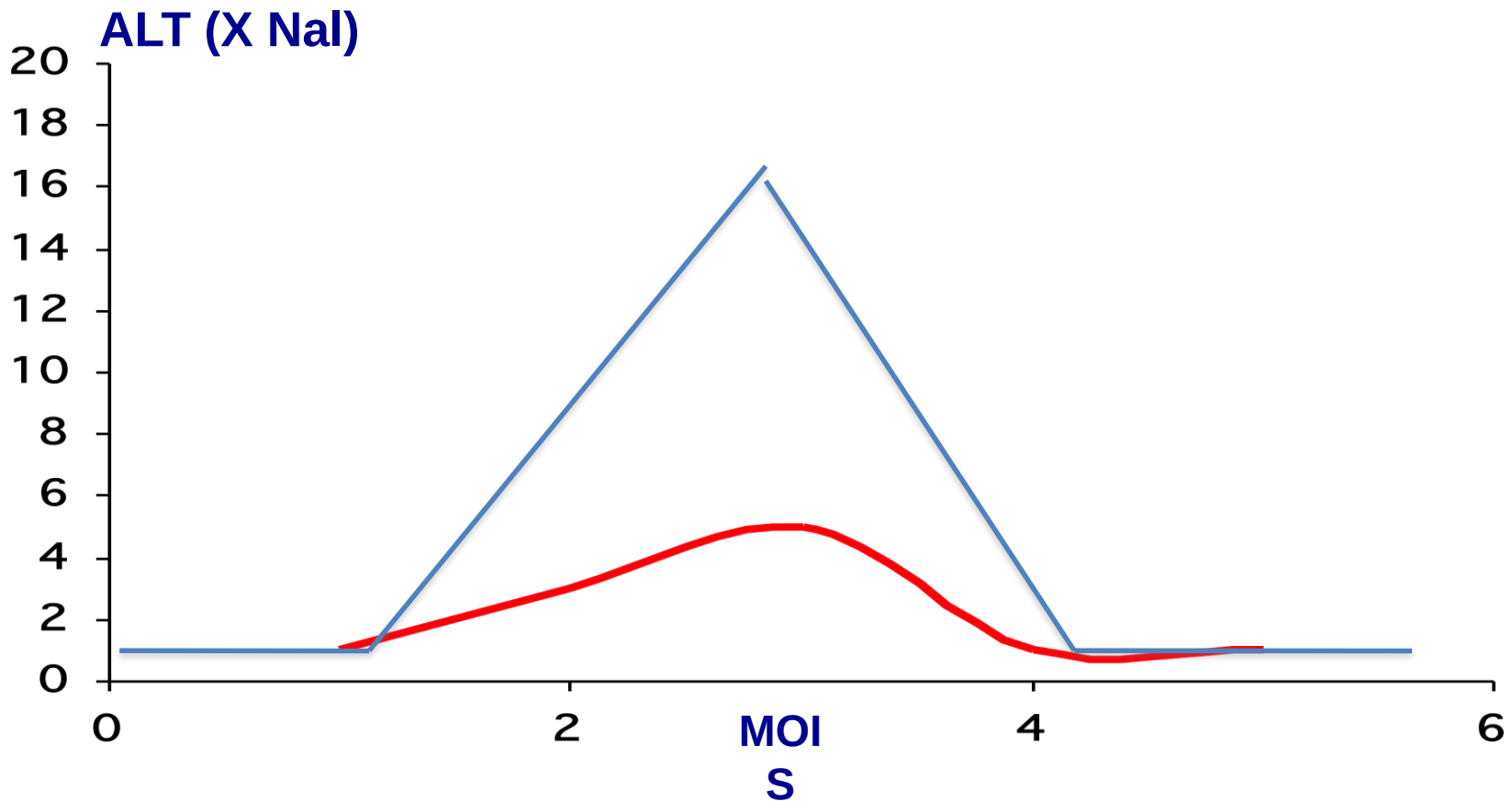
2) Modérée: Hépatite avec signes cliniques (souvent peu spécifiques) avec bilirubine<2N et INR<1.5

3) Modérée: Hy's law case: ALT> 3N + Bilirubine >2 N

4) Grave: Insuffisance hépatocellulaire (Ictère + TP < 50%)

