

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 décembre 2019

Par Ophélie DELTOR

Né(e) le 25 août 1995 à Sarlat-la-Canéda

Médicaments et hépatotoxicité, conseils et suivi à l'officine

Thèse dirigée par Claire-Elise DEMIOT

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités

Mme. Hélène GENIAUX, Praticien hospitalier

Mme. Claire-Elise DEMIOT, Maître de conférence

M. Dominique KUNICKI, Docteur en pharmacie

Président

Juge

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 décembre 2019

Par Ophélie DELTOR

Né(e) le 25 août 1995 à Sarlat-la-Canéda

Médicament et hépatotoxicité, conseils et suivi à l'officine

Thèse dirigée par Claire-Elise DEMIOT

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités

Mme. Hélène GENIAUX, Praticien hospitalier

Mme. Claire-Elise DEMIOT, Maître de conférence

M. Dominique KUNICKI, Docteur en pharmacie

Président

Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités et praticien hospitalier en toxicologie,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse,
Pour la qualité de vos enseignements et votre bienveillance à l'égard des étudiants,
Recevez ici mes plus sincères remerciements.

A ma directrice de thèse, Madame Claire-Elise DEMIOT, Maître de conférences en pharmacologie,

Pour avoir accepté de diriger mes travaux,
Pour votre patience,
Pour m'avoir guidée tout au long de cette période,
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Madame Hélène GENIAUX, Praticien hospitalier au centre régional de pharmacovigilance de Limoges,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance,
Pour votre bienveillance,
Pour votre précieuse aide apportée au cours de la rédaction de mon écrit,
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Monsieur Dominique KUNICKI, Docteur en pharmacie à Aix-sur-Vienne,

Pour avoir accepté d'être présent à ma soutenance de thèse en tant que jury,
Pour avoir compléter ma formation au sein de votre officine,
Pour m'avoir aidé à prendre confiance en moi lors de l'exercice de la profession,
Je vous remercie pour votre bienveillance et votre accueil.

A mon entourage :

Merci à toutes les personnes qui tout au long de ma scolarité ont cru en moi et ont contribué à ma réussite : l'association du PARI, Madame Simone MILON et Monsieur POZZO DI BORGIO.

Un grand merci à Ingrid qui a bien gentiment accepté de relire et corriger ma thèse.

Je tiens à remercier les équipes officinales avec qui j'ai travaillé et qui ont participé activement à ma formation et à mon épanouissement dans ma profession : tous les membres de la pharmacie Castant à Carsac-Aillac, la pharmacie Blay à Beynac (avec une mention particulière pour Laurence BLAY, docteur en pharmacie, qui m'a donné envie d'exercer ce métier lors de mon stage au collège et qui a su me soutenir durant mes années d'études), la pharmacie Saint-Lazare à Limoges où j'ai effectué mon stage de sixième année, la pharmacie du promontoire à Aix-sur-Vienne où j'ai pu débiter dans le monde du travail dans de très bonnes conditions.

A ma famille :

A mes parents,

Pour m'avoir soutenu durant toute ma scolarité,

Pour m'avoir épaulé face à mes choix et durant les périodes difficiles,

Pour m'avoir permis de réaliser ces études dans les meilleures conditions,

Pour avoir cru en moi et pour toute leur aide au quotidien,

Pour m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui,

Une vie ne suffirait pas pour vous remercier de tout ce que vous faites et ce que vous avez fait.

A mon frère Mickaël et à ma nièce Chiara, pour tout le soutien apporté au cours de mes études.

A tous les membres de ma famille et de ma belle-famille qui m'ont soutenu et encouragé dans cette voie, merci pour votre soutien, pour tous les moments passés ensemble et les autres à venir !

A mes amis :

Marion et Julie, qui depuis le collège et malgré la distance sont toujours là, merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

Aurélië, je n'oublierai jamais cette rencontre le premier jour de notre rentrée de P2, nous nous sommes soutenu durant ces longues années et pour les heures que nous avons surmontées à réaliser les diaporamas de présentation !

Elisa, petit parasite que je garderai à vie je l'espère ! Avec toi, les cours passent plus vite et tout est prétexte à rire, je te remercie pour tous ces moments passés ensemble.

Florian, merci pour ta patience et l'aide apportée pour ma thèse ! A toutes ces soirées et excursions passées et à venir.

Valentin, merci pour ton soutien et pour m'avoir poussé à garder confiance en moi et à continuer. Je te souhaite une belle réussite pour la fin de tes études et plein de belles choses pour la suite.

Je terminerai ces remerciements par toi, Maxence, qui depuis bientôt quatre ans m'accompagne et me soutient au quotidien dans les bons moments comme dans les mauvais. Tu es une personne exceptionnelle et tu as toujours su m'aider et me reconforter. Je ne serai jamais arrivée là sans toi et je t'en remercie du fond du cœur. Une page se tourne et nous avons maintenant l'avenir devant nous pour réaliser tous nos rêves et nos projets.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

ALAT : Alanine Amino Transferase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé

ASAT : Aspartate Amino Transferase

ATP : Adénosine Tri Phosphate

AVK : Anti Vitamine K

BSEP : Bile Salt Export Pump

BSEP : Bile Salt Export Pump

CHMP : Comitee for Medicinal Products of Human Use

CMDh : Coodination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-human

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMR : Cancérogènes Mutagènes Reprotoxiques

COMT : Catécholamine-O-MéthylTransférase

COX : Cyclo-Oxygénase

CRP : Protéine C Réactive

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DAMPs : Damage-associated molecular patterns

DCI : Dénomination Commune Internationale

DP : Dossier Pharmaceutique

EBV : Epstein Barr Virus

EMA : European Medicines Agency

FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase

G6PD : Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

GPR : Guide de Prescription et Rein

GST : Glutathion S Transférase

HLA : Human Leukocyte Antigen

HMGB : High Mobility Group Box
HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products
ICSR : Individual Case Safety Report
IM : Intra Musculaire
INR : International Normalised Ratio
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intra Veineuse
LDL : Low Density Lipoprotein
MLCK : Myosin Light Chain Kinase
MLCP : Myosin Light Chain Phosphatase
MRP : Multidrug Resistance associated Protein
MTP : Mitochondrial permeability Transition Pore
NAPQI : N-Acétyle-Para-benzoQuinoneImine
NASH : StéatoHépatite Non Alcoolique
NK : Natural Killer
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PGR : Plan de Gestion des Risques
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Comitee
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
Th : Lymphocytes T « helper »
TP : Taux de Prothrombine
TRP : Transient Receptor Potential
UDP : Uridine DiPhosphate
UMC : Uppsala Monitoring Center
VLDL : Very Low Density Lipoprotein
VO : Voie Orale
vWF : Facteur de vonWillebrand

Table des matières

Introduction	17
I. Foie et hépatotoxicité	18
I.1. Généralités	18
I.1.1. Rappels sur la fonction hépatique.....	19
I.1.1.1. Anatomie.....	19
I.1.1.2. Histologie	19
I.1.1.3. Les voies biliaires.....	21
I.1.1.4. Physiologie	22
I.1.2. Les différentes lésions hépatiques.....	23
I.2. La toxicité hépatique médicamenteuse	24
I.2.1. Les différents types d'atteinte	25
I.2.1.1. Les hépatites cytolytiques	25
I.2.1.2. Les hépatites immunoallergiques	25
I.2.1.3. Les hépatites cholestatiques	25
I.2.1.4. Les hépatites stéatosiques.....	26
I.2.1.5. Les atteintes vasculaires	26
I.2.1.6. Autres	26
I.2.2. Classification des atteintes	26
I.2.3. Facteurs de risque.....	27
I.2.3.1. Profil physiopathologique	27
I.2.3.1.1. La population pédiatrique	28
I.2.3.1.2. L'insuffisance hépatique	28
I.2.3.1.3. Polymorphismes génétiques.....	29
I.2.3.1.3.1. Polymorphisme des enzymes du métabolisme.....	29
I.2.3.1.3.2. Polymorphisme des transporteurs membranaires	29
I.2.3.1.3.3. Autres	30
I.2.3.2. Molécules hépatotoxiques.....	30
I.2.4. Mécanismes	32
I.2.4.1. La cytolyse.....	32
I.2.4.2. Les hépatites immunoallergiques	32
I.2.4.3. La cholestase.....	35
I.2.4.4. La stéatose	36
I.2.4.5. Les atteintes vasculaires.....	36
I.2.5. Signes cliniques	37
I.2.6. Signes biologiques	38
I.2.7. Prise en charge	41
I.2.8. Complications.....	43
II. Pharmacovigilance : quelques cas illustratifs.....	46
II.1. La pharmacovigilance	46
II.1.1. Rôle et structure de la pharmacovigilance	46
II.1.1.1. Histoire.....	46
II.1.1.2. Missions.....	47
II.1.1.3. Acteurs.....	48
II.1.1.3.1. A l'échelle nationale.....	49

II.1.1.3.1.1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.....	49
II.1.1.3.1.2. Centres Régionaux de Pharmacovigilance	49
II.1.1.3.2. A l'échelle Européenne et mondiale.....	49
II.1.1.3.2.1. European Medicines Agency.....	49
II.1.1.3.2.2. Organisation Mondiale de la Santé	50
II.2. Cas illustratifs de différentes décisions sanitaires et les mesures de précautions prises selon le niveau de risque.	50
II.2.1. La tolcapone : retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché	50
II.2.1.1. Mise sur le marché.....	50
II.2.1.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule.....	51
II.2.1.2.1. Etude de cas	52
II.2.1.2.2. Mécanisme et prise en charge de la toxicité	52
II.2.1.3. Décision	53
II.2.1.3.1. Modification des conditions de dispensation	53
II.2.2. Le paracétamol : médicament conseil nécessitant une modification de signalétique	54
II.2.2.1. Découverte de la molécule et utilisations	55
II.2.2.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule.....	56
II.2.2.2.1. Etude de cas	61
II.2.2.2.2. Mécanisme et prise en charge de la toxicité	64
II.2.2.3. Décisions	67
II.2.2.3.1. Modifications des conditions de dispensation	67
II.2.3. ESMYA® : un médicament ayant nécessité une restriction d'utilisation	70
II.2.3.1. Mise sur le marché.....	70
II.2.3.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule.....	72
II.2.3.2.1. Etude de cas	73
II.2.3.2.2. Mécanisme et prise en charge de la toxicité	74
II.2.3.3. Décision	75
II.2.3.3.1. Modification des conditions de dispensation	75
II.2.4. VALDOXAN® : un médicament placé en plan de gestion des risques.....	77
II.2.4.1. Mise sur le marché.....	77
II.2.4.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule.....	77
II.2.4.2.1. Etude de cas	77
II.2.4.3. Décisions	78
II.2.4.3.1. Inclusion du produit dans un plan de gestion des risques	78
III. Le rôle du pharmacien d'officine concernant la prévention et la prise en charge des hépatotoxicités médicamenteuses.....	80
III.1. Conseils lors de la dispensation de médicaments potentiellement hépatotoxiques ...	80
III.1.1. Hépatotoxicité des molécules en allopathie	81
III.1.2. Hépatotoxicité de la phytothérapie (132), (133)	83
III.1.2.1. Les alcaloïdes de la pyrrolizidine.....	84
III.1.2.2. Le chardon à glu	84
III.1.2.3. La germandrée petit-chêne	85
III.1.2.4. Phytothérapie chinoise	85
III.1.2.5. Le kava	86
III.1.2.6. Les interactions plantes-médicaments	86
III.1.2.7. Etude de cas : le thé vert.....	87

III.1.2.7.1. La plante.....	87
III.1.2.7.2. Composition	89
III.1.2.7.3. Propriétés	89
III.1.2.7.4. Utilisation.....	89
III.1.2.7.5. Forme et présentation.....	90
III.1.2.7.6. Atteintes hépatiques	90
III.1.2.7.6.1. Cas de la spécialité EXOLISE®	90
III.1.2.7.6.2. Cas de complément alimentaire	91
III.1.2.7.7. La molécule en cause ?.....	92
III.1.2.7.8. Ce qu'il faut retenir.....	93
III.1.3. Hépatotoxicité de l'aromathérapie (157), (158), (159).....	94
III.2. Identification des patients à risques et adaptation des thérapies	95
III.3. Informations à l'officine	98
III.3.1. Déclaration de pharmacovigilance et/ou demande d'informations aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance	99
III.3.1.1. La place du Pharmacien d'officine dans le système de pharmacovigilance ..	99
III.3.1.2. Notification des cas	100
Conclusion	101
Références bibliographiques	102
Annexes	115
Serment De Galien.....	120

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie hépatique (7)	19
Figure 2 : Schéma de la structure d'un lobule hépatique (9).....	20
Figure 3 : Anatomie des voies biliaires (11).....	21
Figure 4 : Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire (21).....	33
Figure 5 : Mécanisme de la cytotoxicité à médiation humorale (21).....	34
Figure 6 : Transporteurs membranaires de l'hépatocyte (49).....	35
Figure 7 : Calcul du score de Chil-Pugh (69).....	43
Figure 8 : Organisation de la pharmacovigilance (84).....	48
Figure 9 : Métabolisme hépatique du paracétamol	57
Figure 10 : Risque toxique en fonction de la paracétamolémie (103).....	59
Figure 11 : Planche botanique de <i>Camellia sinensis</i> , Herbar <i>Köhler's Medizinal-Pflanzen</i> (134).....	88

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales atteintes hépatiques et les principales molécules en cause (48).....	31
Tableau 2 : Paramètres à contrôler lors d'une atteinte hépatique et leurs valeurs normales (64), (65)	41
Tableau 3 : Liste non exhaustive de médicaments hépatotoxique nécessitant une surveillance	82
Tableau 4 : Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, site d'action et molécules concernées.....	97

Introduction

Les médicaments qui subissent une métabolisation hépatique sont tous potentiellement hépatotoxiques. La dangerosité résulte surtout de la dose mais aussi du terrain physiopathologique du patient.

Le pharmacien d'officine, dernier professionnel de santé avant la prise du médicament, détient un rôle important de conseil, d'accompagnement et de suivi lors de la dispensation de ces thérapies. Il informera le patient des risques liés à l'utilisation de certains produits, rappellera les règles de sécurité et les signes d'alerte à surveiller.

De nos jours, avec le développement du commerce électronique, il doit faire preuve de vigilance et il est important de mettre en garde les usagers sur l'utilisation de certains produits ne faisant pas l'objet d'étude approfondie d'innocuité et pouvant présenter potentiellement des risques d'hépatotoxicité.

Le pharmacien a également un rôle important lorsqu'il s'agit de faire le lien entre les patients victimes d'évènements indésirables hépatiques et les centres de pharmacovigilance. Cette coopération permet de répondre au mieux aux besoins des patients, d'éviter des complications, de trouver des solutions et des alternatives thérapeutiques adaptées au patient. Il est important de rappeler que la toxicité hépatique des molécules est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë. La plupart des cas rapportés sont liés à des facteurs génétiques et environnementaux (consommation excessive d'alcool, association de médicaments).

Les évènements d'hépatotoxicité se manifestent le plus souvent par la formation de métabolites réactifs dans l'hépatocyte conduisant à des phénomènes de stress oxydatif et de peroxydation lipidique entraînant la mort cellulaire par nécrose ou apoptose (1). Dans certains cas, c'est le système immunitaire qui peut se retrouver activé suite à la formation d'haptène mais pour que celui-ci provoque des lésions hépatocytaires, cela suppose l'association à des substances protidiques. Une réponse immunitaire non spécifique est également possible, elle est due à la production de diverses cytokines lors de la nécrose hépatocytaire et peut conduire à l'aggravation des lésions (2).

Le paracétamol, antalgique et antipyrétique le plus utilisé dans le monde depuis sa mise en vente libre dans les années 50, est un cas de mise en évidence d'une hépatotoxicité non suspectée dès sa mise sur le marché. C'est la molécule qui est, de nos jours, la plus responsable d'hépatites médicamenteuses fulminantes recensées. Des rapports de toxicité hépatique suite à l'utilisation d'anti-infectieux, d'anti-inflammatoire non stéroïdiens, d'antiépileptiques, de compléments alimentaires, de produits d'aromathérapie et de phytothérapie ont également été mis en évidence ces dernières années (3). C'est notamment le cas avec la tolcapone qui est un antiparkinsonien dont l'autorisation de mise sur le marché a été retirée puis révisée, l'ulipristal acétate qui est utilisé dans la prise en charge des fibromes utérins et qui a subi une restriction d'indication, l'agomélatine qui dès sa commercialisation a été placée en plan de gestion des risques mais aussi, les compléments alimentaires utilisés lors des régimes amincissants à base de thé vert qui ont été retirés du marché après la découverte des cas d'hépatotoxicité.

I. Foie et hépatotoxicité

I.1. Généralités

Un xénobiotique peut non seulement produire directement des effets toxiques par ses propriétés physiques mais aussi indirectement. Une réactivité chimique intrinsèque est possible lorsque le métabolisme hépatique aboutit à la production locale de structure radicalaire à forte réactivité chimique conduisant à une nécrose hépatique par épuisement du système de détoxification réalisé par le glutathion.

Les médicaments interagissent généralement avec les systèmes biologiques, ils exercent leurs effets toxiques à distance du lieu de contact. C'est le cas des molécules ingérées qui exercent une toxicité d'organe (hépatique ou rénale) alors qu'elles ne possèdent pas de toxicité digestive. Dans les organes, les substances toxiques interagissent avec les composants des cellules et peuvent avoir pour cibles des récepteurs ou des réactions enzymatiques telles que la peroxydation ou l'alkylation. Nous distinguons alors d'une part des toxiques fonctionnels qui entraînent des modifications cellulaires réversibles, tels que les médicaments (dont la toxicité cesse généralement à l'arrêt du traitement) et d'autre part des toxiques lésionnels, qui induisent des modifications cellulaires irréversibles dues au dépassement des systèmes de réparation.

Il est important de distinguer la toxicité dose-dépendante de la toxicité idiosyncrasique :

- La toxicité dose dépendante, survient chez toutes les personnes exposées. Elle possède un délai d'apparition des symptômes identiques et de gravité similaire. Il ne faut pas oublier la notion d'effet seuil qui correspond à la toxicité induite par une dose unique ou lors d'un effet cumulé. Les produits classés CMR (Cancérogènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction (4)) ne possèdent, pour la plupart, pas d'effet seuil.
- La toxicité idiosyncrasique n'est pas prévisible. Elle n'apparaît que chez certains sujets exposés et n'a pas de relation évidente avec la dose administrée. Les délais d'apparition de l'effet immunoallergique ou immunotoxique sont variables. Cette toxicité est retrouvée lors d'allergies médicamenteuses. Elle est dépendante de la variabilité et de la vulnérabilité des individus.

L'intoxication fait suite à une exposition symptomatique après la mise en contact d'un sujet avec une substance. Cela peut être le cas lors d'un surdosage qui peut être aigu ou par accumulation (2).

La toxicité dépend du produit, de la dose mais aussi de la durée d'exposition. Il existe une toxicité dose unique ou doses répétées sur une période de temps court. Une toxicité à court terme correspond à des durées d'exposition de l'ordre de quatorze jours à trois mois alors qu'une toxicité à long terme correspond à une durée d'exposition supérieure à six mois (5). Elle est liée aux paramètres pharmacocinétiques de la molécule. En effet, la toxicité dépend du devenir de la molécule dans l'organisme où elle subira plusieurs étapes successives. Dans un premier temps, la molécule est absorbée. Elle est ensuite distribuée via la circulation sanguine aux divers organes où elle subit une métabolisation. Le métabolisme permet la transformation de la molécule en métabolites actifs, ces derniers ayant une action pharmacologique. Cependant la molécule peut être aussi transformée en métabolites inactifs ne possédant pas d'activité pharmacologique. Ceux-ci seront alors, la plupart du temps, excrétés de l'organisme lors de l'étape d'élimination.

Lors de l'étape d'absorption, il est important de prendre en compte le risque de premier passage hépatique. En effet, le foie, de par son importante composante en enzymes du métabolisme, peut dans certains cas diminuer la biodisponibilité des médicaments en les dégradant avant qu'ils n'atteignent leur site d'action pharmacologique (6).

I.1.1. Rappels sur la fonction hépatique

I.1.1.1. Anatomie

C'est un organe glandulaire impair (Figure 1), son poids est d'environ 1500 g et sa taille de 28 cm en largeur, 8 cm en hauteur et 16 cm en profondeur. Il se situe dans la partie supérieure de l'abdomen, dans l'hypochondre droit à l'étage sus-mésocolique.

Il est irrigué essentiellement par la veine porte amenant directement les nutriments de l'intestin grêle. Ce sang est pauvre en oxygène. L'irrigation est également réalisée par l'artère hépatique qui permet l'oxygénation. Le sang sort du foie par trois veines sus hépatiques principales (droite, médiane et gauche).

Il comporte quatre lobes (le caudé, le droit, le gauche et le carré). Ce ne sont que des séparations anatomiques et non fonctionnelles. Cependant il peut être séparé de façon fonctionnelle en foie droit et gauche grâce au trajet intrahépatique de la veine porte (2).

