

**HEPATOTOXICITE DES IMMUNOSUPPRESSEURS
CONDUITE DIAGNOSTIQUE**

Dominique LARREY

TABLE DES MATIERES

Introduction

Principaux médicaments impliqués

Corticostéroïdes

Thiopurines

Azathioprine

Mercaptopurine

Thioguanine

Méthotrexate

Dérivés de l'acide aminosalicylique

Inhibiteurs de calcineurine

Antagonistes du Tumor Necrotizing Factor (TNF)

Léflunomide

Sels d'or

Hydroxychloroquine

D-Pénicillamine

Thalidomide

Mycophénolate mofétil

Sirolimus

Interleukines

Immunomodulateurs-immunosuppresseurs et risque d'activation des hépatopathies virales

Conclusion

REFERENCES

Introduction

La recherche de nouveaux médicaments immunomodulateurs, en particulier, les immunosuppresseurs est actuellement un des domaines les plus actifs de la recherche thérapeutique.

Les indications se sont largement élargies aux traitements de diverses maladies auto-immunitaires notamment les maladies dermatologiques et rhumatismales, et pour les maladies digestives, les colites inflammatoires, les hépatopathies et cholangiopathies auto-immunes, et à la prévention du rejet de transplantation d'organe. Bien entendu, en parallèle, avec l'évaluation de l'efficacité thérapeutique, la tolérance, notamment hépatique a constitué un des éléments importants d'évaluation.

Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont l'objet d'une analyse particulièrement attentive de la tolérance et des effets secondaires. Le risque d'hépatotoxicité est bien connu pour les plus anciens

(1-3); il est identifié de façon croissante avec beaucoup de ces nouveaux médicaments (4). Néanmoins, les atteintes hépatiques graves liées à ces médicaments sont considérées comme rares d'après plusieurs grandes revues générales sur l'hépatotoxicité des médicaments (5-7).

Les atteintes hépatiques liées aux immunosuppresseurs peuvent paraître paradoxales dans la mesure où l'on considère généralement que les systèmes immunitaires participent dans la genèse et l'évolution de la plupart des atteintes hépatiques, en particulier pour l'hépatotoxicité (8).

De plus, beaucoup d'immunosuppresseurs décrits ci-dessous sont finalement utilisés, au moins en partie, pour traiter des maladies hépatiques.

L'imputabilité des médicaments dans les atteintes hépatiques est particulièrement difficile pour les agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs (8). Tout d'abord, les immunosuppresseurs sont souvent utilisés en combinaison rendant extrêmement difficile voire impossible, l'identification de la responsabilité d'un médicament. Dans le cas de la transplantation, notamment hépatique, cette situation est rendue encore plus difficile par la multiplicité des causes possibles pour expliquer les anomalies des tests hépatiques, en particulier le rejet de greffe, les lésions de préservation du greffon, les lésions biliaires, vasculaires ou éventuellement la récurrence de la maladie sur le greffon. Dans ce contexte, il est très peu probable d'identifier une atteinte hépatique médicamenteuse de fréquence rare qui n'a pas de caractère spécifique. Chez les patients avec une maladie auto-immune, la possibilité d'identifier une hépatopathie auto-immune jusque là inconnue doit être toujours évoquée mais l'identification de l'hépatopathie auto-immune d'origine médicamenteuse est particulièrement difficile (8).

Les médicaments immunosuppresseurs, par définition, diminuent les réponses immunitaires de l'hôte et, de ce fait, prédisposent aux infections. Ceci constitue un facteur supplémentaire de confusion dans l'analyse des atteintes hépatiques avec la possibilité d'une atteinte hépatique liée à un sepsis. L'immunosuppression peut également entraîner la réactivation d'infections virales chroniques, en

particulier l'hépatite B et à un moindre degré l'hépatite C, ce qui peut conduire à de faux diagnostics d'hépatite médicamenteuse si les tests sérologiques viraux appropriés n'ont pas été réalisés (9-11).

Finalement, on peut noter que les immunosuppresseurs peuvent conduire à certains types d'atteintes hépatiques comme l'hyperplasie nodulaire régénérative qui sont de survenue insidieuse et donc difficile à reconnaître (1, 2, 12).

D'une façon générale, lorsque le diagnostic reste difficile à établir, ce qui est la situation la plus fréquente, il est généralement recommandé de réaliser une biopsie hépatique pour obtenir des informations supplémentaires non seulement sur l'identification de la lésion en cause mais sur la source étiologique possible (1, 2, 8).

Cette mise au point n'a pas la prétention d'être une revue générale exhaustive. Elle vise à attirer l'attention sur l'hépatotoxicité des agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs le plus souvent utilisés, notamment en hépato gastroentérologie. Les lésions hépatiques induites par les anti-inflammatoires stéroïdiens, les agents de chimiothérapie, les agents antiviraux, notamment les interférons alpha et bêta qui ont également une action immuno-modulatrice ne sont pas abordées. Des informations concernant ces derniers médicaments peuvent être trouvées dans des chapitres de livre et revues détaillées (1, 2, 5, 6, 7).

Principaux médicaux impliqués

Corticostéroïdes (1, 2, 4, 13, 14)

Les corticostéroïdes représentent la classe médicamenteuse la plus utilisée dans les maladies inflammatoires et auto-immunes et jouent un rôle fondamental dans le suivi thérapeutique des transplantations d'organes et dans le traitement des rejets.

Les corticostéroïdes sont considérés comme relativement peu hépatotoxiques. En effet, ils sont principalement responsables de stéatose macrovésiculaire et d'hépatomégalie, notamment à fortes doses, et les atteintes hépatiques symptomatiques sont finalement rares. Néanmoins, l'administration de doses relativement limitées de glucocorticoïdes (10-15 mg/jour) de façon prolongée peut entraîner également une stéatose. Ces médicaments peuvent également favoriser la survenue de stéato-hépatite non alcoolique chez des personnes prédisposées en exacerbant la résistance à l'insuline, l'obésité, le diabète de type 2 et l'hypertriglycémie (13). Leur rôle exact dans ce type de lésion n'est pas encore totalement élucidé (13).