5) Très grave: Transplantation hépatique - Décès

Foie et médicaments
Adaptation



Médicament

Critères cliniques
Elimination des autres causes

- Atteinte hépatique ou biliaire antérieure
- Alcoolisme
- Hépatites virales HAV, HBV, HCV, HDV, HEV,
  CMV, virus Epstein-Barr , Herpes
- Obstruction biliaire (échographie, etc…)
- Hépatite/cholangite auto-immune
- Ischémie/congestion hépatique (personnes agés)
- Maladie de Wilson (enfants, adultes jeunes)

Conduite pratique devant une augmentation isolée des transaminases

ALT > 8 N → arrêt

ALT 3-8N → contrôle rapproché:
si augmentation > 5N ou persistance plus de 2 semaines: → arrêt

Toujours s'assurer de la normalisation complète

Facteurs promoteurs d'hépatotoxicité

Age : non sauf isoniazide >50 ans, valproate <10 ans
>50 ans plus cholestatique

Sexe féminin: non sauf minocycline, nitrofurantoïne
plus grand risque d'hépatite fulminante

Alcool: isoniazide, methotrexate, halothane

Grossesse : absence de données

Syndrome métabolique stéatohépatite:tamoxifène,methotrexate

HBV-HCV: anti-rétroviraux, anti-tuberculeux

EASL CPG J Hepatol 2019;70:1222-1261

Hépatotoxicité médicamenteuse
Actualité

- Epidémiologie
- Révisions des définitions cliniques
- Hépatites autoimmunes
- Plantes et compléments alimentaires

Hépatites auto-immunes médicamenteuses

Recommandation EASL
L'évaluation de l'origine médicamenteuse d'une hépatite auto-immune repose sur:

- les liens de causalité usuels
- les tests sérologiques viraux usuels

- des tests génétiques HLA
- une biopsie hépatique

Hépatite aigue et chronique auto-immune induites par un médicament

Hépatite avec auto-anticorps et hypergammaglobulinémie:

- ne régressant pas spontanément
- nécessitant un traitement immunosuppresseur

Nitrofurantoïne
Fibrates
Minocycline
Statines

Csaja AJ Hepatology 2008; 48:1540-48
Björnsson E et al Hepatology 2010; 51:240-8
Kleiner DE et al Hepatology 2014: 59:661-70
Licata A et al Dig Liver Dis 2014; 46:1116-20

Hépatite auto-immune: cause médicamenteuse vs idiopathique (HAI)

- Absence d'autres signes d'auto-immunité
- IgG normale
- Histologie: pas de fibrose ni hépatite d'interface, présence d'éosinophiles
- Régression très rapide avec corticothérapie
- Arrêt rapide de la corticothérapie sans rechute

• Diminution du risque HAI avec HLA DRB1*1501
• Augmentation du risque HAI avec HLA DRB1*03 et *04

Csaja AJ Hepatology 2008; 48:1540-48; Björnsson E et al Hepatology 2010; 51:240-8; Kleiner DE et al Hepatology 2014: 59:661-70
Licata A et al Dig Liver Dis 2014; 46:1116-20

Tests HLA utiles pour le diagnostic de DILI et distinction d'une hépatite auto-immune et prévalence des allèle variants

Test HLA	Médicaments		Contrôle
DR1*15:01	Amoxicilline/clav	57-67%	15-20%
B*57:01	Flucoxacilline	84-87%	6%
A*31:01	Carbamazépine	17%	2%
DRB1*16:01-DQB1*05:02	Flutirpine	25%	1%
A*33:01	Ticlopidine	80%	1%
	Méthyldopa	50%	
	Enalapril	50%	
	Fénofibrate	43%	
	Terbinafine	43%	
	Sertraline	40%	
	Erythromycine	20%	
B*35*02	Minocycline	16%	0.6%

Kaliyaperumal K et al J Hepatol 2018 69: 948-57.