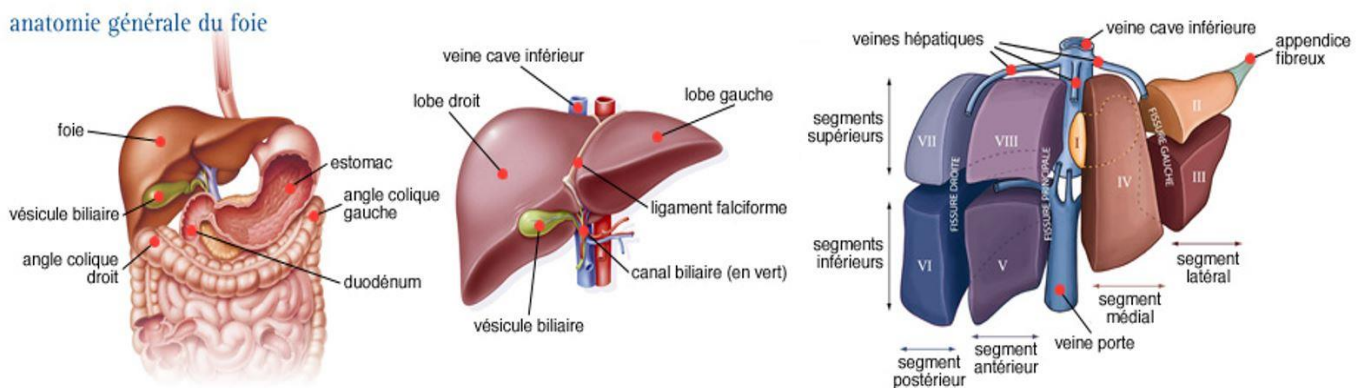


Figure 1 : Anatomie hépatique (7)

I.1.1.2. Histologie

La cellule principale est l'hépatocyte, qui est une cellule parenchymateuse. Elle joue un rôle important dans la formation de la bile et dans le métabolisme de nombreuses substances.

Le cytoplasme des hépatocytes est composé de nombreux organites :

- Des mitochondries ;
- Un réticulum endoplasmique glandulaire permettant la synthèse de protéines plasmatiques ;
- Un réticulum endoplasmique lisse contenant les enzymes d'hydroxylation (cytochromes P450) et de conjugaison dont le rôle est important lors du métabolisme des médicaments ;
- Un appareil de golgi permettant la sécrétion des protéines dans le plasma ;
- Des lysosomes contenant des enzymes lytiques permettant la destruction cellulaire ;
- Des ribosomes libres participant à la synthèse protéique ou du glycogène ;
- Un cytosquelette comprenant des microtubules, des filaments de myosine et des filaments intermédiaires (8).

Premièrement, les hépatocytes sont retrouvés sous forme de lobule hépatique (Figure 2) qui est l'unité fonctionnelle du foie. Ces lobules sont de configuration hexagonale, possèdent une veine centrolobulaire et des espaces portes au sommet. Ceux-ci sont composés non seulement de travées de tissus conjonctifs dans lesquels circulent des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique mais également des canaux biliaires intrahépatiques qui sont constitués par des cellules épithéliales nommées cholangiocytes. Les capillaires sinusoides permettent de relier les vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique, aux veines centro-lobulaires. La circulation est réalisée de manière centripète, de l'espace porte vers la veine centro-lobulaire alors que la bile circule de manière centrifuge vers les espaces portes.

Deuxièmement, Les cellules de Kupffer sont des macrophages situés dans les capillaires sinusoides, plus précisément dans l'espace de Disse (zone qui est comprise entre les hépatocytes et les cellules endothéliales). Leur fonction est de phagocyter certaines molécules afin d'éviter qu'elles atteignent la circulation générale en empruntant les veines centrolobulaires.

Enfin, nous pouvons également retrouver quelques fibres de collagènes, des myofibrilles qui sont nécessaires pour contrôler le diamètre des sinusoides et les cellules étoilées (ou cellules de Ito) qui ont un rôle dans le stockage de la vitamine A (sous forme de vacuole lipidique dans le cytoplasme) (8).

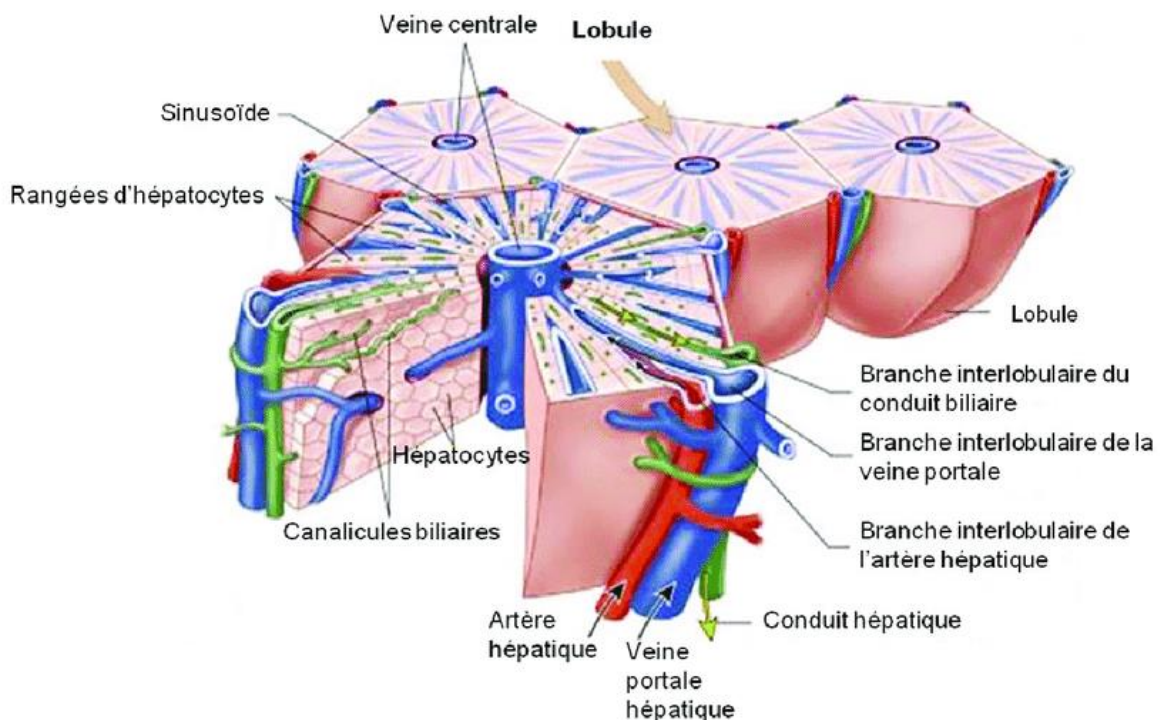


Figure 2 : Schéma de la structure d'un lobule hépatique (9)

I.1.1.3. Les voies biliaires

Ce sont l'ensemble des canaux collectant la bile. Elles sont intra-hépatiques ou extra-hépatiques. La bile sécrétée par les hépatocytes, dont les principaux composés organiques sont les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol, le glutathion et la bilirubine conjuguée (8), est dans un premier temps collectée par les voies biliaires intra-hépatiques. Elle sera ensuite conduite du foie au duodénum par les voies biliaires extra-hépatiques (voie biliaire principale et accessoire).

Les canalicules intra-lobulaires, se réunissent en canaux péri lobulaires qui eux-mêmes se regroupent et forment les canaux biliaires hépatiques droit et gauche. Ces canaux se réunissent au niveau de la convergence et forment le canal hépatique qui reçoit, lors de sa descente, le canal cystique débouchant de la vésicule biliaire. Une fois les deux canaux réunis, ils forment le canal cholédoque. Le cholédoque, au niveau de la première anse du duodénum, pénètre dans la face postérieure de la tête du pancréas et se réunit avec le canal de Wirsung avant de se jeter au niveau de l'ampoule de Vater dans le duodénum. La contraction ou le relâchement du sphincter d'Oddi permet la régulation de la sécrétion de la bile dans le duodénum. La réunion de ces canaux forme la voie biliaire principale. La voie biliaire accessoire est formée de la vésicule biliaire et du canal cystique. Elle est utile lorsque la sécrétion de bile de la voie principale est trop importante, il y aura alors stockage de la bile sous forme concentrée et libération progressive dans le cholédoque.

Les voies biliaires (Figure 3) sont le siège de pathologies très fréquentes pouvant altérer la fonction hépatique. Il sera donc important de surveiller attentivement les patients sujets aux lithiases (vésiculaire ou cholécystienne), aux cholécystites ou aux angiocholites (10).

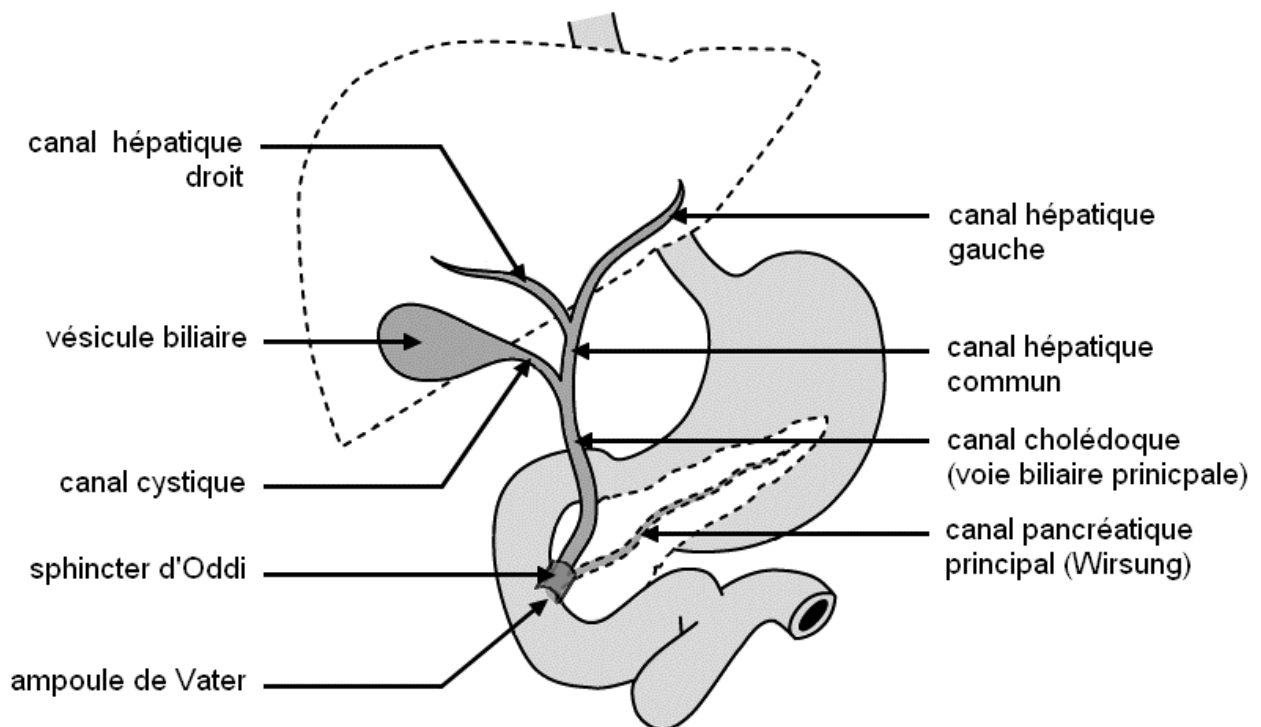


Figure 3 : Anatomie des voies biliaires (11)

Le cycle entéro-hépatique est une circulation en boucle des acides biliaires qui sont produits dans le foie, plus précisément dans l'hépatocyte à partir du cholestérol. Ils sont ensuite excrétés dans la bile vers le duodénum puis ils sont réabsorbés dans l'iléon et transportés par la veine porte vers le foie. Une partie sera excrétée dans l'urine, l'autre subira un nouveau cycle des acides biliaires (12). Certains médicaments, éliminés par voie biliaire, sont métabolisés au préalable par les hépatocytes. Ils peuvent, comme les acides biliaires lors du passage dans la circulation biliaire, subir une réabsorption. S'ensuit une nouvelle distribution au niveau du duodénum, se traduisant par un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques. Si l'on effectue un dosage systémique de la molécule, nous pouvons observer l'apparition d'un second pic plasmatique mettant en évidence le passage par le cycle entéro-hépatique (13).

I.1.1.4. Physiologie

Le foie assure principalement des fonctions de synthèse : il permet la formation de la bile qui possède non seulement un rôle dans l'élimination de certains produits du métabolisme hépatique (bilirubine formée à partir de l'hème, médicaments) mais également dans la digestion, lors de l'absorption de substances liposolubles (par le biais des sels biliaires). De plus, il permet la synthèse de nombreuses protéines plasmatiques (dont l'albumine), de certains facteurs de la coagulation (I, II, V, VII et X), des protéines de l'inflammation (CRP) et des protéines du métabolisme ferrique. Enfin, il possède une fonction dans la synthèse lipidique (néo synthèse de cholestérol et de triglycérides) et glucidique (formation de glycogène et néoglucogénèse).

En second lieu, Le foie a un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques. Il permet d'activer ou d'inactiver et par la suite d'éliminer les molécules. Cependant, cette fonction peut être réalisée de façon plus minoritaire par les intestins, les reins, la peau. Il possède une fonction importante dans le métabolisme du fer et du cuivre, molécules essentielles à l'organisme. Cet organe épurateur permet en outre la transformation de l'ammoniac neurotoxique (issu du catabolisme des acides aminés) en urée, ainsi que celle de la bilirubine libre neurotoxique (issue de la dégradation de l'hémoglobine) en bilirubine conjuguée. Par la suite, l'urée subira une élimination urinaire et la bilirubine conjuguée sera éliminée par voie biliaire (2).

Le métabolisme hépatique se déroule en deux étapes. Les molécules subissent successivement ces deux étapes ou seulement une seule, cela dépend de leur nature et de leurs propriétés physicochimiques.

D'abord le métabolisme de phase I, où la molécule peut subir diverses réactions enzymatiques telles que l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. Cette première étape est notamment réalisée par les enzymes du groupe des cytochromes. Ils se situent dans le réticulum endoplasmique et sont composés d'une dizaine d'isoenzymes ayant le même groupe actif (un hème), mais qui diffèrent par leurs apoprotéines (8). Cette phase aboutit à la formation de métabolites hydrosolubles qui permettent le passage membranaire et l'élimination grâce à la fixation de groupements hydroxyles, amines ou carboxyles.

Il est important de rappeler que certaines molécules ont des capacités d'induction ou d'inhibition enzymatique. En effet, Les inducteurs peuvent augmenter la synthèse des cytochromes P450, à cause de la surexpression du gène codant la formation de l'enzyme. Par conséquent, l'activité enzymatique est amplifiée, diminuant par la même occasion l'efficacité de certains médicaments ou augmentant la concentration sanguine en métabolite actif (6).

Par exemple, le tabac, l'alcool, le millepertuis, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, l'efavirenz, l'elvitavir agissent comme de puissants inducteurs enzymatiques. Leur effet peut être retardé dans le temps, les signes apparaissant en 10 à 15 jours (14). En revanche, Les inhibiteurs enzymatiques entraînent une diminution du métabolisme des médicaments, ils persistent dans la circulation sanguine et peuvent alors être responsables de toxicité en provoquant l'apparition d'évènements indésirables chez les patients victimes de ces interactions. Les principaux inhibiteurs connus sont le kétoconazole, les macrolides, le ritonavir et le jus de pamplemousse.

Dans un second temps, les molécules subissent, pour la plupart, le métabolisme de phase II au cours duquel se déroulent les étapes de glucuro-conjugaison ou sulfo-conjugaison ce qui permet la réaction avec les métabolites hydrosolubles. Leurs groupements fonctionnels (hydroxyles, amines, carboxyles) se lient au glutathion et aux autres substances produites par le foie pour obtenir la formation de métabolites conjugués éliminés dans les urines ou la bile.

Au niveau cellulaire, ce sont les hépatocytes de la zone périportale, recevant un sang riche en nutriments et oxygéné, qui jouent un rôle dans la synthèse des protéines plasmatiques, qui participent au métabolisme du glucose et qui excrètent la bilirubine. Alors que les hépatocytes de la zone centrolobulaire, sont plus riches en réticulum endoplasmique lisse et présentent des activités mono oxygénase cytochrome P450 dépendantes. Ils sont cependant plus sensibles à l'agression toxique d'autant que leur contenu en glutathion et l'activité UDP glucuronyl transférase y sont plus faibles (15). Généralement, ces cellules remplissent bien leurs fonctions de détoxification sauf si le foie est pathologique ou si l'exposition à une molécule hépatotoxique est réalisée de manière trop régulière ou prolongée (16).

I.1.2. Les différentes lésions hépatiques

Les causes des lésions sont variables selon les zones géographiques. Dans les pays en voie de développement, elles proviennent soit d'hépatites virales (hépatites B, C, E...) soit de la prise d'isoniazide (antituberculeux) soit la conséquence de contaminations alimentaires dues à des mycotoxines (aflatoxine B1).

En revanche, dans les pays dits développés la cause est principalement médicamenteuse (15).

Ces lésions peuvent parfois résulter de plusieurs facteurs, autres que les médicaments :

- L'éthylisme chronique : il entraîne une élévation des transaminases (de même qu'une stéatose hépatique). Si le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 2, il peut mettre en évidence une hépatite alcoolique aiguë pouvant se compliquer par une cirrhose. L'atteinte alcoolique ne sera confirmée que par la réalisation d'une biopsie hépatique.
- Une infection bactérienne (notamment en cas de septicémie ou lors de l'implication des bacilles gram négatif ou d'un pneumocoque) : elle peut être responsable d'une élévation des phosphatases alcalines et/ou de la bilirubinémie.
- Une insuffisance cardiaque droite entraîne une légère augmentation des enzymes hépatiques et se traduit cliniquement par une hépatomégalie et un reflux hépato-jugulaire.
- Une insuffisance cardiaque gauche : elle est caractérisée par une chute tensionnelle importante pouvant être à l'origine d'une hypoxie hépatique avec élévation brutale des transaminases et une hyper bilirubinémie retardée. Il est alors important de réaliser un diagnostic différentiel avec une atteinte cytolytique médicamenteuse car les signes sont identiques (17).

Certains médicaments peuvent entraîner des insuffisances hépatiques aiguës qui apparaissent brutalement et entraînent une perte rapide des fonctions métaboliques et immunologiques. Les premiers signes cliniques sont des nausées, vomissements, fatigues, douleurs abdominales, et ne sont pas spécifiques. Il est possible que des lésions modérées passent inaperçues. Si celles-ci deviennent plus importantes, il y aura augmentation de la bilirubine totale avec apparition d'un ictère (15).

I.2. La toxicité hépatique médicamenteuse

L'hépatotoxicité des médicaments représente la première cause de mortalité iatrogénique et par conséquent leur retrait du marché (15). Elle est notamment due au rôle central du foie dans le métabolisme où celui-ci est exposé aux médicaments et à diverses substances de l'environnement. L'apparition de ces événements est difficile à prévenir car les mécanismes de toxicité sont variés et dépendent de plusieurs facteurs : la nature des molécules, le type de tissu touché, le mécanisme de survenue et les modalités de l'exposition. L'atteinte hépatique varie en fonction de l'état de santé de la personne. Une malnutrition ou une dénutrition peut amplifier l'hépatopathie. La consommation excessive d'alcool est également un facteur de risque important (18).

Les métabolites réactifs toxiques ciblent principalement les hépatocytes mais également les cholangiocytes (cellules épithéliales des canaux biliaires), les cellules endothéliales sinusoidales ainsi que les cellules étoilées.

Les principales atteintes hépatiques se présentent sous forme d'hépatites aiguës (cytolytiques, cholestatiques ou mixtes) ou d'hépatites chroniques entraînant une stéatose hépatique voire une cirrhose (19).

Les toxiques sont responsables d'autres atteintes hépatiques, notamment vasculaires entraînant des thromboses de la veine hépatique, la maladie veino-occlusive, la péliohe hépatique ainsi que des cas d'hépatites granulomateuses d'origine toxique (2).

La toxicité aiguë touche principalement les hépatocytes. En effet, il y a interférence avec l'homéostasie de la cellule, ce qui entraîne une altération de ses fonctions et peut conduire à l'apoptose ou mort cellulaire de celle-ci. D'une part, cela peut être dû à la liaison avec des macromolécules, ce qui provoque des atteintes des membranes plasmiques, une peroxydation lipidique, des atteintes des mitochondries ou autres. D'autre part, une réaction immuno-allergique peut également être responsable d'une hépatite aiguë.

Les hépatites toxiques médicamenteuses peuvent provenir de surdosages (avec le paracétamol par exemple) ou de phénomènes idiosyncrasiques (lors de l'utilisation de l'isoniazide chez des patients ayant des facteurs de risques hépatiques). L'idiosyncrasie signifie que chaque individu réagit d'une façon qui lui est propre devant les agressions de divers agents externes. Les hépatites de cette forme ne sont pas dépendantes de la dose, elles sont non prévisibles et ne touchent que certaines personnes. Des cas de réaction idiosyncrasique auraient été décrits suite à la prise d'acide valproïque, d'amiodarone, de clozapine, de disulfirame, d'isoniazide, de kétoconazole et de pyrazinamide (20).

I.2.1. Les différents types d'atteinte

I.2.1.1. Les hépatites cytolitiques

La cytolyse concerne les hépatocytes et provoque une nécrose ou une apoptose. Elle fait suite à la formation de métabolites réactifs (portant des groupements époxydes ou quinone imine) par les cytochromes. Les lésions peuvent être centrolobulaires, intermédiaires ou périportales et dépendent de la répartition des différents systèmes enzymatiques. Nous pouvons cependant retrouver des lésions diffuses de nécroses multiples, lors du mécanisme toxique idiosyncrasique. Généralement et grâce à la fonction de régénération hépatique, ces lésions sont réversibles mais peuvent parfois évoluer jusqu'à la cirrhose si les mécanismes de réparation tissulaire sont dépassés (2). Les atteintes cytolitiques peuvent être d'origine virale (virus des hépatites, cytomégalovirus) ou médicamenteuse. Les toxiques les plus incriminés sont le paracétamol, l'isoniazide et le pyrazinamide ainsi que les antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les imidazolés.