Thiopurines (1, 2 15-21)

Les trois principales thiopurines sont l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine (15-17). Ce sont des pro-médicaments qui nécessitent d'être métabolisés pour avoir une activité thérapeutique (15-18). Après absorption, l'azathioprine est rapidement convertie en 6-mercaptopurine dans le foie par une glutathion transférase. La 6-mercaptopurine est métabolisée par 3 enzymes essentiels : la

thiopurine méthyltransférase (TPMT), la xanthine oxydase (XO) et l'hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) (15-19). La xanthine oxydase transforme la 6-mercaptopurine en acide 6-thiourique, la TPMT transforme la 6-mercaptopurine en 6-méthylmercaptopurine et l'HPRT transforme la 6-mercaptopurine en 6-thioinosine-5'-monophosphate (6-TIMP). La 6-TIMP est ensuite transformée au cours d'une séquence de réactions enzymatiques multiples en 6-thioguanine nucléotides (6-TGNs) qui sont similaires aux bases puriques du point de vue structure et qui peuvent être incorporées dans l'ADN de cellules en cours de division y compris les lymphocytes T et B (15-19).

Le métabolisme de la 6-thioguanine en 6-thioguanine nucléotides est moins complexe que pour l'azathioprine et la 6-mercaptopurine (17).

La TPMT qui catalyse la méthylation des thiopurines est génétiquement polymorphe avec une douzaine d'allèles décrits jusqu'à présent (1, 15-19). Environ 1/300 caucasien a un déficit phénotypique en TPMT transmis selon un mode autosomal récessif (15-19). Les patients homozygotes pour ce déficit ont une méthylation lente et sont à risque de toxicité médullaire sévère lorsqu'ils sont exposés à des doses conventionnelles d'azathioprine ou de 6-mercaptopurine (15-19). Ceci est lié au fait que ces patients ont des concentrations plasmatiques élevées de 6-thioguanines nucléotides qui sont associées non seulement à une réponse clinique plus forte, mais également à une plus grande myélotoxicité (15-19). Inversement, les malades ayant une forte activité en TPMT ont globalement une production plus faible de 6-TGN et une moins bonne réponse clinique. Ces variations génétiques sont couramment prises en compte pour ajuster les doses de médicaments pour des patients traités pour colite inflammatoire (15-19).

Ces trois médicaments sont potentiellement hépatotoxiques (1, 2, 16, 17). Le plus souvent, on observe une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques. Parfois, il existe une atteinte hépatique plus nette pouvant revêtir différents aspects : surtout une cholestase ou une hépatite mixte et, plus rarement, une hépatite cytolitique. L'atteinte hépatique peut également affecter l'endothélium vasculaire avec, comme expression clinique, une dilatation sinusoidale, une péliose voir une maladie veino-occlusive et, de façon plus tardive, une hyperplasie nodulaire régénérative. L'hyperplasie nodulaire régénérative est une lésion diagnostiquée essentiellement par l'examen histologique hépatique (1,2). Elle est caractérisée par des petits nodules formés d'hépatocytes infiltrant, de façon diffuse, le parenchyme hépatique mais sans fibrose au contraire de la fibrose. Le plus souvent, l'hyperplasie nodulaire régénérative est asymptomatique (1, 2). Elle peut se traduire biologiquement par une augmentation de la gammaglutamyltransférase, des phosphatases alcalines, plus rarement des transaminases. De façon plus prononcée, elle peut se manifester par une hypertension portale et ses complications. Contrairement à la cirrhose, l'hyperplasie nodulaire régénérative n'entraîne pas, en général, d'insuffisance hépato-cellulaire (1, 2).

Azathioprine (1, 2, 16, 17)

Elle est associée à un très large spectre d'atteintes hépatiques avec des hépatites cholestatiques, hépatites cytolytiques, avec ou sans réaction d'hypersensibilité (20, 21), des lésions vasculaires décrites ci-dessus et l'hyperplasie nodulaire régénérative. L'hépatotoxicité est clairement prouvée par des cas de ré-administration positifs (1, 2, 16, 17). La plupart des atteintes hépatiques liées à l'azathioprine sont de survenues assez tardives au-delà de 6 mois d'exposition au médicament avec une petite prédominance masculine (17).

Mercaptopurine (1, 2, 16, 17)

La cholestase ou l'hépatite mixte est la plus fréquente des formes d'atteinte de la 6-mercaptopurine qui, dans les séries anciennes, pouvait atteindre jusqu'à 40 % des sujets traités notamment lorsque les doses administrées étaient élevées (17). Les adultes paraissent plus sensibles que les enfants. Le délai d'atteinte est variable de 1 mois à plusieurs années d'administration, ce qui est inhabituel. Des cas d'atteintes hépatiques fulminantes ont également été observés (1, 2, 16, 17).

Enfin, l'hépatotoxicité de ce produit a été clairement confirmée par des cas de ré-administration positifs.

Dans une étude portant sur des patients atteints de colites inflammatoires, l'administration concomitante de corticostéroïdes paraissait augmenter le risque d'élévation des transaminases induite par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine (17).

Thioguanine (1, 2, 16, 17)

La 6-thioguanine a été impliquée dans une hépatite aiguë avec cytolyse deux mois après le début du traitement (17). Plus couramment, le médicament est responsable des lésions vasculaires de type maladie veino-occlusive ou péliose (17, 22). Une hyperplasie nodulaire régénérative a aussi été observée chez des patients inclus dans des essais thérapeutiques pour leucémie ou colite inflammatoire (17).