Toxicité hépatique des inhibiteurs de checkpoint immunologiques (ICI)

Assertion: EASL

Ils peuvent induire une hépatotoxicité immune fréquente, les inhibiteurs de CTLA-4 étant plus toxiques que les agents PD-L1/PD-1 , avec un risque fortement accru avec leur combinaison

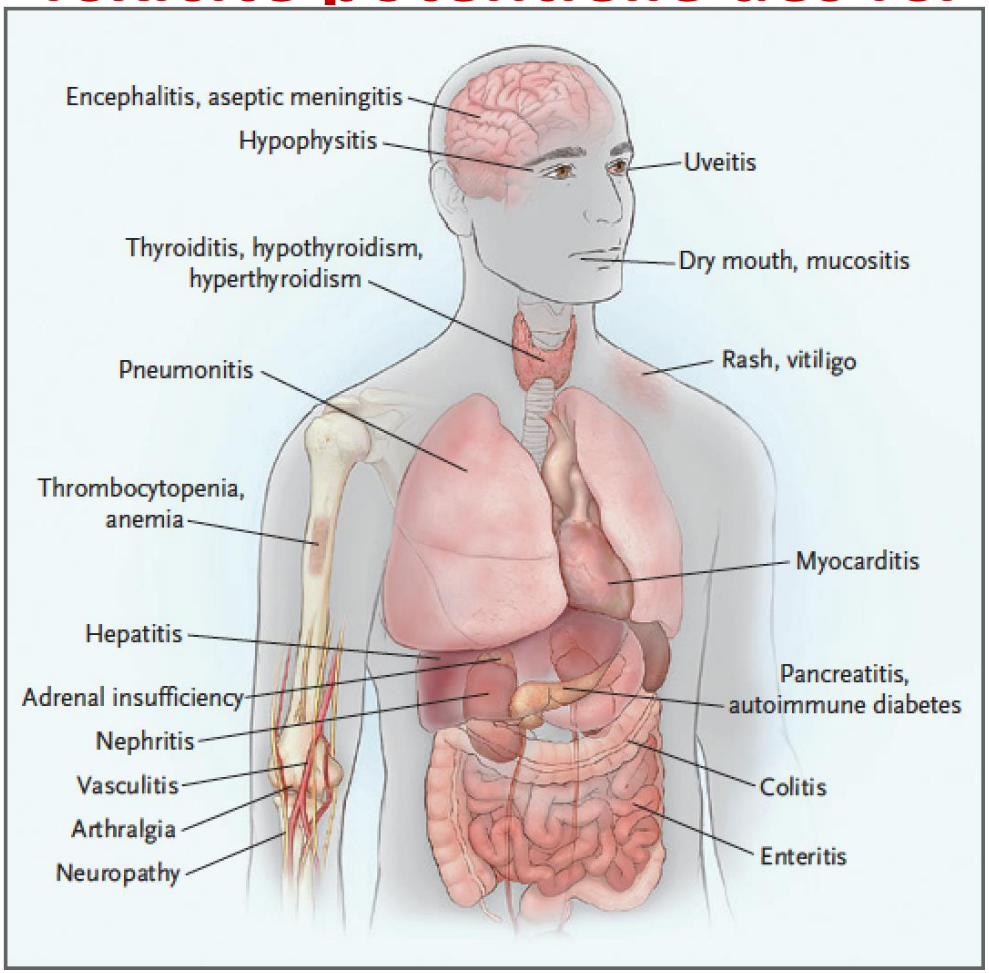
Recommandation:

Les décisions de traitement par corticothérapie des hépatites immunes dues à ces médicaments devraient être prises par des équipes multidisciplinaires impliquant des hépatologues si l'atteinte est sévère

Roberts K et al J Clin Oncol 2017;13:277-88
Michot JM et al Eur J cancer 2016; 54:139-48
Haanen JBAG et al Ann Oncol2017; 28:iv119-iv142
De Martin E et al J Hepatol 2018; 68:1181-90