Des plantes médicinales peuvent également conduire à des hépatites cytolitiques, c'est notamment le cas de la germandrée petit chêne, médicament de phytothérapie retiré du marché dans les années 1990 (19).

I.2.1.2. Les hépatites immunoallergiques

Elles peuvent être dues à une réaction immunitaire dirigée contre des néo antigènes produits par la modification des structures présentes à la surface des hépatocytes après réaction avec le médicament ou ses métabolites réactifs. Une réaction auto-immune non spécifique est également possible. Ce sont des hépatites rares, sans relation effet-dose dont les délais d'apparition sont relativement longs. Ce type d'atteinte est caractérisé par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades ainsi que par une réaction rapide et aggravée lors de la ré administration de la molécule après guérison (21).

I.2.1.3. Les hépatites cholestatiques

La cholestase a des conséquences sur la sécrétion biliaire. Elle peut être isolée ou associée à une cytolyse hépatique. Elle est désignée comme extra hépatique lorsqu'elle est provoquée par l'obstruction de la voie biliaire principale notamment par des lithiases ou des cancers (du pancréas, de la voie biliaire principale, de l'ampoule de Vater, de la vésicule biliaire ou de l'estomac). D'autres causes apparaissent plus rarement : des pancréatites, une sténose cicatricielle, un calcul cystique, une cholangite sclérosante, un ulcère du duodénum, une ascariose, un kyste hydatique, une échinococcose alvéolaire, une adénopathie tuberculeuse ou une néoplasie du pédicule hépatique. La cholestase est considérée comme intrahépatique lors de l'obstruction des voies biliaires intrahépatiques (causée essentiellement par des cancers) ou lors d'un dysfonctionnement hépatocytaire (en cas d'hépatites) entraînant une diminution de la production de la bile. Ces atteintes peuvent survenir lors de la prise de dérivés hormonaux (stéroïdes anabolisants, œstrogènes, androgènes, contraceptifs oraux) mais également avec les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, les AINS, les macrolides. Un mécanisme immuno-allergique est le plus souvent à l'origine des lésions. Certains neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, macrolides ou l'association amoxicilline/acide clavulanique peuvent créer des lésions inflammatoires sur les canaux biliaires et conduire à une cholestase se manifestant par un ictère (19).

I.2.1.4. Les hépatites stéatosiques

La stéatose est due à une accumulation de graisse dans le cytoplasme des hépatocytes. La localisation du dépôt dépend du toxique impliqué. La stéatose peut être micro vésiculaire ou macro vésiculaire en fonction du mécanisme et du toxique.

La stéatose macro vésiculaire est caractérisée par la présence d'une goutte de graisse de grande taille et déviant le noyau de l'hépatocyte en périphérie, elle s'observe lors de l'intoxication alcoolique ou lors de la prise de corticoïdes.

La stéatose micro vésiculaire est plus grave et se traduit par l'accumulation de plusieurs petites gouttelettes lipidiques dispersées dans le cytoplasme de l'hépatocyte. Elle entraîne alors une insuffisance hépatique non réversible par blocage de la β -oxydation des acides gras.

Les médicaments responsables sont le plus souvent les cyclines à forte dose en administration IV, l'acide valproïque, l'aspirine et les analogues nucléosidiques (19).

I.2.1.5. Les atteintes vasculaires

La toxicité vasculaire hépatique peut se manifester d'abord par l'atteinte des sinusoides et entraîner des phénomènes de dilatation voire de destruction des cellules endothéliales conduisant à la pélose (dilatations kystiques remplies de sang). Les dérivés stéroïdiques, l'azathioprine et les dérivés de l'arsenic en sont les plus souvent responsables.

La veine centro-lobulaire peut se retrouver obstruée lors de maladie veino-occlusive. Cela peut également se produire lors de l'utilisation de plantes contenant des alcaloïdes dérivés de la pyrrolizidine. Des obstructions des grosses veines sus-hépatiques (syndrome de Budd Chiari) ont été rapportées après certains traitements anti-cancéreux (dacarbazine, doxorubicine) (19).

I.2.1.6. Autres

Les contraceptifs oraux fortement dosés et les stéroïdes anabolisants, peuvent être responsables d'adénomes hépatiques ou de tumeurs hépatocytaires bénignes pouvant dégénérer (19).

I.2.2. Classification des atteintes

L'atteinte hépatique est classée en cytolytique, cholestatique ou mixte selon la valeur du rapport (exprimé en multiple de la normale) :

$$R = \frac{\text{valeur de l'ALAT}}{\text{Valeur des phosphatases alcalines}}$$

Une atteinte cytolytique se traduit par une élévation isolée des transaminases hépatiques (ou $R \geq 5$).

Une atteinte cholestatique se traduit par une élévation isolée des phosphatases alcalines (ou $R \leq 2$) (17).

Une hépatite est considérée comme aigüe lorsque les bilans hépatiques présentent des anomalies durant trois mois successifs. Elle sera désignée comme chronique si ces anomalies persistent au-delà de 3 mois.

Une hépatite fulminante se traduit par un développement rapide (de quelques jours et plusieurs semaines), l'apparition d'une encéphalopathie hépatique ainsi que des troubles graves de la coagulation.

Une hépatite sévère est compliquée par un ictère, un taux de prothrombine inférieur à 50% et une encéphalopathie hépatique (17).

I.2.3. Facteurs de risque

L'atteinte hépatique peut être favorisée par les propriétés de la molécule. En effet, certaines structures entraînent la formation de métabolites réactifs suite à l'interaction avec les cytochromes P450 mais les lésions peuvent également être favorisées par des facteurs de risques retrouvés chez les patients concernés.

L'âge du patient peut influencer la toxicité. Les structures du métabolisme et les systèmes de détoxification de l'organisme sont immatures chez les jeunes individus ou au contraire possèdent un fonctionnement altéré chez les personnes âgées (22).

Des lésions hépatiques d'origine virale ou alcoolique amplifient le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse. Il faut également prendre en compte les risques des patients sujets aux hépatopathies liées à l'obésité ou la NASH (stéatohépatite non alcoolique). Le jeûne ou la dénutrition sont également des facteurs de risques, de même que certains facteurs génétiques (patients présentant des polymorphismes génétiques).

I.2.3.1. Profil physiopathologique

D'abord, les femmes semblent plus sujettes aux atteintes hépatiques. En effet, les réactions idiosyncrasiques seraient plus fréquentes et la sensibilité à certaines molécules connues pour être hépatotoxiques, telles que l'halothane, l'isoniazide, la nitrofurantoïne, la chlorpromazine et l'érythromycine, serait plus importante.

Puis, les personnes âgées polymédiquées sont également des sujets à risque car les interactions médicamenteuses sont nombreuses. De plus elles souffrent régulièrement d'insuffisance rénale ce qui entraîne la rétention et l'augmentation des concentrations en médicaments dans l'organisme (15). Pour cette catégorie de patients, l'irrigation et la masse hépatique sont diminuées. Nous constatons alors une baisse de la clairance hépatique et une augmentation de la biodisponibilité pour certaines molécules (23). Une situation inflammatoire ou infectieuse peut entraîner une inhibition du métabolisme et amplifier la toxicité de certains médicaments suite à la production de cytokines pro-inflammatoires (15). Chez la personne âgée, il sera alors nécessaire d'effectuer des mesures préventives (réévaluer le traitement, adapter la posologie en cas d'insuffisance d'organe) afin de prévenir les risques d'atteintes hépatiques médicamenteuses.

Enfin, la population pédiatrique est également un groupe de sujet à risque du fait des nombreuses différences avec l'organisme des adultes. Lors de la prise de médicaments, il sera nécessaire de prendre en compte l'immaturité des fonctions organiques.

Il en est de même chez les patients atteints de polymorphisme génétique où il sera important de surveiller la prise des médicaments à risque et de respecter certaines précautions d'emploi. Ces cas vont être détaillés dans la partie qui suit.

I.2.3.1.1. La population pédiatrique

Il faut se remémorer que l'enfant n'est pas un adulte miniature, leur foie est certes plus gros proportionnellement à celui d'un adulte mais ses fonctions sont immatures. Les voies métaboliques sont plus ou moins actives et la sensibilité aux xénobiotiques est différente. La maturité hépatique chez l'enfant est variable d'un sujet à l'autre, dépendante de l'environnement et de l'exposition, même *in utero*, à certaines molécules (16).

Le foie du nouveau-né contient 20% d'hépatocytes en moins qu'un adulte, la maturité hépatique se poursuivant jusqu'à la fin de l'adolescence. En ce qui concerne les enzymes, elles atteignent des valeurs équivalentes à celles des adultes peu de temps après la naissance. Le taux de transaminases sériques est deux fois plus élevé en période néonatale pour se stabiliser dans les normes vers les 2 ans. Le taux de phosphatases alcalines est quant à lui plus élevé à cause de l'activité osseuse accrue (24).

Les prescriptions en pédiatrie se réalisent généralement hors AMM. Il est important de tenir compte des particularités de la pharmacocinétique en pédiatrie.

Il faut dans un premier temps distinguer plusieurs classes d'âge en fonction de la maturation : les nouveaux nés (âgés de 0 à 28 jours), les nourrissons (âgés de 28 jours à 23 mois), les enfants (âgés de 2 à 11 ans), les adolescents (âgés de 12 à 18 ans).

Par rapport à l'adulte, la résorption des médicaments chez le nouveau-né et le nourrisson est diminuée par voie orale, le volume de distribution y est plus important et la liaison aux protéines plasmatiques est plus faible (d'où le risque d'ictère nucléaire s'il y a prescription de molécules fortement liées à l'albumine).

Le métabolisme n'étant pas mature, notamment pour les réactions de phase I, la clairance et la vitesse d'élimination de certaines molécules (dont le paracétamol) sont réduites. Les cytochromes n'apparaissent que quelques jours à quelques mois après la naissance.

On retiendra également que le volume de distribution pour les molécules hydrophiles (aminosides, pénicillines, céphalosporines...) est plus important (25) et l'activation accrue de certaines voies métaboliques nécessitent des doses augmentées par rapport aux adultes (24). Il faut être vigilant et prendre en compte le risque de stéatose micro vésiculaire faisant suite au syndrome de Reye qui apparaît chez un enfant ayant pris de l'aspirine ou de l'acide valproïque.

Le risque de lésion hépatique augmente avec l'âge et avec la prise de diverses molécules hépatotoxiques. Les cholestases seraient plus fréquentes chez la personne âgée alors que la population jeune serait plus sujette aux lésions hépatocellulaires (15).

I.2.3.1.2. L'insuffisance hépatique

Elle se traduit par l'incapacité du foie à assurer ses fonctions normales suite aux atteintes hépatocellulaires de diverses origines.

Lors d'insuffisance hépatique, deux paramètres modifiés sont à prendre en compte : le flux sanguin hépatique et l'activité enzymatique.

La clairance hépatique et la biotransformation des molécules sont alors altérées. A cela s'associe un appauvrissement en albumine du fait de la diminution de la synthèse hépatique des protéines. La fixation à l'albumine est par conséquent modifiée, le volume de distribution (présence d'ascite) et la demi-vie sont augmentés.

Certains traitements nécessiteront alors une adaptation posologique, tels que la ceftriaxone, le métoprolol, la nifédipine et le vérapamil (22).

Cependant, ces conséquences pharmacocinétiques sont difficilement prévisibles car il n'existe aucun indicateur précis sur les diverses fonctions hépatiques. Le traitement sera adapté par rapport à la diminution de la fixation aux protéines plasmatiques et à la répartition liquidienne totale. En cas de cirrhose, il sera important de diminuer la dose de prise (23).

I.2.3.1.3. Polymorphismes génétiques

Ils affectent le métabolisme et le transport des médicaments. Ces mutations peuvent concerner seulement un nucléotide, une délétion sur un gène ou survenir lors de la réplication du génome. L'hépatotoxicité résulte généralement de l'association de plusieurs altérations génétiques (15).

I.2.3.1.3.1. Polymorphisme des enzymes du métabolisme

Les métaboliseurs lents sont porteurs d'altérations de multiples sous-groupes de cytochromes P450 qui proviennent de mutations. Ces gènes expriment alors des protéines possédant des fonctionnalités différentes. En ce qui concerne le CYP2D6 il existe trois sous-populations, les métaboliseurs rapides, lents et ultrarapides. Les substrats de ces enzymes seront alors métabolisés à des vitesses différentes, provoquant des effets diminués ou un défaut de transformation en métabolites actifs (6).

Nous constatons des variations interindividuelles concernant les enzymes des CYP450 qui ne sont pas exprimées avec la même intensité chez tous les sujets. Nous observons donc des différences d'activité des enzymes. Les individus synthétisant une quantité plus importante d'une enzyme métabolisent son substrat plus intensément (6).

L'hépatotoxicité des médicaments peut être modulée par des modifications d'activité des cytochromes, d'origine génétique, médicamenteuse ou toxique. Une hyperactivité pourra conduire à l'accumulation de métabolites toxiques alors qu'une activité diminuée entraînera un ralentissement de la vitesse d'élimination des médicaments de l'organisme. Nous pouvons observer parfois des déficits génétiques en ce qui concerne l'activité des CYP2D6, 2C19 et 3A5 (15).

Il existe également des déficits concernant les voies de conjugaison pouvant réorienter le métabolisme de xénobiotiques vers la production de métabolites réactifs. C'est le cas des enzymes de phase II telles que GSTT1 (glutathion S transférase téta 1) et GSTM1 (glutathion S transférase mu 1) qui permettent la conjugaison au glutathion réduit des métabolites réactifs. Par exemple, chez les acétyleurs lents, déficitaires en N-acétyltransférase, certains médicaments comme les sulfamides ou la dihydralazine sont préférentiellement métabolisés par les cytochromes P450, ce qui engendre la production de métabolites réactifs et provoque un risque plus important de toxicité hépatique (19).

I.2.3.1.3.2. Polymorphisme des transporteurs membranaires

Il existe une variabilité inter individuelle qui concerne la diminution d'activité de BSEP (Bile Salt Export Pump). Sa fonction est de réaliser le transport d'efflux biliaire de l'hépatocyte. Cette réduction entraîne un risque accru d'hépatite cholestatique pouvant survenir lors de la prise de médicaments non référencés comme à risque de cholestase (26). Ce déficit d'activité est dû à un polymorphisme génétique V444A dans le gène ABCB1 codant BSEP. D'autre part, il existe un autre polymorphisme génétique. Il concerne l'allèle ABCC2 codant MRP2 (Multidrug-Resistance-associated-Protein-2). Son altération aura un impact sur l'excrétion biliaire de certains métabolites réactifs (15).

I.2.3.1.3.3. Autres

Une hépatite immunoallergique peut survenir lors de variations génétiques sur les systèmes HLA (Human leukocyte antigen) entraînant des défauts d'activation des lymphocytes lors de la présentation de l'antigène.

Un polymorphisme génétique au niveau du CD44 (protéine d'adhésion cellules-matrice) a été mis en évidence. Ce défaut d'expression entrainerait un ralentissement de la migration des lymphocytes vers les zones lésées ce qui permettrait aux phases tardives d'être plus importantes (15).

I.2.3.2. Molécules hépatotoxiques

L'un des principaux facteurs de risque d'hépatotoxicité est la molécule (Tableau 1) absorbée par voie orale. L'atteinte hépatique résultante dépendra du tropisme de la molécule pour l'organe mais aussi de sa composante chimique et de sa capacité à former des métabolites réactifs. Certaines structures comme les phénols, cétones et coumarines sont connues comme étant hépatotoxiques lors d'une utilisation à dose importante, dite supra thérapeutique.

Différents mécanismes moléculaires peuvent être recensés et aboutir à des lésions du foie. Certaines molécules sont responsables d'atteintes directes ou immunologiques lors de liaisons à des protéines ou macromolécules intracellulaires. D'autres sont responsables de peroxydation lipidique lorsque des radicaux libres réagissent avec les acides gras polyinsaturés des membranes des cellules hépatiques. Nous pouvons alors observer des déplétions en ATP lorsque certains médicaments entraînent un découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale ou lorsque l'homéostasie calcique cytoplasmique est altérée. Des impacts apparaissent sur l'ADN avec activation de la polymérase et mort cellulaire ou transformation néoplasique. Certains médicaments peuvent altérer le fonctionnement des organites intracellulaires voir déclencher un blocage enzymatique direct. D'autres peuvent occasionner une ischémie hépatique ou des troubles de l'excrétion biliaire par inhibition du cytosquelette, des microfilaments d'actines ou des pompes de transports (27).

Atteintes hépatiques	Molécules responsables	Doses supposées toxiques
Hépatites (cytolytiques ou immunoallergiques)	Aspirine (28) Paracétamol (29) Halothane (30) Isoniazide (31) Diclofénac (32)	De 1800 à 3200 mg/J (28) 4g/J (prise chronique) (29) Lors d'anesthésies répétées (33) Posologie usuelle : 4 à 5 mg/kg/J (34) 75 à 150 mg/kg/J (prise chronique) (34)
Hépatites fulminantes	Paracétamol (29) Pyrazinamide (35) Carbamazépine (36)	>7,5g en une seule prise (surdosage) (29) Forte dose (max 2g/J) > 2mois et majorée par l'association à la Rifampicine (35),(34) Posologie usuelle : 10 à 15 mg/kg/J (34)
Cholestases	Amitriptyline (37) Contraceptifs oraux (oestroprogestatifs) (38) Chlorpromazine (39) Carbamazépine (40) Amoxicilline/Acide-clavulanique (41)	Posologie usuelle : 25 à 150 mg/J (34) Posologie usuelle (38) Jusqu'à 600mg/J (prise chronique) (34) Posologie usuelle : 10 à 15mg/kg/J (immunoallergique) (34), (40) Posologie usuelle : 1g maximum 4x/J (immunoallergique) (34), (41)
Stéatoses	Corticoïdes (42) Méthotrexate (43) Amiodarone (44) Certaines chimiothérapie anticancéreuses (5-fluorouracile, irinotécan, cisplatine(45)) Acide valproïque (46)	Traitement chronique et dose supra thérapeutique (42) Dose élevée en IM ou traitement au long court par VO soit max. 25mg/sem (43), (34) 200 à 300 mg/J, à long terme (44) Aux doses usuelles (45) Doses usuelles : 20 à 30mg/kg/J au long court (34)
Maladies vasculaires	Contraceptifs oraux (oestroprogestatifs) (38) Azathioprine (47) Méthotrexate (43)	Posologie usuelle (38) Traitement à long terme aux doses usuelles (47) Dose élevée en IM ou traitement au long court par VO soit max. 25mg/sem (43), (34)

Tableau 1 : Principales atteintes hépatiques et les principales molécules en cause (48)

I.2.4. Mécanismes

I.2.4.1. La cytolysse

Elle peut être causée par une toxicité directe dose-dépendante lorsque les médicaments sont chimiquement stables ou par une toxicité indirecte due à la formation de radicaux libres de l'oxygène qui vont conduire à l'altération des membranes cellulaires par peroxydation des acides gras et dénaturation des protéines membranaires. La toxicité peut également résulter de l'interaction avec une voie métabolique voire d'une réaction idiosyncrasique (2).

Le mécanisme toxique indirect fait suite à la formation de métabolites électrophiles agissant sur les groupements nucléophiles. Lors du métabolisme hépatique, des radicaux libres ou des espèces réactives de l'oxygène peuvent également être formés. Ces structures peuvent alors se lier de manière irréversible à certaines structures cellulaires, dont les cytochromes et les macromolécules hépatiques, provoquant des conséquences sur les diverses activités du métabolisme hépatique. Les métabolites électrophiles forment des liaisons covalentes irréversibles avec les protéines et l'ADN. Les liaisons sur les groupements fonctionnels des protéines nucléophiles environnantes entraînent des réactions toxiques diverses (inactivation des enzymes, défaut de transport, etc) (20). Les métabolites réactifs peuvent alkyliser les bases puriques ou pyrimidiques de l'ADN et par conséquent occasionner une mutation voire un cancer si les processus de réparation n'agissent pas rapidement.

La nécrose peut être centralisée ou diffuse. Les lésions peuvent prédominer en région centrolobulaire, là où les métabolites réactifs sont formés. Elles peuvent être également retrouvées en région périportale ou sous forme de nécrose diffuse.

Les métabolites réactifs formés précédemment réagissent avec les groupements nucléophiles du glutathion et des cystéines, qui par la présence de leur groupement thiol permettent la liaison au groupement électrophile des métabolites réactifs pour la formation de composés non toxiques, ce qui engendre une diminution du stock disponible. A cela s'ajoute une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale qui favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène et la diminution de la synthèse d'ATP.

Grâce à l'activation de plusieurs voies de transduction du signal, la perméabilité mitochondriale est augmentée puis suivie d'un gonflement matriciel, de la rupture de la membrane externe, d'un relargage de protéines pro-apoptotiques et de la nécrose de la cellule. Parallèlement, il se produit la formation de macro-agrégats non fonctionnels d'actine et la diminution de l'activité des calcium-translocases de la membrane plasmique conduisant à la mort cellulaire (15).

I.2.4.2. Les hépatites immunoallergiques

Les hépatites médicamenteuses immunoallergiques ou auto-immunes font principalement intervenir l'immunité spécifique (reconnaissance d'antigènes par l'intermédiaire des anticorps portés par les lymphocytes B). Nous supposons qu'après le métabolisme hépatique dans l'hépatocyte, le métabolite réactif alkyle certaines protéines intracellulaires qui lors d'un renouvellement de la cellule sont relarguées hors de celle-ci.