Le mécanisme d'hépatotoxicité des thiopurines n'est pas très bien déterminé (1, 2, 17). Les atteintes hépatiques non vasculaires peuvent être associées à des manifestations d'hypersensibilité du type éruption cutanée, fièvre, arthralgies et même une pancréatite ce qui suggère fortement une réaction allergique (20, 21). Dans d'autres cas, ces manifestations allergiques sont absentes et il peut y avoir un déficit médullaire (1, 2, 17). Les atteintes hépatiques non allergiques dues à l'azathioprine et la 6-mercaptopurine apparaissent liées à des concentrations plus élevées de certains métabolites (6-thioguanine nucléotides) et à une baisse de l'activité des thiopurine méthyltransférases qui font l'objet d'un polymorphisme génétique (1, 2, 16, 17).

Les mécanismes par lesquels les thiopurines touchent particulièrement l'endothélium vasculaire ne sont pas non plus totalement élucidés. Toutefois, Deleve et al. ont démontré que l'azathioprine pouvait entraîner une déplétion importante en glutathion dans les cellules endothéliales, exposant ainsi ces cellules à une destruction plus facilement que les hépatocytes (23).

Méthotrexate (1, 2, 24, 25)

Le méthotrexate est un anti-métabolique inhibant le métabolisme de l'acide folique utilisé depuis plus de 50 ans dans diverses indications comprenant des leucémies, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et les colites inflammatoires. Le méthotrexate est connu pour être hépatotoxique depuis sa mise sur le marché en pratique clinique. On peut observer parfois des atteintes hépatiques aiguës et plus souvent des atteintes chroniques (1, 2, 24, 25).

Atteintes aiguës

Comme beaucoup de médicaments, des augmentations modérées, réversibles des transaminases sont fréquentes après l'initiation d'un traitement par méthotrexate avec une prévalence allant jusqu'à 14 % (24). Dans certains cas, ces anomalies régressent malgré la poursuite du traitement (24). Avec l'utilisation à fortes doses, des cas d'hépatites aiguës avec transaminases à plus de 40 fois la normale et ictère ont été décrits (24, 25). De rares cas avec biopsie hépatique ont pu révéler une nécrose, une stéatose mais pas de signes de fibrose ou de cirrhose dans cette situation. De rares cas d'insuffisance hépatique ont été décrits mais avec une imputabilité discutable (24). Un cas d'hépatite fulminante et nécessitant une transplantation hépatique a également été rapporté (24).

Atteintes hépatiques chroniques

Le plus souvent, en fait, le méthotrexate a été incriminé dans des hépatopathies chroniques de survenue insidieuse peu symptomatiques pouvant conduire à une fibrose et à une cirrhose (1, 2, 24).

Ces atteintes ont été fortement liées à la dose de méthotrexate utilisée. Des facteurs prédisposant ont été identifiés. Il est intéressant de noter que beaucoup de patients atteints avaient, en fait, des facteurs de co-morbidité ou une atteinte hépatique pré-existante (1, 2, 24). Ces atteintes pré-existantes, notamment chez les patients atteints de psoriasis étaient, le plus souvent, une stéatose qui pouvait être liée à la maladie dermatologique elle-même ou à des co-morbidités tels qu'une consommation excessive d'alcool, une obésité, un diabète, une exposition à d'autres médicaments hépato-toxiques, une hépatite C (1, 2, 24). Une inflammation portale, une stéatose et une fibrose portale ont été décrites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (24). Dans certaines séries, la fibrose était présente jusqu'à 22 % des patients et une cirrhose entre 0 et 2 % des patients avec psoriasis avant traitement par méthotrexate (24). La prévalence de la cirrhose chez les malades atteints de psoriasis a été rapportée dans d'autres séries aux alentours de 0,6 % sans méthotrexate et atteignant jusqu'à 25 % après 5 ans de traitement par méthotrexate à la dose de 50 mg/semaine (24). Chez ces patients avec une fibrose significative, une consommation excessive d'alcool et d'autres causes d'atteintes hépatiques pouvaient être identifiées dans la plupart des cas (24). Malgré des facteurs confondants, il n'y a pas beaucoup de doute que de fortes doses de méthotrexate, que ce soit en prises quotidiennes ou hebdomadaires, peuvent entraîner à long terme une fibrose hépatique, voire une cirrhose (1, 2, 24).

Le mécanisme d'hépatotoxicité du méthotrexate n'est pas bien connu. Les premières modifications sont présentées par des modifications de la matrice protéique, des différents types de collagènes, du TGF, ce qui suggère un rôle primaire des cellules stellaires (24).

D'une façon générale, il est recommandé de suivre périodiquement l'état hépatique chez les patients devant recevoir du méthotrexate au long cours. Outre l'examen clinique, la surveillance repose sur les tests biologiques, l'échographie. Il a été antérieurement proposé de réaliser systématiquement une biopsie lorsque la dose cumulative atteignait 1,5 g de médicament (1, 2). L'intérêt de cet examen agressif pourrait être mis en cause avec le développement des nouveaux moyens pour apprécier de façon non invasive la fibrose. Par exemple, il est concevable qu'un suivi de ces patients par un test tel que l'élastométrie par Fibroscan® puisse constituer un outil de surveillance. De façon similaire, des marqueurs biologiques de fibrose pourraient être développés pour la surveillance afin d'éviter de recourir à une biopsie de foie.

D'une façon plus générale, il apparaît que l'hépatotoxicité du méthotrexate a probablement été surestimée au cours des dernières années du fait de facteurs confondants non détectés, par exemple les hépatites virales et surtout C. Le rôle de l'alcool et de l'obésité, de la stéatose et des stéato-hépatites métaboliques a été sous estimé.

Dérivés de l'acide aminosalicyle (1, 2, 4, 17)

Ce groupe comprend trois médicaments.

Sulfasalazine

Elle est utilisée depuis plusieurs décades dans les colites inflammatoires notamment la recto-colite ulcéro-hémorragique. Son utilisation a été réduite par la mise à disposition de nouveaux aminosalicylés dépourvus du radical sulfonamide qui est associé à des réactions d'hypersensibilité marquées (1, 2). La sulfasalazine est utilisée maintenant rarement dans la polyarthrite rhumatoïde ou autre maladie rhumatismale.