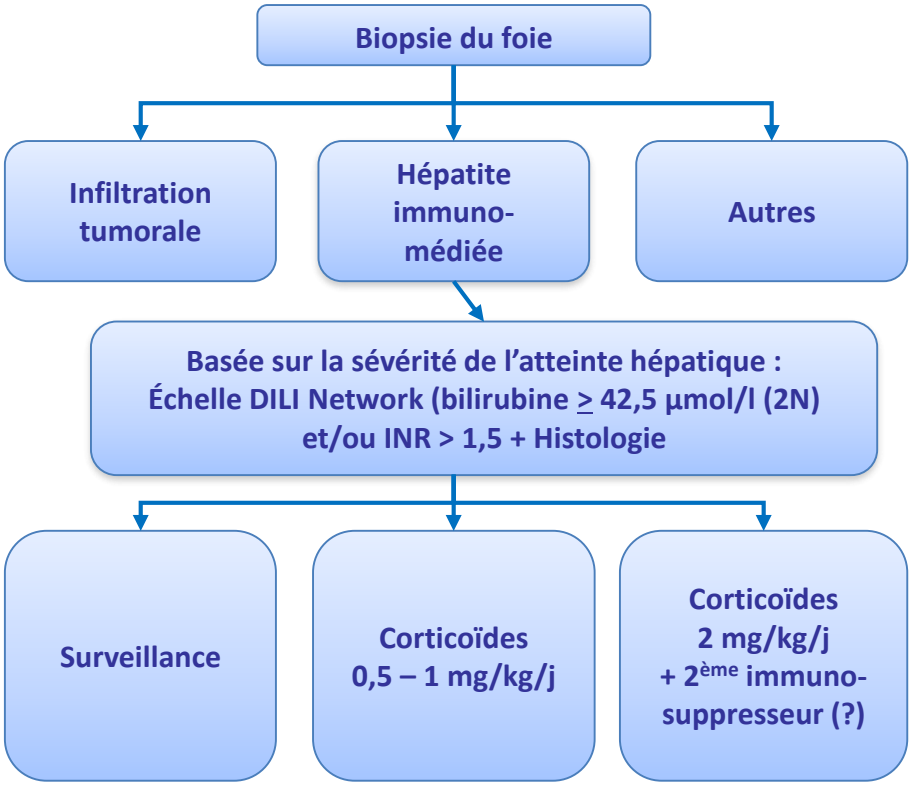
Toxicité hépatique des inhibiteurs de checkpoint immunologiques (ICI)

Toxicité potentielle des ICI



Postow MA et al. N Engl J Med 2018

Intérêt de la PBH



Prise en charge

➔Guidée sur la biologie et la PBH

➔Multidisciplinaire (RCP ?)

De Martin E et al. J Hepatol 2018;68:1181

Y-a-t-il des situations dans lesquelles la ré-administration du médicament hépatotoxique est acceptable ?

Recommandation EASL:

Si absence d'alternative avec rapport bénéfice – risque positif

Dans les malades graves avec pronostic vital en jeu à court terme

Oncologie

Risque d'hépatite mortelle < risque naturel de la maladie

-Rechallenge avec réduction de dose (crizotinib)

-Rechallenge sous couvert de corticothérapie

Anti-tuberculeux

Tahaoglu K et al Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:65-9

Sharma SK et al Clin Infect Dis 2010;50:833-9

Hépatotoxicité médicamenteuse
Actualité

- Epidémiologie
- Révisions des définitions cliniques
- Hépatites autoimmunes
- Plantes et compléments alimentaires

Hépatotoxicité des végétaux utilisés en phythothérapie et compléments alimentaires

Succes et usage croissants

Profil du consommateur de compléments alimentaires

AVRIL 2016

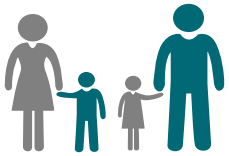
Qui consomme des compléments alimentaires ?

15,8 % des adultes consomment des compléments alimentaires en France.[1]

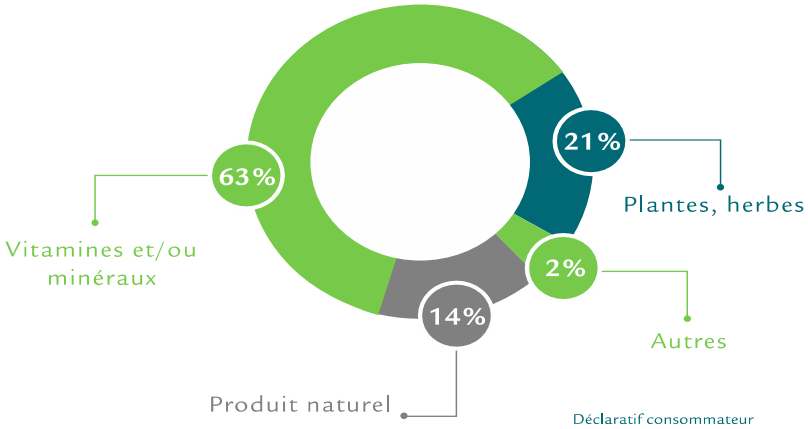
Le consommateur type est **une femme de plus de 35 ans,** qui pratique une activité physique régulière et prend soin de sa santé et de son alimentation.