- Lors d'une réponse de type cellulaire (Figure 4), les protéines sont alors phagocytées par les cellules de Kupffer et dégradées en peptides qui sont associés à des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et exprimées à la surface des macrophages. Les complexes formés sont reconnus par le récepteur membranaire de certains lymphocytes Th1 qui sont alors activés. Il se produit une sécrétion de cytokines qui activent les lymphocytes T cytotoxiques, les macrophages et les cellules NK responsables de la cytolyse (21).

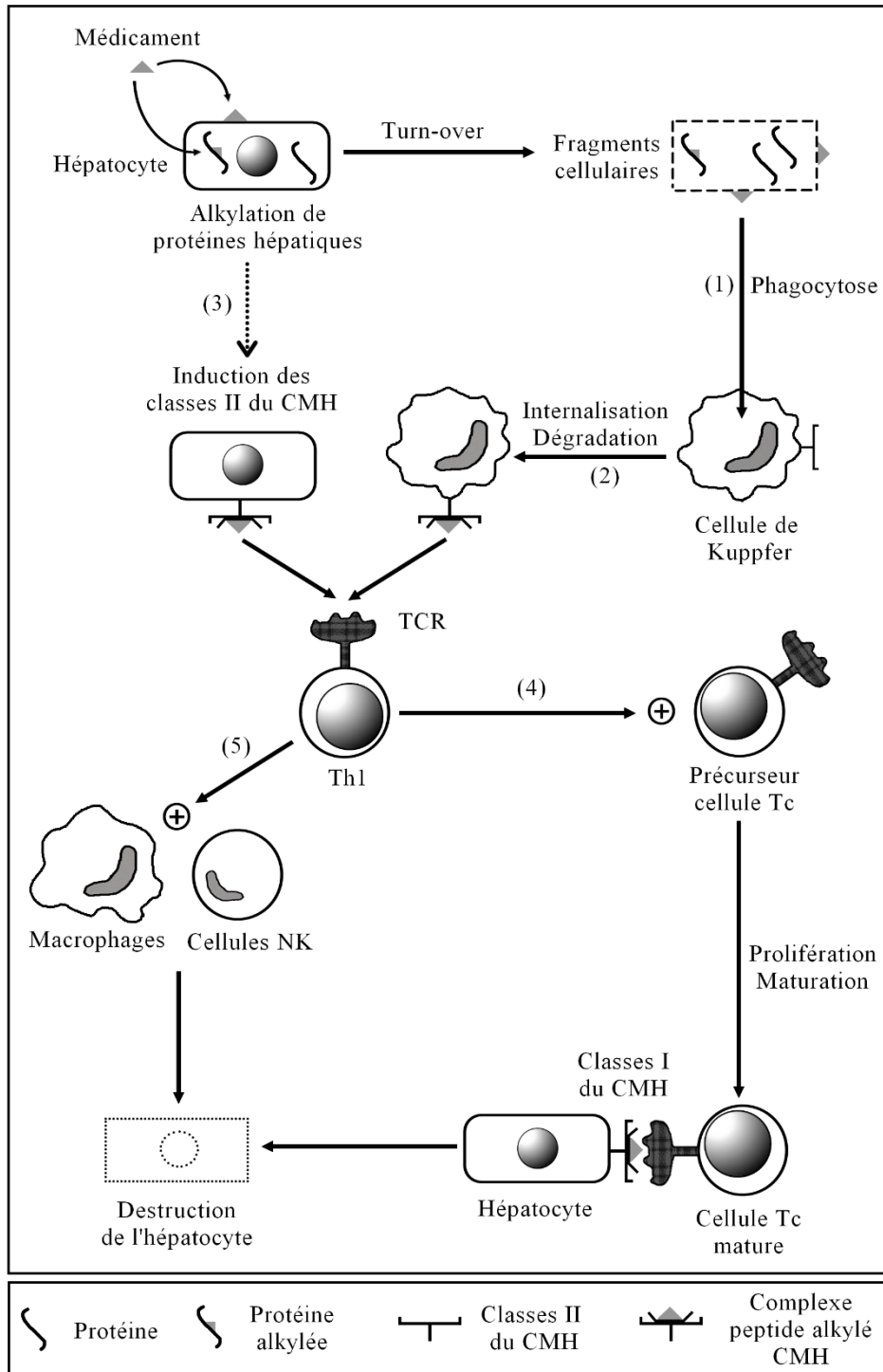


Figure 4 : Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire (21)

- Lors d'une immunité humorale (Figure 5), certains lymphocytes B reconnaissent les adduits protéiques relargués lors de la dégénérescence de l'hépatocyte. Ils sont internalisés et présentés à la surface des lymphocytes en association aux molécules de classe II. Adviennent alors la reconnaissance du complexe par les Th2 et l'induction de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Les anticorps anti-protéines alkylées qui sont sécrétés par les plasmocytes se lient aux adduits à la surface des hépatocytes. Dans ce cas, a lieu la reconnaissance par les récepteurs Fc des cellules NK et des macrophages ce qui génère la destruction de l'hépatocyte (avec activation en parallèle du complément qui participe également à la nécrose cellulaire) (21).

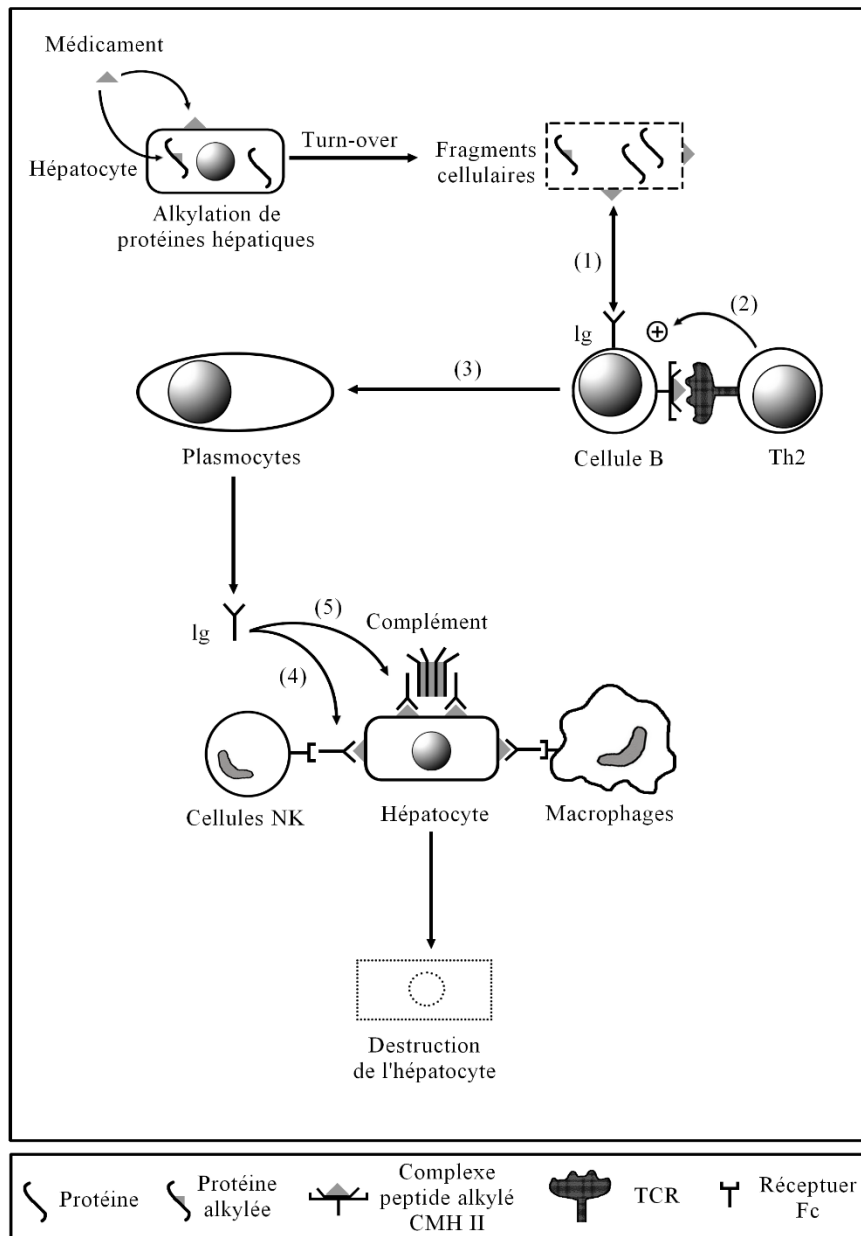


Figure 5 : Mécanisme de la cytotoxicité à médiation humorale (21)

- Lors d'hépatites médicamenteuses auto-immunes, nous suspectons l'implication de cellules B auto réactives quiescentes interagissant avec les protéines modifiées et stimulant par la suite les Th2 activés qui eux-mêmes sont la cause de la prolifération de ces clones de cellules B auto réactives sécrétant des auto-anticorps (21).

Cependant, il semblerait que ce type de toxicité soit favorisé par un terrain génétique particulier ou la présence d'une inflammation préexistante (15).

I.2.4.3. La cholestase

Elle peut résulter d'une toxicité directe sur les canaux biliaires ou d'une interaction avec les fonctions de sécrétion biliaire, notamment avec les transporteurs d'acides biliaires (Figure 6), d'anion organique, de glutathion, de phospholipides et de cholestérol, déclenchant une stase de ces substances. Cependant, une cause idiosyncrasique est également possible (2).

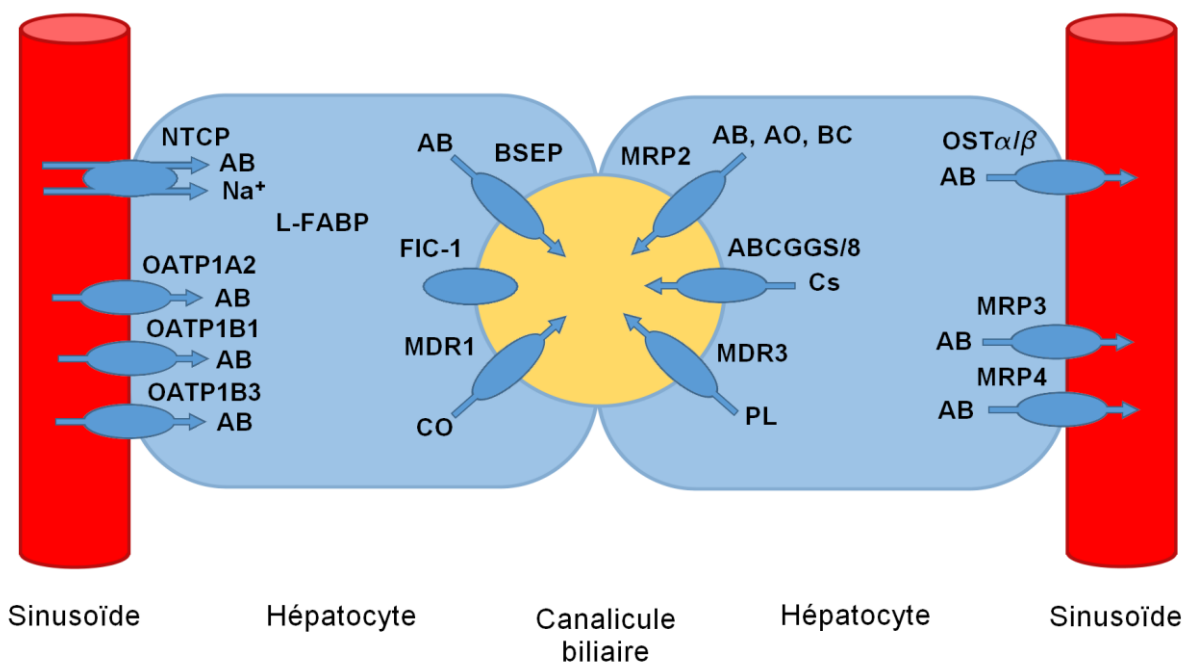


Figure 6 : Transporteurs membranaires de l'hépatocyte (49)

La cholestase peut être extra hépatique et due à une obstruction biliaire à l'extérieur du foie (calculs, tumeurs, atrésie des voies biliaires ou cholangite sclérosante) ou intra hépatique avec altération de l'hépatocyte causée par des médicaments, des déficits génétiques en transporteurs, des infections ou une cirrhose biliaire primitive (15).

Le glibenclamide, la rifampicine, l'érythromycine et la chlorpromazine peuvent être responsable d'une cholestase par inhibition des transporteurs d'acides biliaires (protéines BSEP (*bile salt export pump*) et MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*). La cholestase peut résulter également d'une toxicité directe suite à la formation de métabolites réactifs dans les hépatocytes. Ceux-ci étant éliminés dans le canalicule biliaire ils exercent leur toxicité sur les cholangiocytes.

D'autres mécanismes peuvent également être mis en évidence : Le diclofénac, le tacrolimus et la cimétidine sont responsables de l'altération de la dynamique des canalicules biliaires en inhibant MLCK (Myosin Light-Chain Kinase) ce qui diminue les taux de myosine phosphorylée et par conséquent atténue la contraction.

Les canalicules biliaires se retrouvent alors dilatés et ne peuvent éliminer correctement les acides biliaires. C'est l'inverse avec la ciclosporine, la chlorpromazine et la metformine qui eux inhibent la MLCP (Myosin Light-Chain Phosphatase) et augmentent la forme phosphorylée de la myosine, ce qui conduit à une contraction permanente et une stase biliaire. La fonction des transporteurs d'efflux peut également être stoppée lors de l'inhibition de la synthèse d'ATP effectuée par certains médicaments, c'est le cas avec l'amiodarone, le tamoxifène et le dinitrophénol.

La cause idiosyncrasique est due à la variabilité inter-individuelle lors de l'expression des protéines de transport canaliculaire. Cette toxicité peut être favorisée par les cytokines pro-inflammatoires qui agissent sur les cytochromes et les protéines de transport (50). Il faut être vigilant avec certains médicaments qui favorisent la lithiase biliaire, c'est le cas du fénofibrate et de la Rocéphine® (où l'on observe une accumulation de sels calciques de ceftriaxone dans la bile).

I.2.4.4. La stéatose

Elle est caractérisée par l'accumulation de graisse dans le cytoplasme des hépatocytes.

Nous distinguons deux formes :

La stéatose micro vésiculaire (à inclusion lipidique intracellulaire de petite taille). Elle est due à un dysfonctionnement mitochondrial entraînant l'inhibition de l'oxydation et une accumulation des acides gras conduisant à une acidose lactique, une hypoglycémie, une hyperammoniémie et une cytolyse hépatique secondaire. Cette altération est principalement due à un métabolite réactif inhibant une ou plusieurs enzymes jouant un rôle dans la bêta-oxydation des acides gras. Les molécules peuvent agir à divers niveaux pour induire une stéatose micro vésiculaire. Il peut y avoir formation d'ester avec le coenzyme A et/ou la carnitine qui sont des cofacteurs de la bêta-oxydation. Une compétition est possible avec les acides gras libres pour subir à leur place la bêta-oxydation. Elle peut être inhibée indirectement lors d'une inactivation de la chaîne respiratoire en amont ou elle peut faire suite à une diminution de l'ADN mitochondriale hépatique. Par conséquent, des lésions sévères peuvent déclencher une insuffisance hépatique et rénale (15).

La stéatose macro vacuolaire (à inclusion lipidique de grande taille) est due à une inhibition modérée de la bêta oxydation, à une diminution de la sécrétion des VLDL (lipoprotéine de très basse densité permettant le transport du cholestérol synthétisé par le foie jusque dans la circulation sanguine) ou à une activation de la lipogenèse pouvant se compliquer en une cytolyse. Les lésions sont bénignes à court terme mais peuvent, après plusieurs années et avec l'association de plusieurs facteurs de risques (obésité, diabète de type 2) se compliquer en stéatohépatite voire en cirrhose (15).

I.2.4.5. Les atteintes vasculaires

La thrombose de la veine hépatique est due à une réaction idiosyncrasique provoquée par les œstrogènes. La prise de contraceptifs oraux n'est pas la cause directe de la thrombose mais elle augmente le risque en cas d'affections thrombogènes sous-jacentes. Des lésions à la veine porte sous forme de fibrose peuvent provoquer une hypertension portale et une hémorragie importante par rupture de varices œsophagiennes (8).

La maladie veino-occlusive entraîne une atteinte des veinules distales et du parenchyme hépatique. C'est l'endophlébite des veines centro-lobulaires qui se traduit ou non par une thrombose. Les lésions déclenchent des dilatations sinusoidales, des suffusions hémorragiques et une nécrose des hépatocytes centrolobulaires. Cette maladie veino-occlusive peut être induite lors de l'intoxication avec des végétaux contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques (issus des plantes du Genre *Senecio*), utilisés traditionnellement dans certains pays sous forme d'infusion. Elle peut également apparaître à la suite de chimiothérapies anticancéreuses ou utilisées à visée immunosuppressives (8).

La pélioïse hépatique au cours de laquelle on observe une dilatation des sinusoides hépatiques est engendrée par la consommation de stéroïdes anabolisants ou la prise de contraceptifs oestro-progestatifs. Elle provient de l'obstruction de certaines jonctions entre les sinusoides et les veines centrolobulaires (ce qui entraîne une dilatation sinusoidale en amont) ou d'une altération des cellules du parenchyme sinusoidal. Cette atteinte est généralement asymptomatique mais peut parfois se compliquer d'une hépatomégalie, d'une hypertension portale, d'une cholestase ou d'un hémopéritoine (8).

I.2.5. Signes cliniques

L'ictère et l'encéphalopathie hépatique sont les symptômes majeurs. Des signes moins caractéristiques peuvent cependant être évocateur d'une atteinte hépatique, tels que l'asthénie, les nausées, l'anorexie et des douleurs au niveau de l'hypochondre droit. Malgré tout, les signes cliniques observés ne sont pas ou peu spécifiques d'un type d'atteinte.

Dans un premier temps, il est important de définir ce qu'est un ictère et son origine. L'ictère (ou jaunisse) apparaît lorsqu'on a une production exagérée de bilirubine, elle-même due à une hémolyse importante en amont. Il peut également être déclenché par une mauvaise captation de la bilirubine par le foie ou lorsque la glucuro-conjugaison est insuffisante mais aussi par un défaut d'excrétion de la bile.

L'ictère est pré-hépatique, lorsqu'on retrouve un excès de production de bilirubine associé à une cytolysse massive, il se traduit alors par une bilirubine libre en excès. L'étiologie peut être hépatique lors d'un dysfonctionnement d'organe ayant des capacités de métabolisme et de conjugaison réduites. L'ictère s'associe à un état inflammatoire accompagné d'œdème et de fibrose, se traduisant par un taux de bilirubine totale élevée, des urines colorées et des selles foncées.

Il est défini comme post hépatique lors d'un défaut d'écoulement de la bile, ce qui entraîne un reflux sanguin des composants de celle-ci, se traduisant par la présence de la bilirubine conjuguée en excès dans le sang.

L'ictère peut régulièrement apparaître chez le nouveau-né. Il est bénin lorsque les capacités de conjugaison hépatique sont immatures. Il fait généralement suite à l'allaitement maternel qui entraîne une libération d'acides gras entrant en compétition avec la bilirubine au niveau des sites de conjugaison. Il peut résulter d'un phénomène d'incompatibilité foeto-maternelle lorsque les groupes rhésus sont différents. Il peut être également héréditaire et provient d'un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate-déshydrogénase entraînant des hémolyses.

La cholestase est une des atteintes qui se traduit par un ictère. Il est la cause de l'aspect jaune des téguments et des conjonctives de même que la production des selles décolorées et des urines foncées. Le manque d'acides biliaires au niveau du tube digestif entraîne une malabsorption des graisses qui a pour conséquence une stéatorrhée (présence de graisse dans les fèces (51)) et génère également un défaut d'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K). C'est l'absence de la bilirubine qui est responsable de la décoloration des selles par la disparition des urobilinogènes fécaux (8). L'apparition des signes de prurit est également possible et serait causé par le reflux des acides biliaires. La cholestase peut favoriser une infection se manifestant par l'apparition de frissons et une élévation de la température (15). Lorsqu'elle est prolongée, un amaigrissement peut être observé du fait de la mauvaise absorption des graisses, une pigmentation due à un excès de mélanine peut apparaître et l'hypercholestérolémie secondaire peut entraîner des xanthes sous cutanés (nodules lipidiques). La malabsorption des vitamines (notamment la A) peut se traduire par des troubles visuels pouvant provoquer une kératoconjonctivite chez les enfants mais aussi une ostéopénie en cas de déficit en vitamine D (8). Il faut retenir que lors d'une cholestase hépatique, l'ictère et le prurit sont les signes cliniques d'un excès en bilirubine et en acide biliaire. Ce sont les calculs biliaires formés qui génèrent une douleur sous costale droite et qui peuvent se compliquer d'une infection bactérienne avec de la fièvre et une pancréatite aiguë.

Il existe cependant quelques signes cliniques caractéristiques selon l'étiologie de l'atteinte hépatique :

- Une hépatite virale causée par un herpès virus se définit par une fièvre inaugurale supérieure à 38,5°C, résistante aux antipyrétiques, une absence de lésion herpétique et d'ictère.
- Une intoxication phalloïdienne (pouvant être causée par l'ingestion d'amanite phalloïde, d'amanite vireuse, d'amanite printanière, de galère marginée, ou d'une espèce issue du groupe des lépiotes brun rose (52)) se caractérise par une hépatite fulminante qui présente une phase asymptomatique d'une douzaine d'heures jusqu'à l'apparition de vomissements sévères et de diarrhées cholériformes durant un à quatre jours (53).