L'atteinte hépatique est essentiellement aiguë, de caractère polymorphe, cytolytique, cholestatique ou mixte (1, 2, 17, 27, 28). Parfois, il existe une hépatite granulomateuse (1, 2). Les caractéristiques cliniques sont semblables à celles des sulfamides en général. De rares cas d'hépatites fulminantes ont été décrits (1, 2, 17). L'atteinte hépatique peut être associée à des manifestations d'hypersensibilité avec fièvre et éruption cutanée, lymphadénopathie, hyperéosinophilie (1, 2, 17). Elles surviennent généralement dans les deux premiers mois de traitement (1, 2, 17).

Mésalazine et olsalazine

Les atteintes hépatiques associées avec ces autres aminosalicylés sont rares et généralement peu sévères (1, 2, 4, 17). Elles ont des caractéristiques de type immuno-allergique (1, 2, 4).

Inhibiteurs de calcineurine (1, 2, 28-31)

La ciclosporine A et le tacrolimus sont les principaux inhibiteurs des calcineurines, largement employés dans la prévention des rejets de greffe des organes solides et, plus récemment, dans le traitement de maladies auto-immunes et inflammatoires sévères.

L'atteinte hépatique associée à la ciclosporine a été observée après des greffes de foie, de rein, de cœur mais également dans des situations autres que la transplantation (1, 2, 28, 29). En général, il s'agit d'une hépatopathie cholestatique modérée et doses dépendantes (1, 2, 28, 29). Il a également été proposé que la ciclosporine pourrait contribuer à la survenue de sludge et de calculs des voies biliaires (17). Expérimentalement, la ciclosporine entraîne une diminution dose dépendante du débit de la sécrétion biliaire possiblement par inhibition du transport biliaire (17).

Cliniquement, l'atteinte hépatique liée à la ciclosporine est le plus souvent caractérisée par une augmentation modérée des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyltransférase puis des transaminases et de la bilirubine conjuguée (1, 2, 28, 29). Histologiquement, on peut retrouver une cholestase (1, 2).

L'atteinte hépatique associée au tacrolimus apparaît rare (17, 30-33). On a même constaté des normalisations d'atteintes hépatiques chez des patients ayant développé des augmentations de transaminases à la suite d'administration de ciclosporine en cas de transplantation hépatique (17, 30). L'inverse, néanmoins, a également été observé (17). Une diminution de doses ou la conversion à la ciclosporine peut s'associer à une amélioration rapide, voire une normalisation des tests hépatiques (17, 31).

L'histologie, réalisée rarement, a pu montrer une dilatation sinusoidale et une congestion hépatique, des caractéristiques qui peuvent être également observées avec le rejet (32). Le tacrolimus a, occasionnellement, très rarement été associé à une maladie veino-occlusive chez un patient ayant eu une transplantation pulmonaire (33).

La ciclosporine et le tacrolimus sont métabolisés par les cytochromes P450 de la famille 3A. De ce fait, les médicaments métabolisés par cette voie ou inhibant cette famille de cytochrome P450 peuvent interférer avec la pharmacocinétique de ces médicaments et le risque d'atteinte hépatique, par exemple, les macrolides, le millepertuis, etc. (1, 2, 17).

Néanmoins, par rapport aux autres effets indésirables induits par les inhibiteurs de la calcineurine qui comprennent la néphrotoxicité, la neurotoxicité, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'intolérance au glucose, l'hépatotoxicité est relativement rare et constitue finalement un problème plus mineur.

Antagonistes du Tumor Necrotizing Factor (TNF) (17, 34-36)

Le TNF a des effets très variés sur les réponses immunitaires et semble jouer un rôle central dans l'immuno-pathogénie de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes.

Actuellement, 3 principaux agents se liant et neutralisant le TNF α bénéficient d'une reconnaissance par les agences internationales des médicaments : l'etanercept, pour la polyarthrite rhumatoïde,

l'arthrite juvénile, le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante, les greffes d'organe ; l'infliximab pour la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite ulcéro-hémorragique et la spondylarthrite ankylosante ; l'adalimumab pour la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

Bien que de structures différentes, ces trois agents se lient directement au TNF et inhibent ainsi sa signalisation. La plupart des cas cliniques d'atteinte hépatique associés aux antagonistes anti-TNF ont été décrits avec l'infliximab (17, 34, 35).

Infliximab (17, 34,35)

Dans une étude de phase 3 de la polyarthrite rhumatoïde, une augmentation modérée ou discrète des transaminases (< 3 fois la normale) a été observée plus fréquemment chez les patients traités (37 %) par rapport au placebo (29%) (34). De façon similaire, dans un traitement au long cours, pour la maladie de Crohn, les transaminases étaient souvent augmentées avec l'infliximab (42 %) (35).

Dans ces études, les patients n'ont pas eu d'ictère ou d'insuffisance hépato-cellulaire. Néanmoins, début 2003, la FDA a collecté 134 cas rapportés spontanément d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë attribuée à l'infliximab et à l'éta nercept dont 31 cas attribués à l'infliximab apparaissaient assez bien documentés (17). Néanmoins, dans la plupart de ces cas, il y avait d'autres causes confondantes pour l'atteinte hépatique telles qu'un sepsis, d'autres médicaments hépatotoxiques et une infection virale (17). Sur la base de ces données, la FDA a émis un avis attirant l'attention sur le risque potentiel hépatotoxique associé à l'infliximab (17). Il est intéressant de noter que certains de ces cas avaient des caractères d'auto-immunité y compris la présence de titres élevés d'anticorps anti-nucléaires (17).

Les antagonistes anti-TNF sont finalement associés au développement de tels anticorps même en l'absence d'atteinte hépatique de sorte que leur signification reste peu claire (17). Des atteintes hépatiques sévères sont survenues entre 2 semaines et jusqu'à un an après le début du traitement par infliximab. De rares cas ont entraîné la mort ou nécessité une transplantation hépatique (17).