Les femmes achètent des compléments alimentaires pour elles et pour leur famille.

5,6 % des enfants de 3 à 17 ans (majoritairement les adolescents) ont consommé au moins un complément alimentaire dans l'année écoulée.[1]

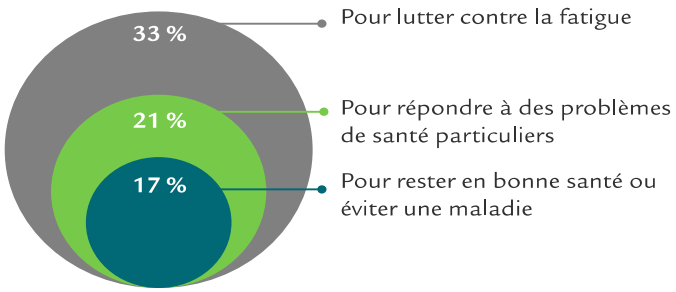


Quels types de compléments alimentaires consomme-t-on ?[2]



Les vitamines et minéraux sont les ingrédients les plus connus des consommateurs.

Dans quel but consomme-t-on des compléments alimentaires ?[2]



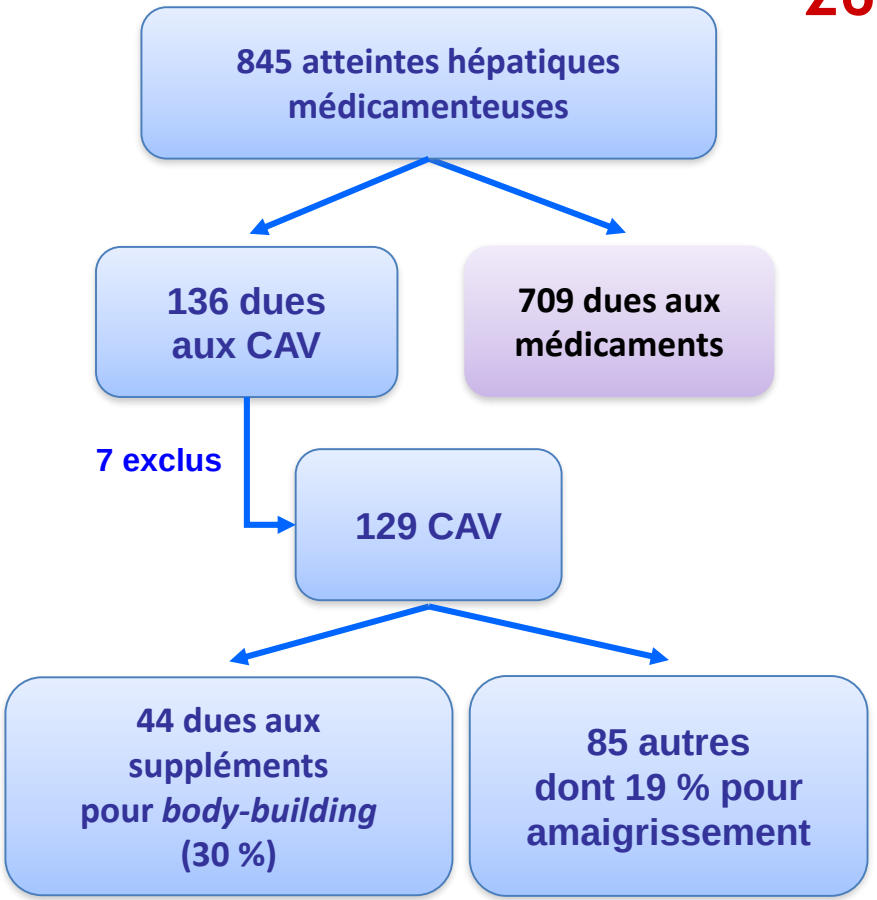
79 % des consommateurs pensent que les compléments alimentaires participent à l'entretien d'une bonne santé.[3]