I.2.6. Signes biologiques

Si l'on suspecte une atteinte hépatique, il sera nécessaire de réaliser dans un premier temps les dosages suivants : l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) mais aussi ceux des phosphatases alcalines, des gamma-glutamyl transpeptidases ainsi que les taux de bilirubine totale et conjuguée (17).

Premièrement, les transaminases, ASAT et ALAT, sont des enzymes possédant une activité métabolique intracellulaire. Elles permettent le transfert d'un groupement $-NH_2$ lors de la synthèse des acides aminés. Elles sont retrouvées dans plusieurs tissus et l'augmentation de leur taux sanguin témoigne d'une lésion cellulaire.

Les valeurs de concentrations sanguines normales en ALAT sont de 8 à 35 UI/L chez l'homme et de 6 à 25 UI/L chez la femme.

Les valeurs de concentrations sanguines normales en ASAT sont de 8 à 30 UI/L chez l'homme et de 6 à 25 UI/L chez la femme (54).

Il faut savoir qu'une élévation en ALAT est spécifique d'une atteinte hépatique alors que l'élévation de l'ASAT peut être le signe d'une atteinte musculaire lors de surcharge pondérale, de myopathies ou d'infarctus du myocarde. Si l'on observe en parallèle une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines ou de la bilirubine conjuguée, le taux élevé d'ASAT sera évocateur d'une atteinte hépatique (17), (54).

Une augmentation des transaminases supérieure à dix fois les valeurs normales peut être le signe d'hépatites virales aiguës (en phase ictérique), d'hépatites médicamenteuses et toxiques, d'ischémie hépatique aiguë des suites d'un trouble cardiaque ou d'une obstruction des voies biliaires.

Une augmentation comprise entre deux et dix fois les valeurs normales peut mettre en évidence l'atteinte par des hépatites infectieuses d'origine virale ou autres (toxoplasmose, fièvre Q...) ou des atteintes hépatiques secondaires à des maladies auto-immunes.

Une élévation longue dans le temps peut apparaître lors d'atteintes alcooliques (pouvant se compliquer par des stéatoses, des hépatites, une cirrhose), lors de surpoids ou d'obésité ainsi qu'en cas d'hépatites virales ou toxiques chroniques. Plus rarement, les concentrations enzymatiques sont augmentées lors d'hémochromatose (maladie héréditaire se traduisant par une absorption excessive du fer alimentaire au niveau du duodénum, entraînant une accumulation dans tous les organes et conduisant à leur destruction(55)) mais aussi, lors de maladie de la Wilson (maladie héréditaire se traduisant par une accumulation et une mauvaise élimination du cuivre au niveau hépatique entraînant des lésions semblables à celles des hépatites virales(56)). Cette accroissement peut être également observé lors de tumeurs hépatiques (57).

Deuxièmement, des lésions hépatiques peuvent provoquer une variation des phosphatases alcalines qui en temps normal catalysent l'hydrolyse alcaline des esters phosphoriques. Elles sont retrouvées dans tous les tissus et particulièrement au niveau des membranes cellulaires notamment au niveau des voies biliaires. Il faut savoir que l'enzyme est physiologiquement élevée chez l'enfant et l'adolescent lors de la croissance osseuse ainsi que chez la femme enceinte de par son origine placentaire.

Leur concentration normale est comprise entre 40 et 130 UI/L chez l'homme et 35 à 105 UI/L chez la femme.

Une élévation pathologique est rencontrée lors de cholestases et s'accompagne d'une augmentation d'activité des gamma-glutamyl transpeptidases et des 5' nucléotidases. Cela peut être le signe d'une lithiase biliaire, de tumeurs biliaires, d'une néoplasie de la tête du pancréas ou hépatique, d'une cirrhose ou de stéatoses, causées par des atteintes médicamenteuses ou autres. Cependant il faut être vigilant car une élévation isolée peut être causée par des pathologies osseuses telles que la maladie de Paget et l'ostéomalacie (ou rachitisme). Cette amplification peut être également d'origine secondaire à une hyperparathyroïdie, un myélome, des métastases, une insuffisance rénale (58).

En outre, les gamma-glutamyl-transpeptidases sont des enzymes retrouvées dans plusieurs organes et participant au transfert des acides aminés entre les cellules. Leur dosage sanguin permet d'évaluer l'activité hépatique notamment lors d'éthylisme chronique, d'hépatites virales, d'une cirrhose ou d'une cholestase. Leur concentration normale doit être inférieure à 45 UI/L chez l'homme et 35 UI/L chez la femme. Leur taux peut être élevé lors d'intoxication médicamenteuses, d'obésité ou de pancréatite aiguë.

Enfin, le troisième paramètre biologique caractéristique du bilan hépatique est la bilirubine. Elle provient de la dégradation de l'hémoglobine, de la myoglobine et des cytochromes. La bilirubine libre est transportée par l'albumine jusqu'au foie où elle y sera conjuguée à l'acide glucuronique et sécrétée dans les canalicules biliaires pour rejoindre l'intestin grêle. Physiologiquement c'est le taux de bilirubine libre qui est plus élevé dans le plasma. Toutefois, lorsqu'elle est liée à l'albumine, celle-ci n'est pas filtrée par les glomérules rénaux, une bilirubinurie est donc le signe d'une augmentation de la concentration en bilirubine conjuguée (59).

Contrairement à la libre, la bilirubine conjuguée doit être absente du sérum ou détectable à des taux infimes. Par conséquent, les concentrations en bilirubine totale doivent être inférieures à 17 μ mol/L (60). Une concentration élevée dans la circulation est le signe que la voie normale d'excrétion est bloquée. C'est le cas, lors de cholestases dues à des calculs biliaire, lors de néoplasie, pancréatites, hépatites de diverses étiologies (virales, toxiques, alcooliques) ou lors de la prise de certains médicaments (contraceptifs, érythromycine) (59).

A l'inverse des signes cliniques, les modifications des paramètres biologiques sont davantage caractéristiques selon le type d'atteinte. La principale lésion hépatique est la cytolysse, nécrose hépatocytaire qui se traduit principalement par une élévation des transaminases. Si le taux d'ALAT diminue sans revenir à la normale, c'est un signe de passage à la chronicité, cela s'accompagne d'une recrudescence du taux de transaminases lorsque l'hépatite redevient agressive. Pour rappel, une atteinte hépatique est considérée comme aiguë lorsque les anomalies des bilans hépatiques sont inférieures à trois mois et chroniques lorsque ces anomalies sont présentes depuis plus de trois mois (17). A l'inverse de l'atteinte précédente, une cholestase se manifeste par une élévation de plusieurs paramètres dont les phosphatases alcalines, les gamma-glutamyl-transpeptidases et la bilirubine.

D'autres anomalies biologiques surviennent lors d'une insuffisance hépatique aiguë, notamment au niveau de la coagulation. Nous remarquons une diminution des taux des facteurs de la coagulation tels que le V (spécifique dans l'insuffisance hépatique) et le VII qui entraîne par conséquent une diminution du taux de prothrombine (TP) et un risque hémorragique plus important, notamment au niveau gastrique (53). Le risque de thrombopénie est également fréquent. Il est dû à un hypersplénisme (pouvant résulter d'une infection bactérienne, virale, parasitaire ou de lésions hépatiques telles qu'une thrombose de la veine porte ou une cirrhose (61)) et à une diminution de la synthèse de thrombopoïétine (facteur de croissance régulant la production plaquettaire (62)) par le foie lésé. La thrombopathie peut également être causée par l'augmentation en monoxyde d'azote (NO, agent vasodilatateur) et en prostacycline qui sont des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. En parallèle, il se produit une hausse en facteur de Willbrand (vWF) ce qui augmente l'adhésion plaquettaire. De plus, il est important de prendre en compte la particularité de la cholestase intra hépatique qui provoque une diminution en sels biliaires et qui aura alors une conséquence sur l'absorption de la vitamine K.

Enfin, dans certains cas, l'atteinte hépatocytaire et l'effusion de son contenu dans le plasma peut provoquer une hypersidérémie qui est élévation pathologique du taux sérique de fer (63).

Lors de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan sanguin est réalisé et les paramètres suivants peuvent se retrouver modifiés (Tableau 2) :

Enzymes à surveiller	Valeurs biologiques de références	
	Femme	Homme
ALAT Alanine Amino Tranférase	< 34 UI/L	< 45 UI/L
ASAT Aspartate Amino transferase	< 35 UI/L	< 35 UI/L
Phosphatases alcalines (totales)	30 - 100 UI/L	30 - 100 UI/L
Bilirubine conjuguée	0 µmol/L	0 mg/L
Gamma-glutamyl-transpeptidase	< 38 UI/L	< 55 UI/L
5'-nucléotidase	4 – 11,5 UI/L	4 – 11,5 UI/L

Tableau 2 : Paramètres à contrôler lors d'une atteinte hépatique et leurs valeurs normales (64), (65)¹

I.2.7. Prise en charge

Un médicament sera plus susceptible d'être responsable d'une hépatite lorsque :

- Celui-ci est connu pour être hépatotoxique ;
- Il est nouveau sur le marché ;
- Les signes d'atteinte hépatique se produisent entre huit jours et quatre mois après le début de la prise ;
- L'arrêt du médicament date de moins de quinze jours lorsque les manifestations hépatiques apparaissent ;
- Le médicament a été pris par inadvertance et a déjà entraîné une hépatite dans le passé ;
- L'atteinte se traduit par une éosinophilie ou une éruption cutanée ;
- L'étiologie des causes virales, anoxiques, vasculaires ou biliaires est éliminée (66).

Dans un premier temps, il est nécessaire de réaliser une approche générale du patient intoxiqué. Il est important de rappeler que la toxicité est déterminée par la nature de la substance, la dose d'exposition (masse de toxique/kg de poids corporel ou en rapport avec la surface cutanée), le mode d'exposition (dose unique massique, dose thérapeutique...), la voie d'exposition, la pharmacocinétique du xénobiotique, le délai de découverte de l'intoxication, les organes concernés, les fonctions altérées, la durée totale d'exposition au toxique, des facteurs de vulnérabilité et variabilité des individus, des conséquences (indemne, séquelles ou décès) (5).

¹ Les valeurs de références peuvent varier en fonction des laboratoires

D'abord, la présence d'un ictère, et/ou d'une augmentation des ALAT ou ASAT supérieure à deux fois les valeurs normales et/ou une augmentation des phosphatases alcalines supérieure à une fois et demi la normale, nécessite l'arrêt de tous les médicaments non indispensables, de réaliser un suivi hebdomadaire jusqu'à normalisation des signes et de rechercher une autre cause (une cytolyse doit faire penser à une possible atteinte virale et une cholestase peut provenir d'une obstruction des voies biliaires) (17).

Ensuite, lorsque l'hépatite médicamenteuse est diagnostiquée, il faut déclarer le cas au centre régional de pharmacovigilance, remettre au patient une attestation écrite de l'hépatite médicamenteuse accompagnée de la liste de tous les médicaments proscrits qui contiennent la molécule responsable et lui délivrer une ordonnance comportant un produit de substitution d'une famille chimique différente pour éviter les risques de réactions croisées (66).

L'évolution d'une cytolyse est généralement favorable lors de l'arrêt de l'exposition à la molécule responsable de la toxicité. La plupart des atteintes hépatiques médicamenteuses cessent à l'arrêt de la prise de la molécule en cause (8). Les traitements spécifiques sont peu nombreux. Ils doivent être débutés le plus tôt possible, s'ils existent. Les anomalies biologiques de l'hémostase ne doivent pas être corrigées de façon systématique, sauf en cas de saignement clinique, car l'évolution du taux de prothrombine et du facteur V permettent de surveiller le stade et l'amélioration de l'atteinte hépatique (53).

La prise en charge de l'ictère du nouveau-né dépend de l'étiologie de celui-ci. Dans le cas d'un d'incompatibilité fœto-maternelle, une injection d'anticorps anti-D est réalisée. De plus, les lipases peuvent être détruites en chauffant le lait maternel à 60°C et la bilirubine peut être dégradée avec une exposition à la lumière bleue. Si ces moyens ne suffisent pas, une exsanguino-transfusion est possible.

Pour la prise en charge de la cholestase, il est important d'évaluer l'état nutritionnel et de réaliser les apports suffisants. Si la cholestase est ictérique, il est recommandé de corriger les déficits en administrant de la vitamine K1, de la vitamine A et de la vitamine D associées au gluconate de calcium. Si la cholestase est prolongée et incomplète nous aurons recours à l'acide ursodésoxycholique puisqu'il possède une action sur le cycle entérohépatique des acides biliaires endogènes en remplaçant l'activité de ceux qui sont hydrophobes et potentiellement toxiques sur les cellules hépatiques (67). L'utilisation de la cholestyramine permet de soulager les signes de prurit. C'est une résine qui forme un complexe avec les acides biliaires. Cette association sera éliminée dans les selles mais il faut être prudent lors de son utilisation car elle peut aggraver la stéatorrhée et la malabsorption vitaminique.

La prise en charge de la stéatose se fait généralement à l'aide de mesures hygiéno-diététiques pour contrôler le poids car l'utilité des traitements médicamenteux n'est pas clairement établie.

Enfin, la prise en charge de la thrombose des veines sus hépatiques est réalisée grâce à un régime désodé associé à des diurétiques et un traitement anticoagulant. Si cela est inefficace, une angioplastie intraluminale ou une anastomose portocave intrahépatique transjugulaire sont envisageables (8).

I.2.8. Complications

L'atteinte hépatique, peu grave au début, peut fréquemment se compliquer en cirrhose si elle n'est pas prise en charge correctement. C'est une maladie résultant d'un processus diffus se caractérisant par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale (68). Cela provient d'une atteinte hépatique primaire. La fibrose entraîne la formation de nodules non fonctionnels incapables de réaliser les fonctions hépatiques normales. Dans ce cas-là, les symptômes d'une cytolyse, d'une cholestase, d'une inflammation et d'une insuffisance hépatique sont observables. Si la cirrhose est décompensée, c'est une étape fatale pour le foie en raison d'un défaut au niveau de la circulation sanguine avec hypertension portale et création de varices œsophagiennes en compensation, le risque étant la rupture de celles-ci pouvant entraîner un décès par hémorragie. L'hypertension portale peut cependant être contrôlée par la prise en prévention d'un bêta bloquant non cardioselectif tel que le propranolol à raison d'un comprimé dosé à 160mg par jour.

Au niveau clinique, il peut y avoir apparition d'un œdème péritonéal nommé ascite causé par un défaut de synthèse en albumine. Le mécanisme de la formation de l'ascite n'est cependant pas totalement élucidé, l'hypothèse met en cause l'hypertension portale et la diminution du volume sanguin artériel qui entraîne une rétention hydro sodée par activation des systèmes de régulation de la tension, ce qui conduit à l'ultrafiltration d'eau et d'électrolytes dans le compartiment péritonéal où la tension capillaire est la plus élevée (8).

La survie des patients cirrhotique est prédite par le calcul du score de Child-Pugh basée sur cinq paramètres, la bilirubine, l'albumine, le temps de prothrombine, l'ascite et l'encéphalopathie (Figure 7).

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Figure 7 : Calcul du score de Chil-Pugh (69)

Cependant ce score possède des inconvénients, en effet, l'évaluation de l'ascite et le stade d'encéphalopathie sont seulement réalisés de manière subjective. De plus, les paramètres dépendent de la technique de mesure et des traitements en cours (69). L'encéphalopathie hépatique est une des complications de la cirrhose. Elle est due à l'accumulation de substances neurotoxiques qui sont produites dans les intestins et normalement dégradées par le foie. Ces substances, dont la principale en cause est l'ammoniaque, rejoignent la circulation générale, passent la barrière hémato encéphalique et provoquent une altération des neurotransmissions cérébrales.

Ce qui se traduit par des signes de troubles de la vigilance, des troubles de la motricité et l'astérisis (ou flapping tremor) qui est une brève interruption du tonus musculaire (70), (8).

D'autre part, les phénomènes de cytolyse et de cirrhose occasionnent une nécrose du foie qui engendre à terme à un cancer hépatique (hépatite chronique qui devient soudainement agressive). Généralement, le carcinome hépatocellulaire est la conséquence de la transformation maligne des nodules de régénération retrouvés dans les cas de cirrhose. Ils peuvent survenir suite à la complication des adénomes hépatiques liés à l'administration de stéroïdes anabolisants ou androgéniques voire très rarement lors de l'utilisation de contraceptifs oraux. Les tumeurs de grande taille peuvent être mises en évidence lors de la palpation et lors d'une perturbation du bilan hépatique avec élévation des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyltranspeptidase. Un signe biologique caractéristique est l'augmentation de l' α -foetoprotéine d'environ 75%. L'échographie permet d'orienter le diagnostic si un nodule hyper vascularisé de plus de 3 cm associé à une invasion des veines portes hépatiques est visible sur l'imagerie.

La résection chirurgicale est le traitement de première intention.

En deuxième intention est réalisée la destruction de la tumeur par alcoolisation (injection d'éthanol au sein de la tumeur).

En troisième intention il peut y avoir chimio-embolisation (injection dans le système vasculaire tumoral de lipiodol ultrafluide contenant de l'adriamycine ou de la cisplatine, associée à une embolisation se terminant par une nécrose des tissus de la tumeur).

Le dernier recours est la transplantation hépatique.

Les hépatites cholestatiques peuvent également se compliquer et sont à risque de cholestase chronique. Elles sont dues à une régression lente associée à une raréfaction des voies biliaires intra hépatiques. Ce phénomène est appelé ductopénie (50).

L'insuffisance hépatocellulaire fait suite à toutes ces atteintes hépatiques (hépatite aigüe, chronique, cirrhose...). Elle résulte d'un dysfonctionnement des hépatocytes. L'insuffisance peut cependant être aigüe ou chronique selon la durée des atteintes. La forme grave de l'insuffisance hépatique aigüe se nomme hépatite fulminante (8). L'atteinte hépatique est considérée comme grave si l'on observe un ictère, un taux de prothrombine inférieur à 50% associé au facteur V inférieur à 50%, une encéphalopathie avec des signes d'astérisis (flapping tremor) (17). L'insuffisance hépatocellulaire se traduit par une diminution de l'albumine et des facteurs de la coagulation normalement fabriqués par le foie sain. Ce défaut de fonctionnement hépatique entraîne une diminution du métabolisme des médicaments ainsi qu'une réduction de la sécrétion biliaire provoquant une cholestase.

Lorsque l'insuffisance est considérée comme aigüe, elle peut se traduire par une asthénie, un ictère, une encéphalopathie, un syndrome hémorragique, une prédisposition aux infections bactériennes, une hypoglycémie, une diminution de la prothrombine et du facteur V.

Lorsque celle-ci est considérée comme chronique, nous retrouvons des signes non spécifiques comme précédemment, auxquels s'ajoutent des angiomes stellaires, une érythrose palmaire, un hippocratisme digital, des troubles hormonaux (aménorrhée et stérilité chez la femme, hypogonadisme et féminisation chez l'homme), une anémie ainsi qu'une hypoxémie.

La prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire se fera de manière symptomatique. L'encéphalopathie hépatique sera soulagée par une diminution de l'apport protéidique, et l'utilisation du lactulose, à raison de 15 à 30 g trois fois par jour, ce qui permet l'acidification du pH colique ainsi que la rétention de l'ammoniaque ionique.

Les infections bactériennes seront prises en charge par une antibiothérapie adaptée aux germes responsables.

En revanche, une insuffisance hépatocellulaire fulminante ou chronique sévère sont des cas ne pouvant pas être traités de manière symptomatique et non résolutive, ils doivent bénéficier d'une transplantation hépatique (8).

En conclusion, nous pouvons rappeler que l'atteinte hépatique fait partie d'un effet indésirable sur dix recensés. L'hépatotoxicité médicamenteuse est la cause la plus fréquente d'hépatite fulminante et du retrait de lot des médicaments dans les pays occidentaux. Le mode de survenu est difficilement identifiable mais les hépatopathies médicamenteuses font généralement suite à une toxicité idiosyncrasique qui est imprévisible, indépendante de la dose et dont l'incidence est faible. La sensibilité médicamenteuse est de plus, dépendante de la diversité génétique des individus ainsi que des facteurs environnementaux (71).

Ces risques médicamenteux ont fait l'objet de diverses études à la suite de cas d'hépatotoxicité recensés. C'est pour cela que les autorités compétentes en matière de santé et des médicaments ont constitué un système de vigilance afin de prévenir les risques et d'instaurer des mesures de sécurité concernant les médicaments commercialisés.

II. Pharmacovigilance : quelques cas illustratifs

II.1. La pharmacovigilance

Il est avant tout nécessaire de rappeler ce qu'est un effet indésirable. La réglementation Française précise dans le Code de la Santé Publique, qu'un effet indésirable est une « réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » (Article R 5121-152 du CSP) (72).

Selon le Ministère des Affaires sociales et de la Santé, un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicament, erreur médicamenteuse) » (73).

Comme il a été précisé précédemment, de nombreux médicaments sont à l'origine d'effets indésirables hépatiques.

La pharmacovigilance a pour objectif d'organiser le recueil de ces réactions nocives et d'en faire l'analyse afin de mieux connaître les profils d'effets indésirables des médicaments et de favoriser le bon usage de ceux-ci.

La pharmacovigilance inclut :

- « Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du Code de la Santé Publique ».
- « Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées ».
- « La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 ».

La pharmacovigilance correspond donc à un système de surveillance des médicaments et produits à usage humain qui permet de prévenir le risque, potentiel ou avéré d'effets indésirables suite à leur utilisation. L'objectif principale de cet organisme est d'assurer la sûreté des produits de santé et de renforcer la sécurité des utilisateurs (74).