Eta nercept

De façon voisine, l'éta nercept a été plus rarement associé à une atteinte hépatique ayant des caractères d'auto-immunité (17, 35). L'enquête de la FDA comprenait 19 cas d'insuffisance hépatique aiguë dans lesquels le rôle de ce médicament pouvait être raisonnablement incriminé (17).

Le TNF a des effets apparemment paradoxaux sur les fonctions hépatiques (17). Par exemple, le TNF α joue un rôle important dans le développement et la progression de pathologies hépatiques aiguës et chroniques dans certains modèles animaux (17). Inversement, d'autres expériences faites avec des souris invalidées pour l'expression de TNF ont montré que cette cytokine est également importante pour la régénération hépatique normale et la réparation cellulaire après une atteinte hépatique (17).

Le traitement par les antagonistes du TNF peut également exposer un risque accru de lymphomes et peut être également de tumeurs solides (17,36).

Léflunomide (17, 37-43)

Le léflunomide est un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines. Ce médicament est métabolisé largement dans l'intestin et le foie en métabolite actif. Son indication principale réside en les arthrites rhumatoïdes. Il a reçu également une indication plus récente dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique (17).

Les études pré-cliniques ont immédiatement démontré qu'il existait une augmentation des transaminases modérée fréquente (2-4%) et réversible même lorsque le traitement était poursuivi (37). Quelques rares cas d'atteintes hépatiques associées au léflunomide ont été publiés dans la littérature et tous avec des facteurs confondants (38-41). Néanmoins, les agences de pharmacovigilance ont colligé des cas plus nombreux conduisant à des enquêtes au niveau européen et américain. Le rapport fait en 2001 à l'Agence européenne (EMA) indiquait 129 cas d'atteintes hépatiques sévères incluant 15 cas d'hépatites fulminantes ou sub-fulminantes avec 9 décès (17). L'essentiel de ces cas, néanmoins, ne permettait pas d'impliquer avec certitude le léflunomide (17). Ces constatations ont cependant conduit à recommander une surveillance systématique des transaminases au cours des 6 premiers mois (17). En cas d'augmentation des transaminases au-delà de 3 fois la normale, une réduction de dose est recommandée et, en cas de persistance, un arrêt (37). Le léflunomide a donc été contre-indiqué chez les patients ayant une maladie hépatique pré-existante ou en cas de co-administration de médicaments potentiellement hépato-toxiques (17). Après 4 ans de surveillance de ce produit, la FDA a effectué une première enquête après une collection de 134 cas d'atteintes hépatiques incluant 12 décès, incriminant plus ou moins le léflunomide (42, 43). Ces cas post-marketing survenaient dans les 6 premiers mois quels que soient l'âge et le sexe. La plupart des patients avaient des co-morbidités importantes y compris des atteintes hépatiques et la plupart des patients étaient exposés à d'autres molécules hépatotoxiques (42, 43). A la suite d'une requête des consommateurs, une nouvelle évaluation a été faite par la FDA. Il n'y avait pas de cas d'ictère associé. Il n'y avait pas de cas correspondant à la « Hy's rule » (Hyperbilirubinémie totale supérieure à 2N associée à une augmentation de l'ALAT supérieure à 3N) sur les données incluant plus de 1700 patients en monothérapie et plus de 13700 patients en combinaison thérapeutique (42, 43). La FDA a conclu que la prévalence réelle du risque hépatotoxique grave était, a priori, apparemment très rare. Le rapport bénéfice/risque est apparu positif et le médicament a été maintenu (17).

Le mécanisme de l'hépatotoxicité du léflunomide reste mal connu. Le rôle d'un isoenzyme des cytochromes P-450 a été récemment évoqué (44). Dans un cas, l'hépatite était associée à un déficit fonctionnel en CYP2C9 (mutation CYP2C9 – 3) (44). Ceci est intéressant car une partie des autres patients avec atteinte hépatique possiblement au léflunomide était exposée de façon concomitante à des substrats du CYP2C9, en particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le célécoxib ou le diclofenac et l'antifongique itraconazole (17).

Paradoxalement, le léflunomide a également été impliqué dans l'amélioration d'atteintes hépatiques dans un certain nombre de situations expérimentales (17). Par exemple, il atténue les effets inflammatoires, les lésions dans des co-cultures d'hépatocytes de rats exposées à des cytokines pro-

inflammatoires dont le TNF α (17). Par ailleurs, le léflunomide protège également chez la souris contre les lésions induites par la concanavaline de lymphocytes T. Par inhibition de la transcription du facteur NF κ B réduisant ainsi la production de TNF α et la mort cellulaire induite par les caspases (17). Le léflunomide, enfin, paraît également avoir un effet anti-fibrosant et améliore les lésions d'ischémie re-perfusion dans des modèles de rat (17).

Sels d'or (1, 2, 44)

Il s'agit d'un traitement utilisé depuis plusieurs décades pour la polyarthrite rhumatoïde et, plus rarement d'autres maladies auto-immunes.

Les sels d'or peuvent entraîner une atteinte hépatique le plus souvent cholestatique, plus rarement cytolytique, survenant le plus souvent dans le mois après le début du traitement (1, 2, 44). L'atteinte hépatique est très fréquemment associée à des manifestations d'hypersensibilité (au moins 40 % des cas) (1, 2, 44). Une nécrose hépatique sévère peut survenir plus rarement. Les mécanismes impliqués dans l'atteinte hépatique restent mal définis. Une réaction allergique a été suggérée par les manifestations d'hypersensibilité. Certaines études suggèrent que le risque d'effets secondaires, avec les sels d'or, pourrait être plus élevé chez les patients ayant le phénotype HLA-DR3 (44).

Hydroxychloroquine (1, 2, 17, 44-46)

Cet antipaludéen est utilisé dans le traitement de manifestations cutanées articulaires des maladies rhumatoïdes et est généralement très bien toléré.