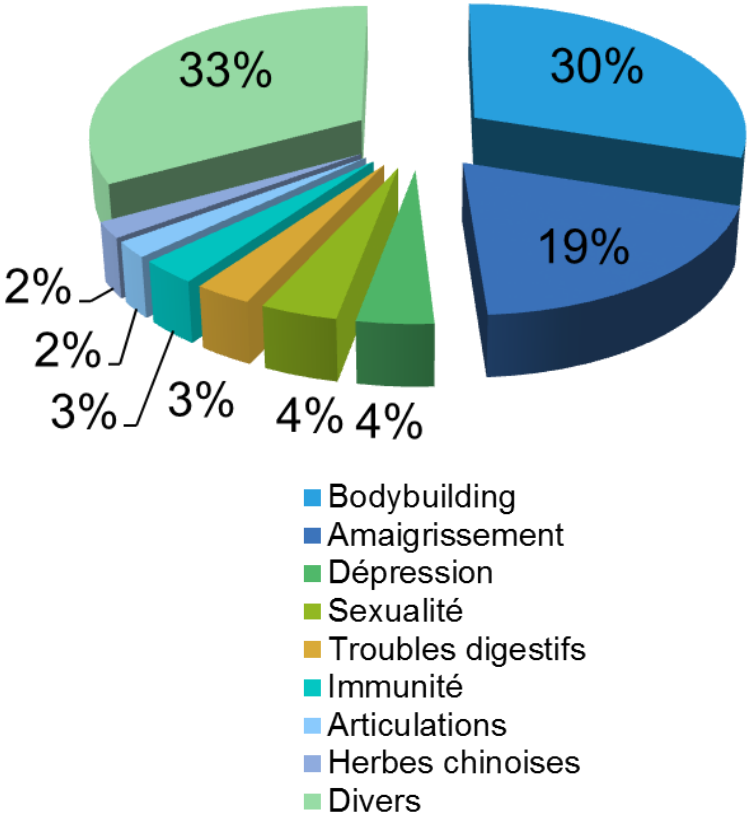
Sources: 1) CREDOC 2010; 2) INCA 2006-2007
www.synadiet.org

Compléments alimentaires et végétaux de « nouveaux » hépatoxiques

- Réseau de surveillance des atteintes hépatiques médicamenteuses (DILI network) de septembre 2004 à mars 2013

262 produits chez 136 patients





Navarro VJ, Etats-Unis, AASLD 2013, Abs. 113, actualisé

Diagnostic du rôle de la phytothérapie et compléments alimentaires devant une atteinte hépatique

Critères habituels comme pour les médicaments classiques basés sur les caractères chronologiques et l'élimination des autres causes classiques: virus, auto-immunité, alcool…..

Difficultés supplémentaires:

- L'identification elle-même de la prise (pas automatiquement indiqué par le patient), automédication, achat internet…voir réticence à l'indiquer car hors prescription, ou selon l'usage (performance sexuelle, anti-rides, anti-âge…)

- Produit contaminé par un ingrédient chimique synthétique, une plante ou un médicament classique à l'insu du consommateur

Composition des compléments alimentaires et de phytothérapie

La composition de 272 compléments alimentaires et/ou phytothérapie possiblement en rapport avec une hépatite médicamenteuse a été analysée

Indication du produit	n	Composition inadéquate *
Santé générale	53	26 (49 %)
Bodybuilding	46	37 (80 %)
Perte de poids	36	26 (72 %)
Troubles digestifs	22	9 (41 %)
Booster énergétique	5	3 (60 %)
Stimulant sexuel	4	4 (100 %)
Autres	106	35 (33 %)
TOTAL	**272**	**140 (51 %)**