II.1.1. Rôle et structure de la pharmacovigilance

II.1.1.1. Histoire

La pharmacovigilance mondiale n'a qu'un demi-siècle, et s'est esquissée entre 1850 et 1960. Elle provient essentiellement des différents scandales sanitaires qui ont émergé au cours du XIX^{ème} siècle. Au niveau mondial, le premier scandale date des années 1850 et concerne l'utilisation du chloroforme comme anesthésique. En effet, le produit fut responsable de nombreux accidents mortels à la suite de syncopes dites « chloroformées ». À la suite de ce premier incident, d'autres cas furent mis en évidence. C'est le cas par exemple de la diacétylmorphine (ou Heroin R) qui fut commercialisée comme antalgique et antitussif à la fin du XIX^{ème} siècle. C'est l'ampleur de son succès commercial qui a permis de relever rapidement son pouvoir addictif. En 1937, c'est un Elixir de SulfanilamideR (sulfanilamide solubilisé dans du diéthylène glycol) utilisé comme antistreptococcique qui fut responsable du décès de plus d'une centaine de personnes par insuffisance rénale (notamment par la faute du solvant).

Les années 1960 furent le théâtre du plus grand désastre de pharmacovigilance, c'est le thalidomide. Ce médicament fut commercialisé comme hypnotique et sédatif mais aussi comme anti-vomitif chez la femme-enceinte. Il a été à l'origine de nombreuses neuropathies et responsable de graves malformations congénitales à type de phocomélie (malformation dans laquelle les membres sont réduits à une seule extrémité). Pris au cours de la grossesse par les mères, le thalidomide fut reconnu par la suite comme tératogène chez les enfants exposés à cette molécule. Les graves conséquences survenues après l'utilisation de ce médicament dans toutes les régions du monde furent à l'origine de la création d'agences nationales d'enregistrement et de surveillance des médicaments. Ce fût donc les débuts du développement de la pharmacovigilance et de l'instauration d'échanges internationaux sur les effets indésirables des médicaments (75).

Il est important de rappeler qu'avant leur mise sur le marché, les médicaments subissent trois phases d'évaluation où la toxicité, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque sont étudiés. Les données sont recueillies au cours d'essais cliniques standardisés réalisés sur un nombre limité de sujets, sous surveillance scientifique et pendant une période de temps relativement courte. Cependant, après la mise sur le marché, le médicament doit rester sous surveillance. Le public concerné par le médicament est important et l'utilisation est réalisée en conditions réelles. De nombreux effets indésirables sont donc découverts après la mise sur le marché du médicament ce qui implique une réévaluation permanente du rapport bénéfice/risque (76). De ce fait, le programme OMS de pharmacovigilance internationale a été créé en 1968. Il répertorie l'ensemble des réactions indésirables survenues à la suite de la prise de médicaments. A l'origine, ce projet rassemble 10 pays. Aujourd'hui, il compte plus de 130 pays adhérents et continue de prendre de l'ampleur chaque année (77).

C'est au cours des années 1970 que furent créés en France le Centre National de Pharmacovigilance ainsi que les Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance. En 1995, l'European Medicines Agency (EMA), aussi appelée Agence Européenne des Médicaments, est créée à Londres. Elle permet l'organisation de la pharmacovigilance à l'échelle européenne et est actuellement située à Amsterdam (78), (79).

II.1.1.2. Missions

La pharmacovigilance a pour objectifs la surveillance, l'identification, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables des médicaments une fois qu'ils sont mis sur le marché. Cet organisme a été instauré afin de promouvoir un meilleur usage du médicament et dans le but de diminuer les risques pour les patients.

La pharmacovigilance a donc pour missions de :

- Recueillir les effets indésirables des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Enregistrer et évaluer les informations concernant les effets indésirables
- Mettre en place des enquêtes ou des études pour analyser les risques
- Considérer le profil de sécurité d'emploi des médicaments
- Etablir des mesures correctives et en assurer leur communication
- Participer à la politique de santé publique dans le but de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse.

La pharmacovigilance évalue et gère les risques, potentiels ou avérés, liés à l'utilisation des médicaments. Elle apporte une expertise thérapeutique et occupe une mission d'information (74), (80).

II.1.1.3. Acteurs

La surveillance des médicaments et la prévention des risques d'effets indésirables sont assurées par une collaboration entre différents organismes : l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), l'European Medicines Agency (EMA), l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), les entreprises du médicament, les professionnels de santé, les patients et associations de patients (Figure 8).

Il faut savoir que toute entreprise qui exploite un médicament ou un produit à usage humain a pour obligation d'instaurer un service de pharmacovigilance afin de recueillir, enregistrer et évaluer toute information liée aux potentiels effets indésirables de leurs produits dans l'objectif de prévenir les risques et mettre en place des mesures de corrections rapidement.

Les professionnels de santé ont un rôle fondamental, ils sont au cœur du suivi médical du patient, tant au niveau de la prescription, de l'administration et de la dispensation des produits de santé. Ils ont pour obligation de signaler, sans délai, tout effet indésirable susceptible d'être lié à l'utilisation d'un médicament. Cette obligation concerne les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens.

Les patients et les associations de patients ont également la possibilité de signaler les effets indésirables directement aux centres de pharmacovigilance dont ils dépendent grâce à un formulaire mis à disposition sur le site internet de l'ANSM (81), (82), (83).

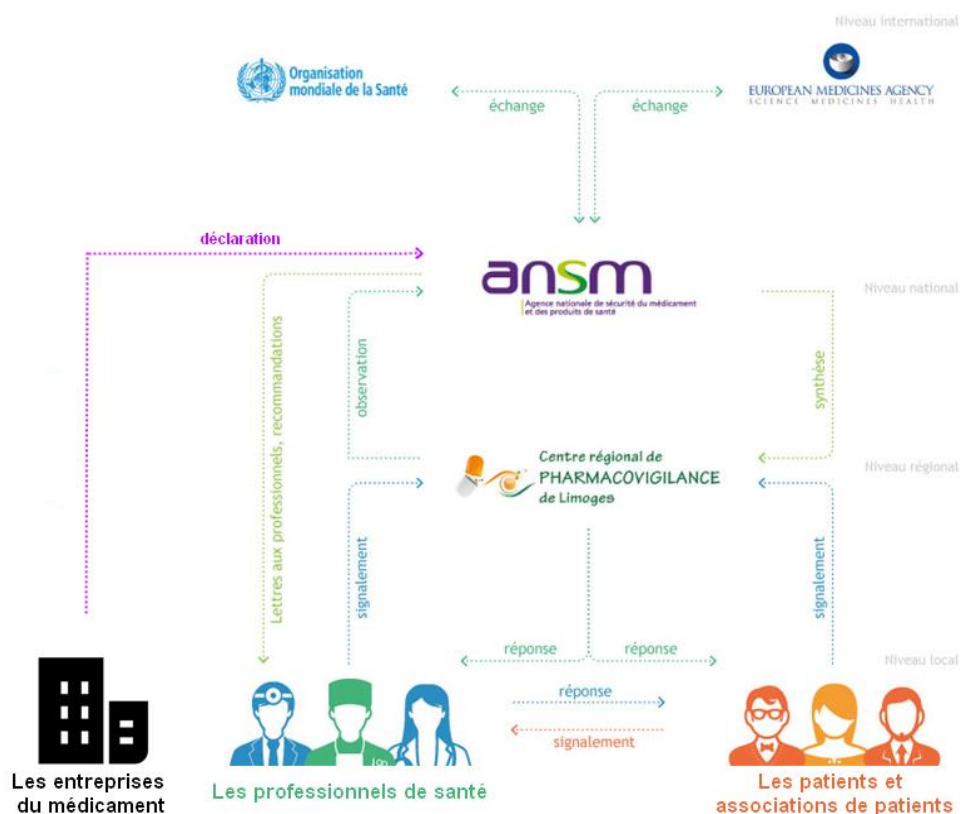


Figure 8 : Organisation de la pharmacovigilance (84)

II.1.1.3.1. A l'échelle nationale

II.1.1.3.1.1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle centralise et traite les informations relatives aux bénéfices et aux risques des médicaments ainsi qu'à leur utilisation. Au niveau national, elle coordonne l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et assure la sécurité d'emploi et le bon usage des médicaments. Cet organisme coordonne et évalue les données transmises par les CRPV. Les résultats de cette évaluation sont ensuite transmis à l'échelle européenne via la base Eudravigilance de l'Agence européenne du médicament.

L'agence française veille, recueille et centralise toutes les informations relatives aux risques et les utilisations susceptibles d'influencer le rapport bénéfice/risque du médicament. Elle effectue les analyses nécessaires afin d'identifier tout nouveau risque ou toute nouvelle évolution d'un risque connu.

L'ANSM doit donc évaluer les déclarations d'effets indésirables qui lui sont transmises, informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations à suivre, coordonner l'activité des CRPV et mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique. Elle peut également mettre en œuvre des études de pharmaco épidémiologie et promeut le développement d'étude de sécurité après la commercialisation des produits. Au final, l'ANSM étudie et met en place des mesures afin de prévenir et réduire les risques dans l'objectif d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments (83), (85), (86).

II.1.1.3.1.2. Centres Régionaux de PharmacoVigilance

Le système de pharmacovigilance français est composé de 31 CRPV répartis sur tout le territoire. Il s'agit d'un réseau décentralisé qui permet de favoriser les échanges de proximité, au niveau régional, avec les professionnels de santé, les associations de patients et les usagers. Cela permet de rassembler les informations par les CRPV avant la transmission des données à l'ANSM. Les centres ont une mission d'expertise, ils mènent des enquêtes et évaluent les dossiers de pharmacovigilance. Ils possèdent également une mission d'information et de formation auprès des professionnels de santé (83).

II.1.1.3.2. A l'échelle Européenne et mondiale

II.1.1.3.2.1. European Medicines Agency

L'agence européenne des médicaments (EMA) est basée à Amsterdam et organise le système de pharmacovigilance à l'échelle européenne. Elle est en lien avec la Commission Européenne basée à Bruxelles. L'EMA possède une structure similaire à l'organisation française. Elle assure de manière décentralisée, le recueil et la validation des déclarations d'effets indésirables de chacun des états membres de l'Europe. De plus, elle évalue et émet un avis ou une décision centralisée au niveau Européen. L'organisme au sein de l'agence qui évalue les risques d'utilisation des médicaments, qui définit des mesures de suivi et de gestion des risques est le Pharmacovigilance Risk Assessment Comitee (PRAC, ou Comité Européen de Pharmacovigilance). Les recommandations du PRAC sont évaluées par le Comitee for Medicinal Products of Human Use (CHMP), ou Comité des Médicaments à Usage humain, en ce qui concerne les médicaments ayant une AMM centralisée ou lors des procédures européennes.

Pour les médicaments ayant une AMM nationale, les recommandations du PRAC sont évaluées par le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-human (CMDh), ou Groupe de Coordination des Procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisées pour les médicaments à usage humain.

La mise en place d'une base commune rassemblant toutes les données Européennes de pharmacovigilance : Eudravigilance, a permis d'améliorer la communication, la collaboration et la transparence entre les différentes structures compétentes. Cette base centralise l'ensemble des notifications d'effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation d'un produit de santé (87).

II.1.1.3.2.2. Organisation Mondiale de la Santé

Pour rappel, le programme de pharmacovigilance internationale de l'OMS fut créé en 1968. Son objectif est de centraliser l'ensemble des données de notification d'effets indésirables potentiellement dû à un produit de santé. Le projet a pris de l'ampleur suite à la création de centres nationaux de pharmacovigilance et en avril 2018 ce sont 131 membres titulaires et 26 associés qui participent au réseau mondial de pharmacovigilance (88).

L'OMS, institution nationale, possède un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance en Suède sous le nom de Uppsala Monitoring Center (UMC), ou Centre Collaborateur d'Uppsala. Ce centre gère la base de données mondiales « VigiBase » et analyse les observations individuelles de pharmacovigilance (ICSR, Individual Case Safety Report) transmises par les centres nationaux de pharmacovigilance. L'objectif est de recenser les dangers précocement, d'évaluer les risques et améliorer les recherches afin d'obtenir des médicaments plus sûrs et efficaces (77), (89).

II.2. Cas illustratifs de différentes décisions sanitaires et les mesures de précautions prises selon le niveau de risque.

II.2.1. La tolcapone : retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché

II.2.1.1. Mise sur le marché

Le médicament TASMAR®, dont la DCI est tolcapone a obtenu son AMM européenne le 27 août 1997 avec pour indication : « traitement adjuvant aux traitements standards par levodopa/bensérazide ou levodopa/carbidopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de doses qui ne peuvent être stabilisées avec ces associations ». Il fut par la suite commercialisé en France dès le 14 septembre 1998 par les laboratoires Roche. Il a été le premier médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la Catéchol-O-Méthyltransférase (COMT) à être mis sur le marché. Les inhibiteurs de la COMT, enzyme de dégradation de la lévodopa, permettent l'augmentation de la durée d'action du neurotransmetteur. Cela entraîne donc un allongement de la durée du déblocage moteur associé à la diminution des fluctuations motrices mais surtout, une diminution des doses de L-dopa (90).

Pour rappel, la maladie de Parkinson est une atteinte neuro-dégénérative survenant particulièrement chez le sujet âgé. Il s'agit principalement d'une dégénérescence des voies dopaminergiques centrales. Les symptômes se caractérisent par une akinésie, des tremblements de repos et une hypertonie plastique. L'objectif du traitement est d'améliorer les troubles liés au dysfonctionnement du système pyramidal.

L'utilisation des dopamino-mimétique permet donc de restaurer l'activité dopaminergique nigro-striée (diminution de la rigidité et l'akinésie). L'association à la lévodopa (précurseur de la dopamine qui traverse plus facilement la barrière hémato-encéphalique) d'inhibiteurs d'enzyme de dégradation permet de rallonger l'efficacité du neurotransmetteur. Cependant, ce type d'association sera utilisé en dernier recours chez le sujet âgé.

Plus précisément, la molécule de tolcapone inhibe la O-méthylation du neurotransmetteur au niveau périphérique ce qui permet de prolonger de 30 à 60 minutes la demi-vie d'élimination de la lévodopa sans majorer le pic de concentration plasmatique et évite ainsi les fluctuations motrices apparaissant lors d'un taux élevé en dopamine (91). Le médicament est utilisé à raison de 100 mg trois fois par jour en association aux autres antiparkinsoniens (association lévodopa et inhibiteur de la dopa-décarboxylase).

Il faut savoir que la molécule possède de nombreux effets indésirables, autres que ceux que nous allons voir dans les paragraphes suivants. Les plus fréquents sont une augmentation des dyskinésies, des nausées et vomissements, de l'anorexie accompagnée de douleurs abdominales, des diarrhées (chez de nombreux patients), des troubles neurologiques (perturbation du sommeil, confusion, hallucinations) et la coloration en jaune vif des urines (prévenir les usagers lors de la dispensation du traitement). Les patients traités par des médicaments dopaminergiques doivent être étroitement surveillés car l'amplification des voies dopaminergique est à risque d'un trouble du contrôle des impulsions (jeu pathologique, augmentation de la libido, achats compulsifs, alimentation excessive...).

Les inhibiteurs des COMT sont contre-indiqués avec les inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase par risque de majoration des taux en catécholamines dans l'organisme accompagnés de nombreux effets indésirables. De par sa forte affinité avec le CYP2C9, la tolcapone est capable d'interagir avec certains médicaments, c'est notamment le cas de la warfarine (anticoagulant). La vigilance doit être accrue concernant les paramètres de la coagulation en cas de prise concomitante de ces deux molécules (34).

II.2.1.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule

Peu de temps après sa commercialisation les effets délétères de la molécule sur le foie ont été découverts. Ce qui a eu pour conséquence, le retrait du marché du produit sous toutes ses formes (comprimés dosés à 100 et 200 mg) le 17 novembre 1998 en France. En effet, le comité des spécialités pharmaceutiques de l'agence européenne d'évaluation des médicaments a recommandé à la commission européenne de suspendre l'autorisation de mise sur le marché du médicament le 12 novembre 1998. Cette décision intervient après la survenue de neuf cas de perturbation sévère du bilan hépatique, recensés dès le 14 octobre 1998. Parmi ces signalements, deux ont conduit à des hépatites fulminantes d'évolution mortelle. Malgré l'instauration d'une surveillance du bilan hépatique chez les patients utilisant le traitement, un troisième cas d'hépatite fulminante est survenu, ce qui a eu pour conséquence la révision du rapport bénéfice/risque déterminé alors comme défavorable (92). Avant ces décisions, une réunion avait eu lieu le 10 novembre 1998 entre le titulaire de l'AMM, qui souhaitait une restriction du RCP du médicament, et le Comités des Spécialités Pharmaceutiques. Or, cette proposition fut rejetée. A cause du danger important représenté par le médicament, c'est-à-dire la manifestation d'une hépatite grave voire mortelle et imprévisible malgré la surveillance hépatique, la restriction d'indication dans ce cas n'est pas suffisante pour rendre l'utilisation du produit sûre. De plus, le produit serait également responsable de rhabdomyolyse ou de syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par une rigidité, des douleurs musculaires, une confusion mentale et de l'hyperthermie).

II.2.1.2.1. Etude de cas

Les études ont mise en évidence une élévation des taux sériques en aminotransférases au moins trois fois supérieurs aux valeurs normales chez 1 à 5% des patients traités par Tasmar®. Généralement, les atteintes sont asymptomatiques et sont spontanément résolutive. Cependant, des cas d'hépatites aiguës fulminantes sont survenus et se sont manifestés un à cinq mois après le début du traitement. Les lésions ont débuté de manière insidieuse jusqu'à l'apparition de symptômes cliniques semblables à ceux survenant à la suite d'une hépatite virale aiguë (ictère, céphalées, anorexie, nausées, douleurs abdominales) associés à une élévation importante des transaminases et de la bilirubine conjuguée.

Le premier cas rapporté fut une patiente de 74 ans atteinte de la maladie de Parkinson et traité par Tasmar® pour des fluctuations motrices dues à l'utilisation de la lévodopa. Les signes d'ictère sont apparus deux semaines après le début de la tolcapone à raison de 100 mg deux fois par jour. La patiente n'avait aucun antécédent de maladie hépatique, n'avait pas une consommation excessive d'alcool et ne possédait aucun facteur de risque d'hépatites virales. Elle possédait un traitement chronique depuis plusieurs années avec comme médicaments : lévodopa/bensérazide (25 mg trois fois par jour), étilefrine (30 mg une fois par jour), amiloride (2,5 mg) associé à l'hydrochlorotiazide (25 mg) deux fois par semaine, oxazépam (15 mg une fois par jour). Cependant aucune perturbation du bilan hépatique n'avait été observée au cours de cette période. Elle présentait comme symptomatologie clinique un ictère accompagné de confusion et d'une encéphalopathie de stade II (léthargie, désorientation temporelle, changement de personnalité, maladresse, astérisis...). Son bilan biologique hépatique était fortement perturbé : bilirubine (21,5 mg/dl), ALAT (2904 UI/L), ASAT (2541 UI/L). A cela s'ajoute une légère augmentation des phosphatases alcalines (177 UI/L), une élévation du taux du temps de prothrombine et une diminution de l'INR. Les tests hépatiques se sont révélés négatifs aux hépatites A, B et C et l'échographie abdominale ne montrait aucune obstruction biliaire ni la présence de tumeur. A la suite d'une biopsie hépatique des zones d'atteintes centro lobulaire avec infiltration de cellules inflammatoire ont été mise en évidence, associé à des signes de cholestase mais sans trace de fibrose. A la suite de cet évènement, le traitement a été interrompu mais les taux de bilirubine ont continué d'augmentés et la conscience de la patiente à se dégrader, ce qui a eu des effets très délétères et ont conduit au décès de la patiente 13 jours après sa prise en charge (93).

II.2.1.2.2. Mécanisme et prise en charge de la toxicité

La toxicité de la molécule serait liée à la forte proportion du métabolisme hépatique de celle-ci. En effet, elle subit une glucuro-conjugaison dans le foie avant son élimination urinaire et fécale. L'hypothèse de la formation d'un métabolite toxique dépassant les capacités de détoxification de l'organisme est probable. Une autre hypothèse est possible : il s'agirait de l'inhibition de l'enzyme UDP-glucuronyltransférase (responsable de la glucuroconjugaison) par la tolcapone. Ceci pourrait expliquer la forte augmentation des taux en bilirubine.

La capacité d'induction beaucoup plus importante pour la tolcapone, justifierait l'absence d'atteinte hépatique à la suite de la prise d'entacapone qui est une molécule ayant une structure quasiment similaire à la tolcapone (94). A la suite de l'apparition de signes cliniques et biologiques évocateurs de lésions hépatiques, l'arrêt du traitement est nécessaire. Si la prise en charge est précoce, la perfusion avec de la N-acétyl-cystéine (antidote des intoxications au paracétamol) permet d'apporter des résidus cystéines nécessaire à la formation de glutathion, qui est un élément de détoxification hépatique (93).

II.2.1.3. Décision

II.2.1.3.1. Modification des conditions de dispensation

La suspension de l'AMM dans toute l'Europe en 1998 a été levée par l'agence européenne du médicament en 2004 après avoir étudié les résultats d'une étude clinique (réalisée chez des patients recevant de la tolcapone et de l'entacapone) et les données de pharmacovigilance dans les pays où l'AMM du médicament n'a pas été retiré. Le médicament Tasmar® a été remis sur le marché français le 1^{er} octobre 2005 par les laboratoires ICN®. Cette nouvelle commercialisation est suivie par d'importantes modifications au niveau du résumé des caractéristiques produits et de la notice patient.