Une augmentation modérée des transaminases a été décrite surtout en Asie en cas de polyarthrite rhumatoïde ou de co-existence avec une infection virale chronique (17). De rares cas d'atteinte hépatique significative ont été rapportés (1, 2, 4, 17, 44-46). Deux patientes, l'une avec un lupus, l'autre avec une polyarthrite juvénile ont été atteintes d'une hépatite fulminante dans un délai de deux semaines après exposition à l'hydroxychloroquine (17, 45). L'une est décédée, l'autre a eu une transplantation hépatique (17). Plus récemment, une femme de 26 ans a été atteinte d'une hépatite cytolytique modérée avec fièvre, 10 heures après exposition au produit (46).

Le mécanisme de l'hépatotoxicité de l'hydroxychloroquine est inconnu.

D-Penicillamine (1, 2, 4, 44)

La D-Penicillamine est utilisé depuis plus de 50 ans comme chélateur du cuivre pour la maladie de Wilson.

Ce médicament a été utilisé parfois dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les atteintes hépatiques sont rares et de type surtout cholestatique, parfois cytolytique ou mixte (1, 2, 4, 44). Très rarement, une hépatite granulomateuse a été rapportée (4). Les atteintes hépatiques surviennent dans un délai variable allant de 4 jours à un an mais le plus souvent entre 2 et 4 semaines après le début du

traitement. Elles sont fréquemment associées à des signes d'hypersensibilité (1, 2, 4). Le mécanisme reste mal connu.

Thalidomide (4, 17, 47-49)

La thalidomide est surtout connue pour son risque tératogène. Ce médicament connaît un intérêt nouveau en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-angiogéniques.

Ce médicament a reçu une indication récente dans le traitement de l'érythème noueux, du myélome et du sarcome de Kaposi et, dans certains ulcères aphtoïdes, la maladie de Behcet, la sclérodermie, la sarcoïdose et même pour le traitement de certains cancers ou maladies rhumatismales. Les mécanismes par lesquels la thalidomide module les réponses immunitaires pourraient passer par une inhibition du TNF α et d'autres cytokines pro-inflammatoires. La thalidomide est oxydée par le CYP2C19.

Les atteintes hépatiques significatives sont rares (4, 17, 47-49). La plupart des cas ont été décrits chez des femmes âgées traitées pour myélome réfractaire, certaines d'entre-elles ayant une hépatopathie sous jacente, notamment une hépatite chronique virale (4, 17, 47). La thalidomide est généralement responsable d'une hépatite de type cytolytique avec une élévation marquée des transaminases et un ictère d'intensité variable (4, 17, 47-49). Le délai de survenue est généralement compris entre 1 et 28 semaines (4, 17, 47-49). Le mécanisme d'hépatotoxicité de la thalidomide reste inconnu.

Mycophénolate mofétil (17, 50)

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur anti-métabolique qui inhibe de novo la synthèse de purine par une inhibition non compétitive et réversible de l'IMP déshydrogénase. Il a une action assez sélective sur la prolifération des lymphocytes T et B. Ce médicament est couramment utilisé avec d'autres immunosuppresseurs et, en particulier, les inhibiteurs de calcineurine et les corticothérapies dans les transplantations d'organes (17). Il tend à remplacer de plus en plus l'azathioprine du fait de son efficacité et d'un meilleur profil de tolérance notamment au niveau tolérance. Il était récemment proposé comme médicament épargnant la prescription de corticostéroïdes.

Ses principaux effets secondaires sont des altérations hématologiques des troubles intestinaux. Les atteintes hépatiques sont très rarement rapportées (17, 50). La toxicité de ce produit a été notée chez 11 de 79 patients (13,9 %) ayant eu une transplantation rénale en Turquie (17, 50). L'élévation de transaminases restait relativement modérée, inférieure à 500 unités et régressait après interruption ou réduction de la dose du médicament (17, 50).

La durée d'administration avant effets secondaires était inférieure à 2 mois et en moyenne inférieure à 1 mois (17,50). Aucun des patients n'a eu d'ictère ou d'insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme de l'hépatotoxicité reste inconnu.

Sirolimus (17, 51, 52)

Le sirolimus est un antibiotique ayant une structure lactone macrocyclique avec des propriétés immunosuppressives anti-prolifératives, anti-fibrosantes, anti-fongiques et anti-néoplasiques. Le sirolimus et un de ses dérivés, l'évérolimus peuvent se lier aux récepteurs intra cellulaires FKBP-12 comme le tacrolimus mais n'inhibe pas les calcineurines comme ce dernier médicament (17). Le sirolimus est un immunosuppresseur très actif. Comme il est dépourvu de toxicité rénale, il est de plus en plus souvent proposé pour prévenir le rejet de greffe en cas d'insuffisance rénale. Le sirolimus est responsable de divers effets secondaires comprenant une leucopénie, une thrombocytopénie, une hypertriglycéridémie, une pneumonie, des lésions aphteuses, des œdèmes, des arthralgies (17). Le risque d'hépatotoxicité clinique apparaît rare (51, 52). Une augmentation transitoire et réversible des transaminases a été rapportée après greffe de rein et de foie (17, 51, 52). De façon plus sévère, le sirolimus a été impliqué dans le risque de thrombose de l'artère hépatique après transplantation hépatique (17). Le mécanisme d'hépatotoxicité du sirolimus reste inconnu.

Interleukines (4, 44)

Les interleukines sont des glycoprotéines qui agissent en stimulant des facteurs de croissance des lymphocytes T et stimulent la lyse des cellules cibles. L'interleukine 2 (IL2) est fréquemment associée à une augmentation des transaminases et plus rarement à un ictère (4, 44). Dans une étude chez 21 patients, l'IL2 causait dès les premiers jours de traitement une augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine (44). Dans une autre étude, une augmentation de la bilirubine au-delà de 2,5N était notée chez 85% des patients et supérieure à 6N dans 41 % des cas (44).