*** Pour plusieurs ou tous les composants listés**

Navarro VJ, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 264 actualisé

Hépatotoxicité des plantes médicinales
Environ 100 identifiés

Les récents

- *Thé vert*

-*Herbalife®*

- *Lipokinetix®*

- *Isoflavones de soja « Inneov® Anti-âge fermeté »*

- *Levure rouge de riz*

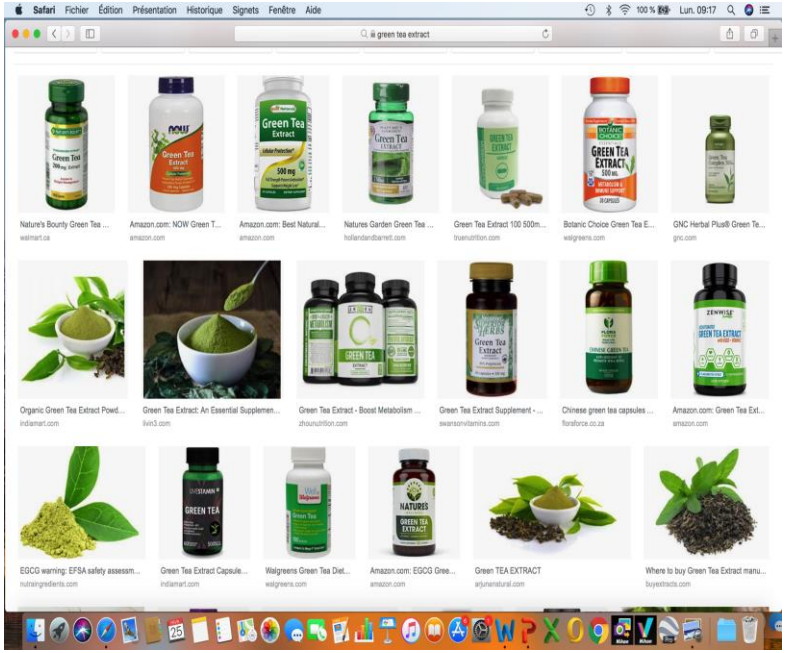
- *Plante chinoise « Tusanqi »*

- *Champignon Lingzhi*

- *Jus de Noni*

Hépatotoxicité des extraits de thé vert *Camellia sinensis*

- **Thé vert** utilisé très largement depuis plus de 4000 ans sans toxicité en infusion



- Extraits concentrés proposés comme amaigrissant

-1999: Extrait hydro-alcoolique (Exolyse®) : 13 cas d'hépatite , 1 cas hépatite fulminante (TH): Retrait du marché Avril 2003

Depuis, très large utilisation et multitude de préparations d'extraits

Depuis 2006, plus de 50 nouveaux cas d'hépatite répertoriés dans différents pays

Mécanisme: attribué à des catéchines (gallate d'épigallocatechol)

Peyrin Biroulet et coll Gastroenterol Clin biol 2004;28:404-6; Navarro V et coll Hepatology 2017;65:363-73

Hépatotoxicité d’Herbalife®

-Produit vendu par Internet

-Indications: amaigrissement, « bien-être intérieur »