La levée de la suspension de l'AMM a donc impliqué une restriction des indications thérapeutiques ainsi que de nouvelles modalités de prescription et de surveillance des patients traités :

- L'utilisation de Tasmar® n'est pas recommandée en première intention. Le médicament est indiqué en association à la lévodopa et utilisé que chez les patients n'ayant pas répondu ou qui sont intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT.
- La prescription est réservée aux neurologues et doit être accompagnée d'une information complète et éclairée sur les risques liés au traitement.
- Si le bénéfice justifie le risque, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour.
- La molécule est dorénavant contre-indiquée chez les patients présentant des signes d'atteintes hépatiques ou ayant une élévation des enzymes hépatiques. Il en est de même chez des patients ayant des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse et souffrant de dyskinésie sévère.
- La fonction hépatique doit être surveillée toutes les deux semaines au cours de la première année de traitement puis toutes les quatre semaines les six mois suivants et enfin toutes les huit semaines. Un carnet de suivi est remis au patient pour faciliter l'évaluation du bilan hépatique par le prescripteur. Toute modification de posologie doit faire l'objet d'un contrôle de la fonction hépatique (avant et après).
- Le traitement doit être immédiatement arrêté si les taux d'enzymes hépatiques dépassent la limite supérieure de la normale ou en cas de symptômes évoquant une insuffisance hépatique (nausées, anorexie, ictère, urines foncées, prurit, asthénie). Il en est de même lors de l'apparition de signes de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse (élévation des taux sériques en créatine phosphokinase).
Le traitement sera également arrêté en l'absence de bénéfices nets dans les trois premières semaines de thérapie (95).

En prenant en compte le risque hépatotoxique, le rapport bénéfice/risque du médicament reste modeste et le service médical rendu par Tasmar® est déterminé comme faible. Cependant, le produit bénéficie d'un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. Son mécanisme d'hépatotoxicité n'a pas été réellement déterminé mais les précautions réalisées pour sécuriser l'utilisation du médicament ont permis de réduire fortement les atteintes hépatiques.

Ce cas a mis en évidence un processus particulier concernant la gestion du risque médicamenteux. Le médicament a subi un retrait du marché puis une réévaluation de son AMM avec l'adjonction de nouvelles recommandations et un suivi particulier.

Le pharmacien d'officine pourra alors, lors de la dispensation du traitement, rappeler aux patients les risques et la nécessité d'une surveillance étroite de la fonction hépatique tout en précisant l'importance de l'observance de cette thérapie ayant prouvé son efficacité dans la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson (90).

II.2.2. Le paracétamol : médicament conseil nécessitant une modification de signalétique

Le paracétamol, également nommé acétaminophène dans certains pays (tels que les États-Unis, le Canada, le Japon, la Corée du Sud, Hong-kong et en Iran), est une molécule de synthèse possédant des propriétés antalgiques et antipyrétiques. C'est surtout un des médicaments les plus utilisés dans le monde. Le composé est retrouvé sous différentes formes galéniques. Certaines sont adaptées en pédiatrie (suppositoires, sachets, suspensions buvables, injectables par voie intraveineuse), d'autres conviennent aux adultes (comprimés à avaler, comprimés effervescents, gélules, sachets, suppositoires, perfusion par voie intraveineuse). La molécule est utilisée seule (en générique ou princeps) pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques ou associée à d'autres molécules (antihistaminique, vasoconstrictrice, stimulante, anti-inflammatoire, antalgiques de palier II) (96). C'est un antalgique non morphinique de palier I selon la classification de l'OMS, il est utilisé pour soulager les douleurs légères à modérées, les états fébriles, les céphalées, les douleurs dentaires, les douleurs des règles, de l'appareil locomoteur, de l'arthrose et des traumatismes bénins. Le paracétamol est également présent dans diverses associations contenant une ou plusieurs des molécules suivantes :

- L'acide acétylsalicylique, la caféine, la vitamine C lors de douleurs légères à modérées et d'états fébriles.
- Opiacés (codéine, tramadol, opium) lors de douleurs modérées à sévères.
- La chlorphénamine, la vitamine C lors d'état grippal, de rhinopharyngite.
- La chlophénamine, la doxylamine, la pseudoéphédrine, la phéniramine, la vitamine C lors de rhinopharyngite et d'états fébriles.

La molécule seule ou en association (sauf aux opiacés) est accessible en vente libre sur conseil d'un professionnel de santé dans les pharmacies françaises (de même en Allemagne, Estonie et Finlande). En Autriche, Belgique, Espagne, Grèce et Slovénie, les patients peuvent se procurer la molécule sans ordonnance mais uniquement auprès de leur pharmacien. Dans les autres pays européens (Bulgarie, Croatie, Danemark, Hongrie, Irlande, Italie, pays bas, Portugal et Royaume-Uni), le paracétamol est disponible hors des pharmacies (seuls les grands conditionnements et les forts dosages restent réservés à la vente en officine). Plus précisément, en France, le paracétamol est une molécule à prescription facultative, disponible en vente libre en pharmacie d'officine ou en ligne sur des sites de pharmacies agréés par les agences régionales de santé (97).

Le paracétamol est en France, la molécule la plus prescrite et la plus utilisée. Sa consommation n'a cessé de croître au cours de ces dernières années et cet usage banalisé des antalgiques commence à soulever des problématiques notamment au niveau des risques de toxicité hépatique qu'entraînent une forte consommation et un mésusage.

II.2.2.1. Découverte de la molécule et utilisations

L'histoire du paracétamol commence à la fin du 19^e siècle. Il faut savoir que le point de départ chimique est la molécule d'aniline issue auparavant des goudrons de houille et de nos jours du benzène. Cette molécule est une amine aromatique utilisée principalement dans l'industrie des colorants. Elle a, par la suite, servi pour la synthèse de diverses molécules aux propriétés antipyrétiques, dont l'acétanilide obtenue par acétylation de la précédente. La découverte de l'activité antipyrétique de l'acétanilide fut fortuite et fait suite à une erreur de livraison. En effet, en 1886, deux médecins de l'université de Strasbourg étudiant l'activité antiparasitaire du naphthalène, s'étaient procuré ledit produit chez un pharmacien de la ville. Or, après utilisation et observation des effets de la molécule en question, il s'est avéré que le fort effet antipyrétique observé n'était l'œuvre que d'une autre molécule. Débute alors la commercialisation de l'antifébrine®, mais la molécule, au vu de sa toxicité responsable de méthémoglobinémie, fut vite remplacée par un autre dérivé de l'aniline appelée phénacétine, mais elle aussi toxique, notamment au niveau rénal. C'est en 1893 que le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol) fut isolé en tant que dérivé de la phénacétine, mais celui-ci étant tenu pour responsable de méthémoglobinémie, fut rendu obsolète. Il a fallu attendre 1948 et les travaux de chercheurs américains ainsi que les progrès de la pharmacocinétique pour mettre en évidence que le paracétamol est une forme déséthylée de la phénacétine et sans impureté. Ils ont pu démontrer que seul le paracétamol (produit de dégradation de l'acétanilide et de la phénacétine) était la molécule active responsable de l'effet antalgique et antipyrétique. Le paracétamol est alors introduit sous forme de tablette de 500 mg en 1955 sur le marché américain et sera commercialisé en France dès 1957 (98). Dans un premier temps, cette molécule a été développée par le laboratoire Sanofi et commercialisée sous le nom de Doliprane®. Le paracétamol est le seul médicament encore commercialisé qui dérive de la phénacétine retirée du marché en 1983 en raison de sa forte toxicité et de son potentiel cancérigène.

Son mode d'action est peu connu, nous émettons cependant certaines hypothèses. En effet, il agirait comme les anti-inflammatoires, en ciblant les cyclo oxygénases, notamment l'isoforme COX-3, qui sont des enzymes produisant des prostaglandines. Ces médiateurs de l'inflammation augmentent le seuil de sensibilité à la douleur et régulent la température corporelle, grâce à une action périphérique et centrale. Nous supposons également une autre action au niveau central, sur les voies sérotoninergiques descendantes. Elle serait en lien avec l'action d'un de ses métabolites hépatiques. Le paracétamol subit une désacétylation au niveau du foie pour former le para-aminophénol. Ce métabolite nouvellement formé se conjugue au niveau cérébral à l'acide arachidonique sous l'effet d'une enzyme, la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) pour former un nouveau composé, le AM404 (N-arachydonyl-phénolamine)(99). Il entraînerait par la suite l'augmentation des concentrations en endocannabinoïdes centraux suite à l'activation de leurs récepteurs CB1 mais également l'activation des récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential) centraux qui sont activés par des stimuli mécaniques (nociceptifs, acidité du milieu), thermiques (>43°C) et chimiques (famille des vanilloïdes). La stimulation prolongée de ces récepteurs provoque leur inhibition et leur désensibilisation, ce qui a pour effet une analgésie au niveau périphérique des neurones sensitifs (100).

Chez l'adulte, la posologie usuelle recommandée est de 3 g/J, soit 1g toutes les 6h (l'intervalle de prise peut être diminué à 4h sur avis médical), la posologie maximale étant de 4 g par jour. Tandis que, chez l'enfant, la posologie recommandée est de 60 mg/kg/24h répartie en 4 prises espacées de 4h au minimum (généralement : 15 mg/kg toutes les 6h).

Le paracétamol est absorbé rapidement et dans sa quasi-totalité au niveau de l'intestin grêle, la molécule possède une biodisponibilité par voie orale d'environ 80%. Le pic de concentration plasmatique est variable et dépend de la forme galénique utilisée. Il est de 15 min pour un comprimé effervescent, de 30 à 60 min pour un comprimé, une gélule ou de la poudre et enfin de 2 h pour la voie rectale.

La demi-vie de la molécule est comprise entre 1 h30 et 3 h, a peu de variabilité interindividuelle et est surtout augmentée dans les cas d'insuffisance hépatique. Le médicament se lie faiblement aux protéines plasmatiques et possède une bonne diffusion (il passe la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire). Sa métabolisation est essentiellement hépatique où il subit une glucurono- et une sulfo-conjugaison. Lors de cette étape, il y a intervention du cytochrome P450 et de ses isoformes CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4. Le métabolisme du paracétamol sera étudié de manière plus approfondie les chapitres suivants, car il est à l'origine de la toxicité de la molécule au niveau hépatique. L'élimination est essentiellement rénale (dont 90% sous la forme de métabolites glucuro- et sulfoconjugués) (99).

II.2.2.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible (66). Le problème est le métabolite obtenu après métabolisation hépatique, le NAPQI ou N-acétyl P-benzoquinone imine qui déclenche une oxydation des hépatocytes et des lésions organiques. Ce métabolite toxique est normalement neutralisé par le glutathion réduit puis éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique, ce qui n'est pas le cas lors de surdosage. Le stock de glutathion se retrouve alors insuffisant pour prendre en charge les métabolites toxiques (16).

Le mécanisme de la toxicité hépatique du paracétamol est peu connu. Il proviendrait de l'association de plusieurs facteurs. Par exemple, lors d'un stress oxydatif associé à une inhibition des pompes à protons, les cellules de kupffer réagisse à ces diverses agressions puis libèrent des cytokines qui occasionnent un trouble de la perfusion ; cet ensemble de processus conduit à la nécrose et à l'apoptose des hépatocytes (71).

Comme cité précédemment, la toxicité du paracétamol est liée à son métabolisme (Figure 9). Il existe différentes voies de dégradation du produit.

Dans un premier temps, il subit majoritairement une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison et les métabolites formés seront ensuite éliminés par voie urinaire. Cependant, ces voies de métabolisme se retrouvent vite saturées lors de concentrations élevées en paracétamol dans l'organisme. La molécule peut également être prise en charge par des voies mineures du métabolisme. Elle sera éliminée sous forme inchangée ou métabolisée par le complexe enzymatique du cytochrome P450, notamment par les isoformes 2E1, 1A2 et 3A4 qui forment à partir du paracétamol, le N-acétyl-P-benzoquinone imine, le métabolite responsable de la toxicité.

Dans un second temps, lorsque les voies majeures du métabolisme sont saturées, la métabolisation est réalisée par les cytochromes P450 ce qui augmente la formation de NAPQI et entraîne une déplétion en glutathion. C'est un tripeptide synthétisé dans l'hépatocyte à partir de cystéine, de glycine et d'acide glutamique. Il intervient essentiellement dans la balance du potentiel RedOx intracellulaire. Le groupement amine de la cystéine permet la liaison aux molécules électrophiles (telles que le NAPQI), une fois conjuguées, le complexe est alors éliminé par les reins. Nous pouvons considérer que les capacités de neutralisation du métabolite toxique par le glutathion sont dépassées lorsque les réserves cellulaires en tripeptide sont inférieures à 30%. Le N-acétyl-P-benzoquinone imine nouvellement formée et non prise en charge par le glutathion se lie aux protéines cellulaires et entraîne un dysfonctionnement mitochondrial et une nécrose centrolobulaire (le nombre de cytochromes étant élevé dans la zone 3 des hépatocytes). Il s'instaure un phénomène de stress oxydatif. En effet, la formation de NAPQI s'accompagne de la formation d'anion superoxyde générant du peroxyde d'hydrogène ou interagissant avec de l'oxyde nitrique pour former du peroxy-nitrite. Ces espèces réactives de l'oxygène interagissent alors avec de nombreuses cibles biologiques (telles que les protéines, lipides ou bases de l'ADN).

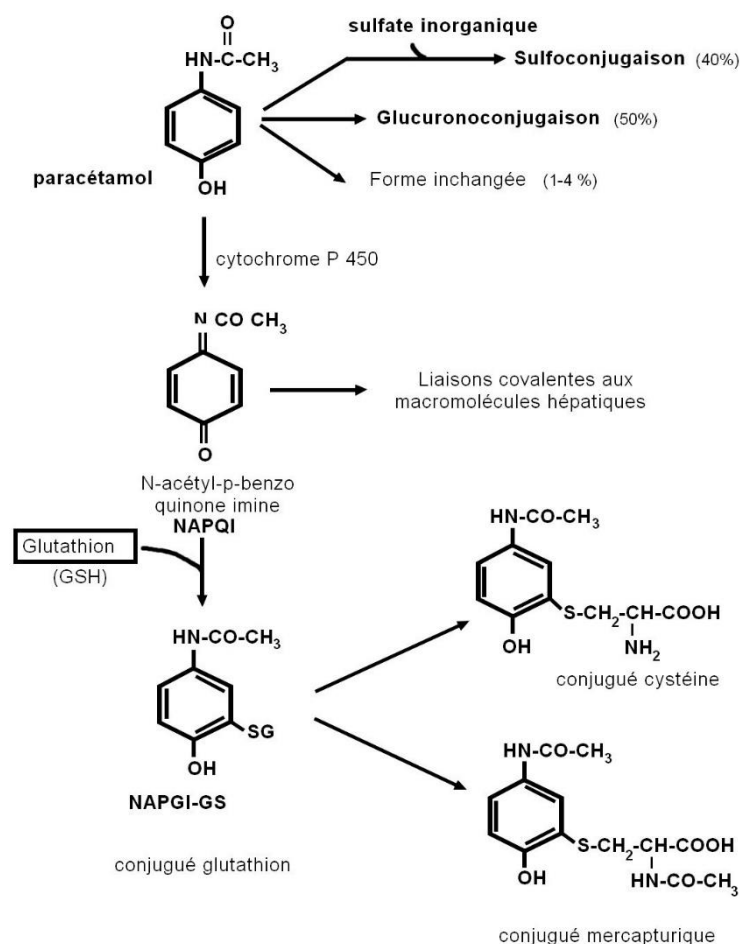


Figure 9 : Métabolisme hépatique du paracétamol

La toxicité aiguë du paracétamol est donc due à une surcharge du métabolisme hépatique qui a pour conséquence l'induction des cytochromes associée à l'augmentation de la formation de NAPQI. La susceptibilité de la toxicité est plus élevée lors d'un stock physiologique en glutathion initialement faible (notamment retrouvé dans les cas de malnutrition ou d'éthylisme chronique) (101).

Récemment, d'autres atteintes ont été mises en évidence. En parallèle de l'activité toxique du NAPQI se développe un dysfonctionnement mitochondrial. Le découplage de la respiration mitochondriale et l'arrêt de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) font suite aux dommages membranaires avec l'ouverture des MTP (*mitochondrial permeability transition pore*). À ceci s'ajoute un mécanisme lésionnel supplémentaire lié à la translocation précoce de la protéine membranaire BAX combinée à BAK entraînant une fuite protéique. Les multiples altérations cellulaires associées à divers signaux apoptotiques conduisent l'induction de la *nitric oxide synthase*, à l'augmentation de production de *heatshok proteins* et d'hème oxygenase-1 accompagnées du relargage de *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) comprenant la cytokératine-18, le *high mobility group box-1* (HMGB1), ainsi que des fragments d'ADN et d'ARN. De plus, le HMGB1 active les cellules de kupffer hépatocytaire ce qui amplifie la production en cytokines et chémokines, attire les cellules inflammatoires et renforce les lésions. Actuellement, les concentrations plasmatiques de toutes les molécules impliquées dans ces cascades lésionnelles sont étudiées afin de déterminer si elles pourraient être utilisées comme marqueurs précoces, sensibles et spécifiques d'une toxicité hépatique induite par le paracétamol (102).

Aux doses thérapeutiques recommandées, l'hépatotoxicité est rare, mais non nulle. C'est en cas de surdosage, 10 g en prise unique journalière chez l'adulte, qu'une nécrose hépatique dose-dépendante peut survenir (5). À fortes doses, la molécule entraîne une cytolysse des hépatocytes qui est généralement associée à une insuffisance rénale aiguë. Une phase précoce d'intoxication peut passer totalement inaperçue ; seuls de légers signes digestifs peuvent apparaître (nausées, vomissements). La cytolysse sera mise en évidence par l'activité des ALAT et ASAT qui s'élèvent 12 à 24 h après l'ingestion des doses toxiques (avec un taux d'ASAT généralement plus élevé). Au stade d'hépatite cytolytique, nous remarquons des douleurs abdominales diffuses ou localisées, un ictère absent ou modéré. L'insuffisance hépatocellulaire grave apparaît entre le 3^e et le 6^e jour, où l'on observe une diminution de moitié des facteurs de la coagulation. Il y aura alors un syndrome de coagulation intra vasculaire disséminé. Une évolution est possible vers l'hépatite fulminante avec risque de coma profond si l'on ne cesse pas l'exposition à la molécule.

Il faut savoir qu'il n'existe pas de corrélation fiable entre la quantité totale de paracétamol ingérée et la gravité des manifestations hépatiques. Généralement, nous observons une toxicité pour des doses allant de 150 à 250 mg/kg. Le pronostic peut être apprécié en urgence par la mesure de la concentration plasmatique du paracétamol en tenant compte du délai entre la prise et l'heure de prélèvement (Figure 10). Nous remarquons que 90% des patients présentent une hépatite grave lorsque la concentration est supérieure à 300 mg/L à la 4^e heure et 75 mg/L à la 12^e. Le risque est nul si la paracétamolémie est inférieure à 150 mg/L à la 4^e heure et à 25 mg/L à la 15^e heure.

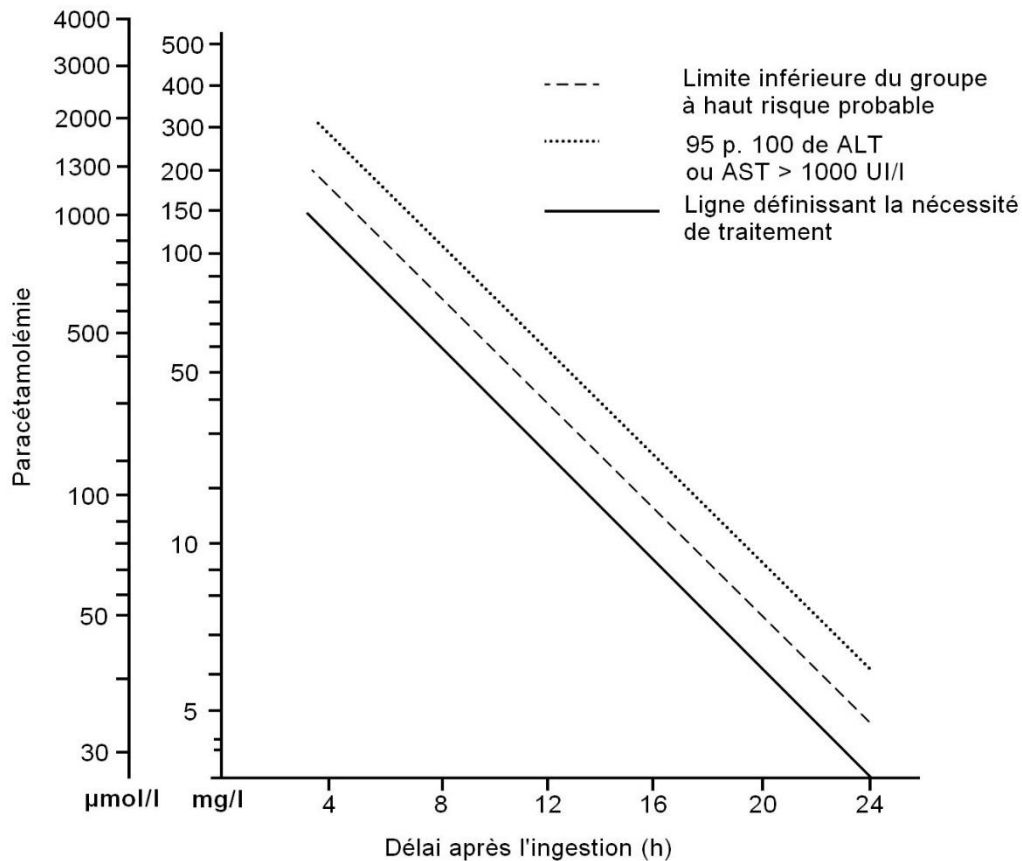


Figure 10 : Risque toxique en fonction de la paracétamolémie (103)

Il est important de noter que la toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique et particulièrement dans les jours qui suivent une diminution de la consommation ou un sevrage alcoolique. L'origine en est l'induction du cytochrome P450 lors de la prise chronique d'éthanol. L'isoforme responsable est le CYP2E1 qui est fortement induit lors d'une consommation chronique d'alcool. Cependant, la toxicité du paracétamol chez un patient présentant une consommation alcoolique chronique où aiguë apparaît généralement à des doses supra thérapeutiques, ce qui entraîne une compétition au niveau de cytochromes hépatiques lors de la métabolisation des molécules. Le statut nutritionnel du patient, une stéatose hépatique et une surcharge pondérale peuvent également potentialiser la toxicité du paracétamol. La malnutrition influence le métabolisme en diminuant la glucuro- et la sulfo-conjugaison ainsi que les stocks en glutathion (les acides aminés étant préférentiellement utilisés pour la néoglucogénèse que pour la synthèse du tripeptide). Les périodes de jeûne augmentent également la toxicité du paracétamol du fait d'une déplétion en glutathion et de l'induction des voies conduisant à la production de métabolites toxiques par l'induction du CYP2E1. En cas de jeûne prolongé, il y a adaptation avec diminution de l'activité des cytochromes et par conséquent augmentation de la demi-vie du paracétamol (66).