La guérison apparaissait rapidement après arrêt du traitement (44). Les atteintes hépatiques apparaissent dose-dépendantes (44). Un ictère sévère a été rapporté dans deux cas, en association avec une hyperéosinophilie suggérant une réaction allergique (44). Une cholangite a été aussi notée (44). Des cas plus rares d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec d'autres interleukines : IL2F, IL3, IL6, IL10, IL12 (4).

Immunomodulateurs-immunosuppresseurs et risque d'activation des hépatopathies virales (17, 53-55)

Il est maintenant généralement reconnu que les immunosuppresseurs favorisent la réactivation virale B et C. Il fait donc partie des pratiques, maintenant usuelles, de tester systématiquement les patients concernant ces infections virales.

Infection virale B : en cas de détection de portage chronique du virus B, un traitement antiviral oral peut être indiqué pour éviter une réactivation qui peut exposer à des hépatites fulminantes ou bien à une activation d'une progression de la maladie sur le plan inflammatoire et de la fibrose (17, 53). Il a

été recommandé de faire un traitement prophylactique par un médicament tel que la lamivuline 100 mg/jour ou l'équivalent, quelques semaines avant le traitement et au moins six mois après la période d'immunosuppression (54). Un contrôle périodique de l'absence d'activité doit être réalisé en analysant l'ADN VHB sérique et les transaminases (17).

Infection virale C : par comparaison au virus B, l'influence de l'immunosuppression sur l'hépatite chronique C paraît plus variable et généralement moins sévère bien que des cas d'activation grave, en cas d'immunosuppression, ont été rapportés (17, 55). Toutefois, on note que chez les transplantés hépatiques pour cirrhose virale C, la récurrence de l'infection virale C sur le greffon est quasi constante. L'expression clinique est modifiée par rapport à celle observée chez les patients hors transplantation. On peut observer des hépatites cholestatiques fibrosantes. L'évolution fibrosante est fortement accélérée. En effet, des cas de reconstitution de fibrose extensive voire de cirrhose ont été décrits dans des délais de six mois à un an après la transplantation. Il est à noter enfin qu'une hépatite chronique active C pourrait augmenter significativement le risque de maladie veino-occlusive chez des patients recevant de fortes doses de chimiothérapie ou une transplantation de greffe de moelle (17).

Conclusion

La plupart des immunomodulateurs et immunosuppresseurs peuvent entraîner des atteintes hépatiques. Les principaux sont les thiopurines et le méthotrexate. Pour les autres, les atteintes hépatiques sont soit assez fréquentes mais peu sévères, soit rares voire très rares. La causalité du médicament peut être particulièrement difficile à établir d'autant qu'il s'agit de pathologies associées à la prise de nombreux médicaments ayant un potentiel hépatotoxique ou à des co-morbidités affectant le foie. Les traitements pour éviter les rejets d'organe après transplantation en sont une illustration. Les mécanismes impliqués sont très variés, souvent mal connus, et peuvent même mettre en jeu une réaction allergique qui peut sembler paradoxale. La possibilité d'une action indirecte sur le foie par activation d'une pathologie virale rend l'utilisation de ces médicaments plus délicate encore et souligne l'importance d'un suivi particulièrement régulier des traitements.

RÉFÉRENCES

1. Pessayre O, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury in: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2nd ed, Vol. 2. Oxford:Oxford University Press; 1999. pp. 1261-315.
2. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins Eds 1999.
3. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77-88
4. Biour M. e-drugnews.com
5. Farrell GC, Liddle C. Hepatotoxicity in the twenty-first century. *Semin Liv Dis* 2002;22:110-210 (numéro special).
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E et al.. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
7. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006;38:33-8.
8. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Sem Liv Dis* 2002;22:145-55.
9. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, Lok AS, Liang RH, Wu PC et al.. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989;73:911-7.
10. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
11. Zekri AR, Mohamed WS, Samra MA, Sherif GM, El-Shehaby AM, El-Sayed MH. Risk factors for cytomegalovirus, hepatitis B and C virus reactivation after bone marrow transplantation. *Transpl Immunol* 2004;13:305-311.
12. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinish W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; (sous presse).
13. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
14. Larrey D. Stéatohépatite non alcoolique. Histoire naturelle et diagnostic. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:793-8.
15. Tinel M, Berson A, Pessayre D, Letteron P, Horsmans Y, Larrey D. Pharmacogenetic of human erythrocyte thiopurine methyltransferase activity in a French population. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:729-34.
16. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002;22:27-42.
17. Davern TJ. Hepatotoxicity of immunomodulating agents and the transplant situation. In *Drug-induced liver disease*, 2nd edition. Kaplowitz N and DeLeve L, eds. Informa Healthcare, New York 2007:662-.
18. Al Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, Escher JC, Mulder CJ, Brouwers JR. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis* 2005; 37:282-97.
19. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126:608-14.
20. Knowles SR, Gupta AK, Shear NH, Sauder D. Azathioprine hypersensitivity-like reactions-a case report and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:353-6.
21. Horsmans Y, Rahier J, Geubel AP, Reversible cholestasis with bile duct injury following azathioprine therapy. A case report. *Liver* 1991; 11:89-93.

