



Foie et médicaments (hépatite médicamenteuse)

[Pourquoi le foie est-il un organe très exposé aux médicaments ?](#)

[Qu'est ce que l'effet de premier passage \(first pass\) hépatique ?](#)

[Quels sont les médicaments pouvant être toxiques pour le foie ?](#)

[Peut-on prévoir la toxicité hépatique d'un médicament ?](#)

[Qu'est ce que l'induction enzymatique ?](#)

[Qu'est ce qu'une interaction médicamenteuse ?](#)

[Existe t-il différentes formes d'hépatite médicamenteuse ?](#)

[Existe t-il des hépatites fulminantes de cause médicamenteuse ?](#)

[Comment savoir si un médicament peut être responsable d'une hépatite ?](#)

[Dans quelles circonstances peut-on évoquer une hépatite médicamenteuse ?](#)

[Que faire en cas d'hépatite médicamenteuse ?](#)

[Le paracétamol peut-il entraîner une hépatite médicamenteuse ?](#)

6.13.1. Pourquoi le foie est-il un organe très exposé aux médicaments ?

Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme de la plupart des médicaments. Les médicaments, le plus souvent liposolubles, sont transformés dans les hépatocytes, souvent par le système enzymatique des cytochromes P450, en métabolites intermédiaires instables, puis en métabolites hydrosolubles, éliminés dans la bile ou dans les urines. Certains métabolites hépatiques des médicaments sont eux-mêmes actifs.

6.13.2. Qu'est ce que l'effet de premier passage (first pass) hépatique ?

On appelle effet de premier passage l'extraction par le foie d'une substance présente dans le sang portal. Lorsque cette extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale quand elle est administrée par voie orale. Lorsqu'il existe des anastomoses portosytémiques, l'effet de premier passage est diminué. C'est ce que l'on appelle l'effet shunt.

6.13.3. Quels sont les médicaments pouvant être toxiques pour le foie ?

Les médicaments métabolisés par le foie, ou leur métabolite intermédiaire, peuvent être à l'origine de lésions hépatiques. Leur liste en est régulièrement mise à jour par les organismes de pharmacovigilance.

6.13.4. Peut-on prévoir la toxicité hépatique d'un médicament ?

Certaines hépatites médicamenteuses sont prévisibles car la toxicité est directe: a- un grand nombre de sujets prenant le médicament sont atteints; b- il existe une relation entre la dose et la toxicité; c- l'hépatite est reproductible chez l'animal.

Certaines hépatites médicamenteuses sont imprévisibles: a- seul un petit nombre de sujets prenant le médicament est atteint; b- il n'y a pas de relation entre la dose et l'effet; c- l'hépatite n'est pas reproductible chez l'animal.

La toxicité imprévisible peut correspondre : a- à un mécanisme immuno-allergique dirigé contre les métabolites hépatiques du médicaments, ou b- à une mutation génétique individuelle induisant ou accélérant la production de métabolites directement toxiques, ou c) au deux mécanismes à la fois.

L'effet toxique peut encore être modulé par des systèmes de défense: charge en glutathion (diminuée par le jeûne), époxy-hydrolases.

6.13.5. Qu'est ce que l'induction enzymatique ?

L'induction enzymatique est une augmentation de la synthèse et de l'activité des enzymes de l'hépatocyte (en particulier les cytochromes P450) sous l'effet d'une influence extérieure comme l'exposition à des substances chimiques nombreuses, médicamenteuses ou alimentaires. L'alcool, les barbituriques, en particulier le phénobarbital, et la rifampicine sont des inducteurs enzymatiques.

Une induction préalable peut augmenter la production d'un métabolite toxique d'un médicament.

6.13.6. Qu'est ce qu'une interaction médicamenteuse ?

L'interaction entre médicaments pour leur métabolisme hépatique est fréquente. Les interactions possibles sont la compétition pour une même voie métabolique et l'induction par un médicament des enzymes métabolisant un autre médicament. Les conséquences des interactions médicamenteuses en terme d'efficacité pharmacologique et de toxicité sont très variées. L'interaction est très fréquente également entre médicaments et alcool. Ainsi la prise aiguë accentue l'effet de nombreux sédatifs.

6.13.7. Existe t-il différentes formes d'hépatite médicamenteuse ?

Il existe 3 types cliniques et biologiques d'hépatites médicamenteuses aiguës: a) l'hépatite cholestatique, d'évolution habituellement favorable, quelle que soit la durée de la cholestase; b) l'hépatite cytolytique, dont le tableau est voisin de celui d'une hépatite virale; c) les hépatites mixtes qui sont les plus fréquentes.

6.13.8 Existe-t-il des hépatites fulminantes de cause médicamenteuse ?

Les hépatites cytolytiques peuvent évoluer vers une insuffisance hépatique mortelle. Cette évolution défavorable est plus fréquente dans les circonstances suivantes:

- lors de la poursuite de la prise du médicament après l'ictère;
- lors d'une réadministration d'un agent responsable d'une atteinte immuno-allergique.

6.13.9. Comment savoir si un médicament peut être responsable d'une hépatite ?

Les Centres de pharmacovigilance sont accessibles par téléphone et publient régulièrement ces données à l'intention des médecins.

6.13.10. Dans quelles circonstances peut-on évoquer une hépatite médicamenteuse ?

En cas de maladie aiguë du foie, la responsabilité d'un médicament doit être envisagée à chaque fois que :

- un médicament connu pour être hépatotoxique est pris par le patient;
- un médicament nouvellement mis sur le marché est pris par le patient;
- le début de la prise du médicament date de plus de 8 jours et de moins de 4 mois lorsque les manifestations hépatiques s'installent;
- l'arrêt de la prise du médicament date de moins de 15 jours lorsque les manifestations hépatiques s'installent;
- il s'agit de la reprise par inadvertance d'un médicament déjà pris et ayant été associé à des manifestations compatibles avec une hépatite dans le passé;
- il s'y associe une éosinophilie, ou une éruption cutanée;
- aucune des causes habituelles d'atteinte hépatique aiguë (virale, anoxique, vasculaire ou biliaire) n'est présente.

6.13.11. Que faire en cas d'hépatite médicamenteuse ?

Il faut:

- déclarer le cas au Centre de Pharmacovigilance
- remettre au patient une attestation écrite de l'hépatite médicamenteuse
- lui remettre la liste de tous les médicaments proscrits car contenant le produit responsable
- lui remettre une ordonnance pour un produit de substitution n'appartenant pas à la même famille chimique et donc peu susceptible de réaction croisée

6.13.12. Le paracétamol peut-il entraîner une hépatite médicamenteuse ?(figure 31)

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible. La dose thérapeutique, de 3 grammes par jour, ne doit pas être dépassée. A forte dose ce produit est responsable d'hépatite cytolytique, souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse ou orale de N-acétylcystéine en urgence. Le transfert en unité spécialisée est indispensable. Le paracétamol peut être transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol (avec lequel il entre alors en compétition). Ce cytochrome P450 est induit par la prise chronique d'alcool. De ce fait la toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique, tout particulièrement dans les jours qui suivent une forte réduction ou un arrêt de la consommation d'alcool.

Le jeûne augmente également la toxicité du paracétamol par deux mécanismes: (a) la déplétion en glutathion hépatique (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol), et (b) l'induction des voies produisant le métabolite toxique.