- Plus de 40 cas d’hépatite aigues répertoriées en Europe et Moyen-Orient

- Composition très complexe qui varie selon les pays

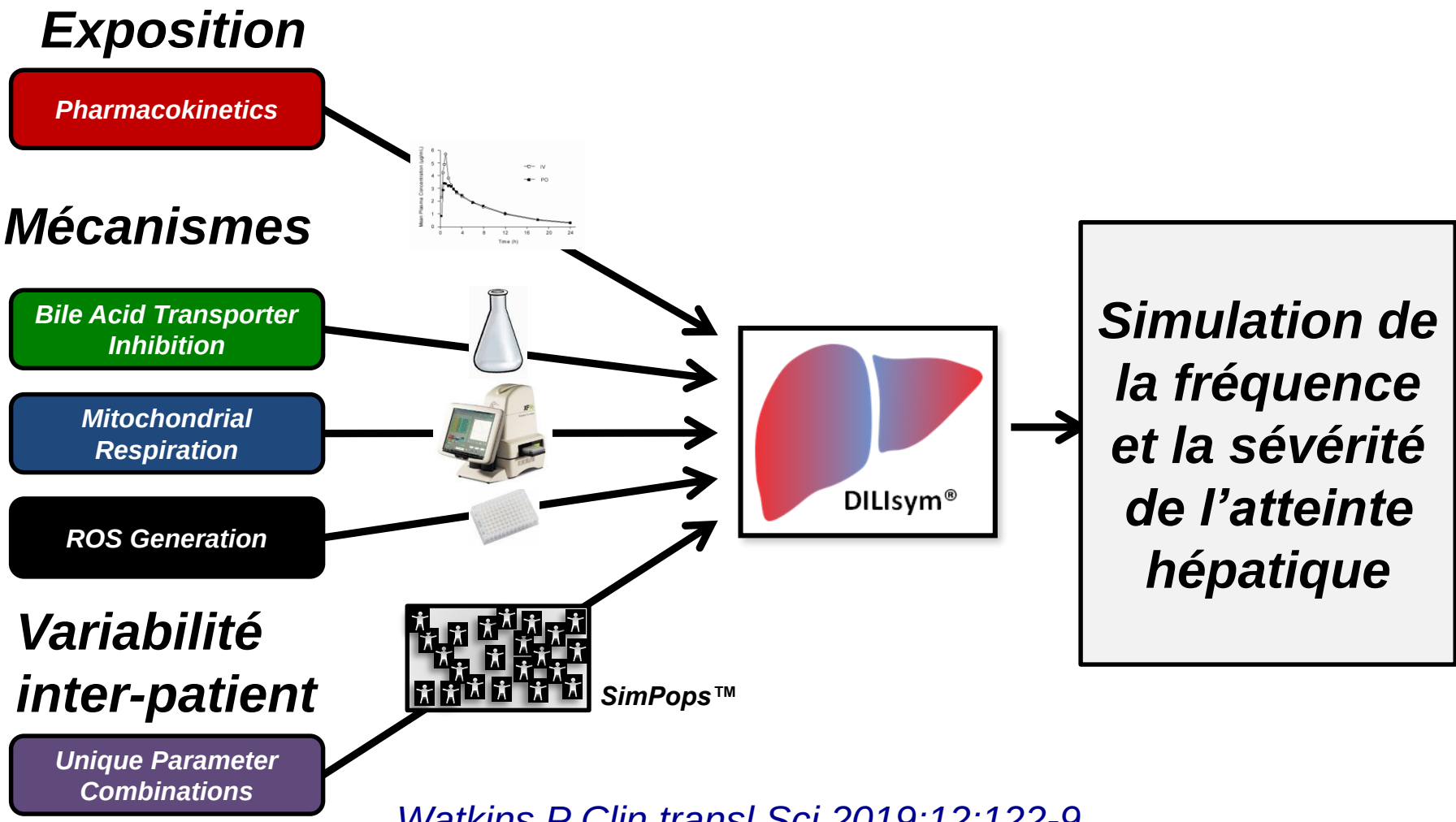
- Mécanisme inconnu

Hépatotoxicité :Persectives
Biomarqueurs prédictifs

Objectif du biomarqueur	Biomarqueurs	Détection
Détection précoce	Cytokératine 18 MicroARN 122 Total HMGB1 GLDH SDH	Nécrose hépatocytaire
	Cytokératine 18	Apoptose
	MicroARN 122 MicroARN 192	Lésion hépatique non spécifique
	HMGB1 MCSFR1	Activation système immunitaire
Pronostic/ progression	HMGB1 MCSFR1 Ostéopontine Cytokératine 18 Acides biliaires	Risque de progression
Hépatite toxicité directe	Cytokératine 18 HMGB1 MicroARN 122 GLDH	Toxicité hépatique directe
	Software DILIsym	
	Test META HEP in vitro	

Benesic A et al Gut 2016;65:1555-63.
Watkins P Clin transl Sci 2019;12:122-9.

Utilisation du modèle DILIsym



Watkins P Clin transl Sci 2019;12:122-9.

Messages

- Attention à la mésaventure au paracétamol le plus utilisé des médicaments (règles de prescription):

- Les médicaments peuvent entrainer des hépatites autoimmunes

- Attention à la consommation de plantes médicinales et des compléments alimentaires qui sont parfois toxiques

Création d'une Fondation internationale francophone pour l'évaluation de l'hépatotoxicité des médicaments et autres produits de santé et xénobiotiques

France, Belgique, Suisse, Pays francophones d'Afrique du Nord

REFEHEPS

Objectif

Etablir une base de données par recueil direct ou via un système d'Intelligence Artificielle déjà opérationnel en allergologie (Advicemedica)

- Utilisable pour la communauté

- Production de travaux de façon équitable (conseil scientifique)