22. Larrey D, Fréneaux E, Berson A, Babany G, Degott C, Valla D et al . Peliosis hepatic induced by 6-thioguanine administration. *Gut* 1986;29:1265-9.
23. DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1996;23:589-99.
24. Reuben A. Methotrexate controversies. In *Drug-induced liver disease*, 2nd edition. Kaplowitz N and DeLeve L ,eds. Informa Healthcare, New York 2007:683-705.
25. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, Freirich EJ. Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer* 1996;19:600-6.
26. Ribe J, Benkov KJ, Thung SN, Shen SC, LeLeiko NS. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1986;81:205-8.
27. Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:132-5.
28. Kassianides C, Nussenblatt R, Palestine AG, Mellow SD, Hoofnagle JH. Liver injury from cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1990;35:693-7.
29. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD. Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43:35-40.
30. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, Fishbein TM, Guy SR, Sheiner PA et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2000;13:73-8.
31. Fisher A, Mor E, Hytioglou P, Emre S, Boccagni P, Chodoff L et al. FK506 hepatotoxicity in liver allograft recipients. *Transplantation* 1995;59:1631-2.
32. Tsamandas AC, Jain AB, Felekouras ES, Fung JJ, Demetris AJ, Lee RG. Central venulitis in the allograft liver: a clinicopathologic study. *Transplantation* 1997; 64:252-7.
33. Shah S, Budev M, Blazey H, Fairbanks K, Mehta A. Hepatic veno-occlusive disease due to tacrolimus in a single-lung transplant patient. *Eur Respir J* 2006;27:1066-8.
34. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
35. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
36. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:220-2.
37. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26:447-59.
38. Thomasset SC, Ong SL, Large SR. Post-coronary artery bypass graft liver failure: a possible association with leflunomide. *Ann Thorac Surg* 2005;79:688-9.
39. Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2000;43:2609-11.
40. Sevilla-Mantilla C, Ortega L, Agundez JA, Fernandez-Gutierrez B, Ladero JM, Diaz-Rubio M. Leflunomide-induced acute hepatitis. *Dig Liv Dis* 2004;36:82-4.
41. Legras A, Bergemer-Fouquet AM, Jonville-Bera AR Fatal hepatitis with leflunomide and itraconazole. *Am J Med* 2002;113:352-3.
42. Charatan F. Arthritis drug should be removed from market, says consumer group. *Br Med J* 2002;324: 869
43. Suissa S, Ernst P, Hudson M, Bitton A, Kezouh A. Newer disease-modifying antirheumatic drugs and the risk of serious hepatic adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2004;117:87-92.
44. Sticker BHCH. *Drug-induced hepatic injury*. 2nd ed. Elsevier 1992, Amsterdam, London, New-York, Tokyo.
45. Makin AJ, Wendon J, Fitt S, Portmann BC, Williams R. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. *Gut* 1994;35:569-70.

46. Galvan VG, Oltra MR, Rueda D, Esteban MJ, Redon J. Severe acute hepatitis related to hydroxy chloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:971-2.
47. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ. Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Saf* 2001;24:87-117.
48. Fowler R, Imrie K. Thalidomide-associated hepatitis: a case report. *Am J Hematol* 2001;66:300-2.
49. Hanje AJ, Shamp JL, Thomas FB, Meis GM. Thalidomide-induced severe hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 2006;26:1018-22.
50. Sen HN, Suhler EB, Al-Khatib SQ, Djalilian AR, Nussenblatt RB, Buggage RR. Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis. *Ophthalmology* 2003;110:1750-5.
51. Neff GW, Ruiz P, Madariaga JR, Nishida S, Montalbano M, Meyer D, et al. Sirolimus-associated hepatotoxicity in liver transplantation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1593-6.
52. Niemczyk M, Wyzgal J, Perkowska A, Porowski D, Paczek L. Sirolimus-associated hepatotoxicity in the kidney graft recipient. *Transpl Int* 2005;18:1302-3.
53. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
54. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
55. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 1999;29:1893-9.

Tableau 1. Hépatotoxicité des principaux immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Médicaments	Cytol.	HA Cholest	Mixte	HF	HC	Cirrhose	Autres atteintes	Signes Immuno- allergiques	Imputabilité	Délais de survenue
Corticostéroïdes							stéatose fréquente stéato- hépatite rare	non	+++	Quelques semaines Dose- dépendant
Thiopurines										
Azathioprine	+++	+++	+++	++	+	+	maladie veino- occlusive, pélioïse hyperplasie nodulaire régénérative	possibles	+++	2 jours -8 ans
6- mercaptopurine	++	+++	++	+			maladie veino- occlusive, pélioïse hyperplasie nodulaire régénérative	possibles	++	2 jours-1 an
6-thioguanine	+	+	+	+			maladie veino- occlusive, pélioïse hyperplasie nodulaire régénérative	rarement	++	2 jours-1 an
Méthotrexate	++			+	++	+++	stéatose, stéato- hépatite non alcoolique stéato- fibrose	non	+++	1 jour-16 ans
Dérivés de l'acide aminosalicilylique										
Sulfasalazine	++	++	++	+			hépatite granuloma- teuse cholangite	oui, fréquents	+++	quelques semaines – quelques mois
Mésalazine	+	+	+					oui	+/0	6 jours-un an
Olsalazine	+	+	+					?	+/0	quelques semaines

Tableau 1. Hépatotoxicité des principaux immunosuppresseurs et immunomodulateurs (suite)

Médicaments	Cytol.	HA Cholest	Mixte	HF	HC	Cirrhose	Autres atteintes.	Signes Immuno- allergiques	Imputabilité	Délais de survenue
Inhibiteurs de calcineurine										
Cyclosporine A	+	++						non	+	quelques semaines-un an
Tacrolimus	+	+	+				maladie veino- occlusive	non	+/0	quelques semaines
Antagonistes du TNF										
Infliximab	++	++	++	++				oui	++	quelques semaines
Etanercept	+	+	+	+				oui	+	quelques semaines
Leflunomide	++	+	+	+				non	+	quelques semaines
Sels d'or	++	++	++	+			stéatose, cholangite aiguë	oui	++	une semaine-un an (souvent quelques semaines)
Hydroxychloro- quine	+	+	+	+				oui	+/0	quelques semaines
D-Penicillamine	+	++	+			+	stéatose, cholangite	oui	++	4 jours-un an souvent 2-4 semaines
Thalidomide	++	+	+	+				non	++	1-28 semaines
Mycophénolate mofétil	+	+	+					non	+/0	4-70 jours
Sirolimus	+						thrombose de l'artère hépatique	non	+/0	quelques semaines
Interleukines										
Interleukine 2	+	++					cholangite	oui, dans de rars cas	+	quelques jours

Légendes : HA : hépatite aiguë
 Cytol : cytolytique
 Cholest. : cholestatique
 HF : hépatite fulminante
 HC : hépatite chronique