Un facteur de risque important lors de la prise de paracétamol est la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) qui passe initialement inaperçue cliniquement. C'est l'atteinte hépatique la plus fréquente dans les pays développés. Nous rappelons que celle-ci se traduit par l'altération des fonctions mitochondriales, une augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène, une déplétion en glutathion, une induction du CYP2E1 et un déséquilibre en cytokines ce qui augmente fortement la sensibilité du foie à la toxicité du paracétamol.

L'atteinte hépatique est dépendante de la composition des dépôts lipidiques et sera majorée lors d'un surdosage en paracétamol. Chez un patient en surcharge pondérale, la pharmacocinétique de la molécule est également modifiée (volume de distribution augmenté, absorption et concentration moindre ainsi qu'une clairance diminuée). Cependant, ce surpoids a très peu de conséquence sur la toxicité de la molécule. En revanche, la prudence s'impose chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique car elle entraîne des modifications au niveau du métabolisme des médicaments et notamment le paracétamol.

La prudence sera également nécessaire envers les médicaments inducteurs enzymatiques (surtout le phénobarbital, l'isoniazide et le millepertuis) qui amplifient le métabolisme oxydatif via le CYP450 qui a donc pour conséquence d'augmenter la formation de NAPQI (101).

Il existe un cas particulier qui est le sujet âgé. Effectivement, le vieillissement engendre des modifications au niveau de la pharmacologie des médicaments. Il faut savoir que le métabolisme hépatique des médicaments est réduit par la diminution d'activité des cytochromes P450, or les patients âgés souffrent régulièrement d'insuffisance rénale et présentent un mauvais état nutritionnel (qui entraîne une déplétion des quantités d'albumine). Ainsi, chez le sujet âgé, la prescription régulière à long terme de dose considérée comme supra thérapeutique de paracétamol pose problème. En effet, une posologie de 60 mg/kg/J est recommandée chez l'adulte ayant un poids inférieur à 50 kg (ce qui représente 3 g/24h). Or, certaines prescriptions ordonnent un comprimé de paracétamol dosé à 1 g réparti en quatre prises au cours de la journée. Ces prescriptions entraînent un risque lorsqu'elles concernent les patients ayant une masse inférieure à 50 kg (qu'elle soit physiologique ou à l'origine d'une dénutrition). Des études ont été menées en centre hospitalier et ont révélées que les patients exposés à des doses supra thérapeutiques sur le long terme présentaient une hypo albuminémie (surtout physiologique et due au vieillissement, mais pouvant être amplifiée par la dénutrition) ainsi qu'une augmentation des phosphatases alcalines et des gamma-GT avec des taux d'ALAT normaux. Ces modifications peuvent évoquer le début d'une cholestase (atteinte hépatique fréquemment retrouvée chez les individus de plus de 65 ans et causée par la présence dans les voies biliaires de métabolites hépatotoxiques formées en amont). Une consommation régulière en paracétamol peut également induire un déclin régulier et asymptomatique du stock physiologique en glutathion. Cependant, on répertorie moins de cas chez le sujet âgé vu la diminution d'activité des cytochromes (104),(105).

En conclusion, nous pouvons retenir que l'éthylisme augmente la sensibilité des patients, notamment en sevrage, au potentiel hépatotoxique du paracétamol suite à l'induction du métabolisme oxydatif et à la déplétion des réserves en glutathion. De même, lorsque le patient souffre de NASH ou lors de la prise concomitante de certains inducteurs enzymatiques. L'utilisation du paracétamol sera déconseillée, voire contre-indiquée en cas d'hépatopathie aiguë et adaptée en cas d'atteinte hépatique chronique (respecter une dose maximale de 2 à 3 g/24h avec un intervalle de prise minimal de 6h). Les solutions pour réduire les menaces d'intoxication seraient : une meilleure information des patients avec la mise en place de fiches de mise en garde détaillées par exemple et une adaptation des posologies lorsque les risques sont majorés.

En tant que pharmaciens et professionnels de santé, nous devons conseiller aux patients d'adopter des mesures simples, telles que d'éviter la surconsommation (se limiter à 3 g/24h sur une durée de deux semaines et 2 g/24h chez les sujets considérés comme à risque), de ne pas associer d'autres produits contenant du paracétamol et de déconseiller la consommation d'alcool au cours du traitement.

II.2.2.2.1. Etude de cas

Le paracétamol serait responsable de plus de trente mille hospitalisations et de trois cents décès chaque année aux Etats-Unis. De plus, les atteintes hépatiques seraient aggravées par l'association paracétamol/codéine ou lors de la prise concomitante avec des narcotiques.

À travers différentes études effectuées au sein de la population, nous allons voir à quel niveau la consommation de paracétamol est à risque. Nous étudierons également les effets d'une consommation chronique à dose thérapeutique, puis d'un surdosage intentionnel et non intentionnel. Enfin à travers deux études prospectives réalisées en France, nous évaluerons les risques en fonction des connaissances des usagers.

Comme cité précédemment, l'utilisation du paracétamol pose surtout problème lorsqu'elle est liée à un surdosage. Cependant, certaines études font état d'une élévation transitoire de la concentration en amino transférase sérique lors de l'utilisation de doses thérapeutiques de paracétamol (4 g/jour en respectant un intervalle conseillé entre deux prises) chez un patient sain. Nous observons alors, et ce dès le 4^e jour de prise, une élévation des enzymes hépatiques. À l'arrêt du traitement (7^e jour), nous pouvons constater un taux d'ALAT augmenté (jusqu'à trois fois les valeurs normales) et ces valeurs croissent jusqu'au 11^e jour pour entrer spontanément dans une décroissance jusqu'à un retour à la normale, ce qui met en évidence une récupération des valeurs normales sur deux semaines. Ces modifications biologiques restent cependant asymptomatiques, mais par précaution, il est dorénavant recommandé aux patients de se limiter à une dose maximale de 3 g de paracétamol au cours de la journée pour limiter le risque de lésion hépatique.

Une autre étude a mis en évidence l'hépatotoxicité aiguë du paracétamol à la suite d'un surdosage intentionnel (cas les plus fréquents, notamment lors des tentatives d'autolyse). À la suite d'une ingestion massive de paracétamol (environ 10 g en une seule prise), l'atteinte hépatique se manifeste alors dès 24h par des signes digestifs (nausées, vomissements) qui conduisent les patients dans les 48h à consulter à la suite de l'altération de l'état général et de l'apparition d'un ictère. Au niveau biologique, nous observons une élévation très importante des enzymes hépatiques. L'atteinte, si elle n'est pas correctement prise en charge et dans les temps, peut se compliquer en encéphalopathie hépatique. Ce qu'il faut retenir, c'est que dans les cas de surdosage, la latence n'est que de deux jours (contrairement à sept lors de doses thérapeutiques) et comme précédemment, le retour à la normale (spontanément ou la suite d'une prise en charge) se fait en deux semaines.

Enfin, lors de surdosage non intentionnel (principalement dû à l'état pathologique du patient, physiologique ou lors d'association de plusieurs médicaments contenant du paracétamol) qui se caractérise par des quantités importantes sur plusieurs jours, l'atteinte hépatique est rapide (en deux jours), il y a présence de signes cliniques (sommolence, perte d'appétit, troubles digestifs, confusion, astérisis) et biologiques (élévation très importante des enzymes hépatiques) qui se résolvent en deux semaines (29).

Plus récemment, deux études prospectives réalisées dans la zone urbaine de Metz ont permis d'évaluer le bon usage et la connaissance des patients au sujet du paracétamol utilisé en automédication.

La première, réalisée au cours de l'hiver 2014-2015 concernait la patientèle des officines. L'étude se présentait sous la forme d'un autoquestionnaire proposé lors d'un achat spontané de paracétamol par des patients adultes en capacité de répondre à l'enquête. Au final, vingt-quatre pharmacies ont participé, et réunis trois-cent-deux questionnaires au total, avec une participation majoritairement féminine (62,6%) comprise dans la tranche des 35-55 ans.

Les résultats ont mis en évidence que 86,4% des patients ont été considérés comme « bons usagers ». Ils sont notamment corrélés avec la consultation d'une source d'information validée concernant le produit (notice ou professionnel de santé).

Le mésusage du paracétamol peut essentiellement provenir d'une mauvaise connaissance des indications de la molécule ; en effet 6,6% des patients ont déclaré l'utiliser pour soulager la fatigue, calmer la nervosité ou prévenir la grippe. Il peut également faire suite à la prise de doses infra ou supra thérapeutiques. 16,2% des patients ne consommaient au maximum que 500mg par prise (sous dosage par rapport à leur poids) et 4,2% consommaient au moins 2g par prise (surdosage). Certains patients déclarent avoir recours à plus de 4 prises par jour (5,6%) et 12,9% ne laissaient que 3h entre les prises. Au total, il a été observé que 21,5% des sujets de l'échantillon étaient potentiellement en situation de surdosage involontaire car seulement 40,4% des personnes interrogées avaient une bonne connaissance du paracétamol.

Le problème est apparu lors de l'identification des médicaments contenant du paracétamol, nous avons pu relever qu'environ quatre personnes sur cinq ignoraient la présence de la molécule dans les noms commerciaux proposés. Nombreux d'entre eux n'avaient pas connaissance du risque de toxicité hépatique en cas de surdosage et 11,3% pensaient qu'il n'existait aucun risque. Plus de la moitié des patients ne savait pas que la posologie devait être adaptée au poids (réduction de dose si <50kg). La moitié des patients avait conscience du risque d'associer du paracétamol avec de l'alcool. Sur l'ensemble des personnes interrogées, 11,6% des patients ont affirmé ne jamais s'informer avant d'utiliser le produit.

À la suite de cette première étude, nous pouvons donc retenir que la majorité des patients pratique un bon usage du paracétamol, mais qu'un patient sur dix s'expose à une dose supra thérapeutique, un sur sept réalise un mauvais usage et un sur cinq est en situation de surdosage involontaire et de nombreux patients ne respectent pas un intervalle de temps (>4h) entre chaque prise. Au niveau des connaissances, des lacunes sont apparues concernant les posologies maximales et journalières ainsi que la notion de toxicité hépatique. Il faut savoir qu'à l'époque de la réalisation de l'étude, aucune mention du risque n'était notifiée sur la notice à disposition des patients et les publicités ne mentionnaient pas le risque pour le foie en cas de surdosage. À cause de ces méconnaissances, la prise simultanée de plusieurs spécialités contenant du paracétamol reste l'une des principales causes d'intoxication involontaire. Cette étude a mis en évidence les connaissances et l'usage du paracétamol chez une patientèle réalisant un achat spontané de paracétamol dans une officine. Elle a surtout permis d'évaluer les points critiques, sur lesquels les professionnels de santé peuvent et doivent agir en valorisant la communication et en encourageant les patients à les solliciter pour tout conseil (106).

La deuxième étude, réalisée entre mai 2015 et février 2016, concernait la patientèle de cabinets de médecine générale dans la zone urbaine de Metz métropole. Comme la précédente, elle se présentait sous la forme d'un auto-questionnaire distribué cette fois-ci aux patients venus consulter leur médecin généraliste indépendamment de la volonté de consommer du paracétamol.

L'objectif était d'évaluer les connaissances et les modalités d'usage du paracétamol. Il fut également demandé s'ils aimeraient à l'avenir pouvoir acheter du paracétamol en dehors d'une officine agréée et si oui, pour quelle raison. Au total, huit-cent-dix-neuf résultats ont été interprétés, ce qui a permis de déterminer que 17,9% des sujets possédaient des connaissances satisfaisantes vis-à-vis de la molécule, mais surtout que 20,3% des patients se plaçaient en risque de surdosage potentiel.

Les résultats ont démontré qu'environ la moitié des personnes interrogées consommaient du paracétamol plus d'une fois par mois, mais peu d'entre elles possédaient une bonne connaissance de la molécule et 69,5% pensaient à tort bien connaître le produit. Le risque hépatique était faiblement connu (13,8%) et la plupart pensaient qu'un surdosage ne risquait pas d'entraîner des conséquences graves et irréversibles pour la santé (37,5%). De même, 33,6 % d'entre elles n'avaient pas conscience que l'alcool pouvait augmenter la toxicité du paracétamol. L'identification des médicaments contenant du paracétamol demeure toujours un facteur de risque. Comme dans l'étude précédente, les connaissances se sont avérées moyennes. Néanmoins, le bon usage a été satisfaisant pour 92,1% des patients ayant répondu. Les patients de moins de 35 ans et de plus de 55 ans, actifs, étaient les meilleurs usagers.

À la suite des interrogations, quasiment un quart des patients donnaient des réponses qui les plaçaient en situation potentielle de surdosage involontaire. Sur la question du possible achat du paracétamol hors officine, 28,3 % des personnes y étaient favorables (majoritairement des hommes compris entre 35 et 55 ans). Leurs raisons principales étaient de profiter du moment des achats alimentaires en grande surface, un prix supposé plus avantageux et l'absence de dangerosité. Certaines ont déclaré ne pas avoir besoin des conseils d'un pharmacien et souhaitaient pouvoir acheter de plus grandes quantités. Le risque principal est que la moitié des patients favorables n'avaient pas connaissance du risque de toxicité.

Les données recueillies sont concordantes avec les résultats de la précédente étude. Ils indiquent plus précisément ici qu'une ouverture de marché du paracétamol à la grande distribution en France pourrait entraîner une augmentation du nombre d'intoxications (107).

Ces deux études nous ont permis d'évaluer les connaissances et le bon usage du paracétamol au sein d'un échantillon varié de la population française. Il en ressort que les patients sont de bons utilisateurs, mais que de nombreuses lacunes existent en ce qui concerne les posologies, les risques encourus en cas de surdosage et l'identification des produits à base de paracétamol. Tous ces facteurs de risques concourent à des possibles surdosages non intentionnels. Cependant en France, le risque de surdosage est limité par la contenance du conditionnement (huit grammes de paracétamol maximum) et la dispensation qui est contrôlée par un pharmacien contrairement aux pays anglo-saxons. Du fait des mauvaises connaissances concernant la molécule, la dispensation du paracétamol hors des pharmacies n'est pas recommandée actuellement. Des campagnes d'informations, des signalétiques adaptées et une communication plus enrichie avec les professionnels de santé sont nécessaires pour limiter les risques liés au paracétamol dans les cas d'automédication.

II.2.2.2.2. Mécanisme et prise en charge de la toxicité

Le paracétamol fait partie des toxiques pour lesquels il existe un intervalle libre de plusieurs heures (il faut patienter au minimum 4h avant de pouvoir interpréter un prélèvement) entre la prise du toxique et l'apparition des premiers signes (5). Le traitement d'une intoxication au paracétamol est réalisé, lorsque c'est possible, par l'administration d'un antidote, la N-acétyl-cystéine. La toxicité du paracétamol a été mise en évidence dans les années 1960 avec l'observation en parallèle de la déplétion des stocks en glutathion. L'objectif était donc de rechercher des précurseurs en sulfhydryles pour restituer les stocks en glutathion. Les travaux de Prescott et Matthew dans les années 70 ont permis de faire émerger un antidote à l'intoxication par le paracétamol, il s'agit de la N-acétyl-cystéine. Cette molécule est utilisée habituellement comme mucolytique, mais également, depuis 1977, dans la prise en charge d'un surdosage en paracétamol.

La N-acétyl-cystéine est utilisable sous différentes formes galéniques. Par voie orale en priorité, l'antidote est retrouvé en sachet de granulés aromatisés et dosés à 200 mg. La solution injectable est utilisée lorsque l'administration per os est impossible (troubles digestifs ou de la vigilance). Elle comporte 5 g d'acétylcystéine dans des flacons de 25 ml. Le médicament ayant l'AMM dans la prise en charge des hépatites médicamenteuses (dont l'intoxication aiguë au paracétamol) est l'HIDONAC®, il est réservé à l'usage hospitalier dans les situations d'urgence. La N-acétyl-cystéine possède une demi-vie d'environ 2h. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques et possède une capacité de distribution rapide notamment au niveau tissulaire (foie, poumons, reins). L'élimination de la molécule est majoritairement urinaire et sous forme inchangée. Cependant, une petite fraction est intégrée au pool des acides aminés après désacétylation intracellulaire qui permet l'obtention de résidus cystéine.

Avant l'utilisation de la N-acétyl-cystéine, plusieurs antidotes ont été testés. Le glutathion administré directement fut inintéressant du fait qu'il ne pénètre pas dans l'hépatocyte, la L-cystéine s'est avérée être neurotoxique et la cysténamine (qui active la synthèse du glutathion) ainsi que la méthionine ont été utilisées à court terme, car elles majoraient l'encéphalopathie. Après plusieurs essais, la N-acétyl-cystéine s'est donc révélée être moins toxique et plus efficace. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Son principal rôle est de régénérer les stocks en glutathion. Pour cela, la molécule est désacétylée en L-cystéine dans l'hépatocyte, elle inhibera par la suite les liaisons covalentes créées par le métabolite toxique en captant les radicaux libres. L'apport en résidus cystéine est important, car cet acide aminé possède une concentration plus basse dans la structure du glutathion, ce qui est donc limitant à la synthèse du tri peptide. De plus, le métabolite réactif va former des conjugués cystéines pour être éliminé par voie urinaire. La L-cystéine exogène apportée par la N-acétyl-cystéine va donc corriger le déficit en résidus cystéine.

L'orientation de la prise en charge est déterminée par la paracétamolémie (concentration en paracétamol dans le plasma). Elle est représentée sur un nomogramme, qui est fonction du délai écoulé depuis l'exposition et possède un seuil de traitement représenté par une ligne correspondant à 150 mg/L de concentration plasmatique en paracétamol, 4h après l'ingestion. S'il existe des facteurs de risque chez le patient (malnutrition liée à des troubles alimentaires ou des pathologies telles que le SIDA, la mucoviscidose ou l'hépatite C, mais aussi lors de l'association à des inducteurs enzymatiques), il sera nécessaire d'utiliser un seuil de traitement réduit de moitié (75 mg/L de paracétamol dans le plasma 4h après l'ingestion).

L'utilisation du nomogramme de Rumack-Matthew ou de Prescott (Figure 10) permet d'établir un équilibre entre le traitement des patients à risque d'hépatotoxicité et la minimisation des coûts de la prise en charge et des effets secondaires liés à l'antidote. Lorsqu'un patient se présente à la suite d'une intoxication au paracétamol, le traitement est essentiellement symptomatique et associé à l'administration de N-acétylcystéine.

Le paracétamol est dialysable, mais l'hémodialyse n'est réalisée qu'en cas d'intoxication sévère et recommandée dans les cas de paracétamolémie > 1000 mg/ml (sans administration de N-acétylcystéine), lorsqu'il y a présence d'un trouble de conscience, d'une acidose associée à une paracétamolémie > 700 mg/ml (sans administration de N-acétylcystéine) ou une paracétamolémie > 900 mg/ml (avec administration de N-acétylcystéine, en doublant la dose recommandée). Si la personne se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une dose toxique de paracétamol (> 10 g ou > 200 mg/kg), il est possible de procéder à une décontamination digestive par charbon activé (à raison de 50 g en une prise). Cette action permet de réduire la biodisponibilité du paracétamol et évite l'administration de N-acétylcystéine. Le risque toxique est fonction de la dose ingérée, du taux de transaminases et de la paracétamolémie (identifiée par un dosage de colorimétrie enzymatique après prélèvement sanguin sur tube hépariné sans gel). Selon les recommandations, le traitement par N-acétylcystéine est recommandé lors de l'ingestion d'une dose de paracétamol supérieure à 125 mg/kg. L'antidote est instauré lorsque le seuil de traitement déterminé sur le nomogramme est dépassé ou lorsque les ALAT sont supérieures à 50 UI/L.

Les analyses de laboratoire permettent d'évaluer les taux de paracétamol plasmatique pour déterminer la quantité en surdosage dans l'organisme, les taux d'ALAT et d'ASAT pour évaluer l'atteinte hépatique, les taux de gamma-GT qui peuvent refléter un éthylysme chronique ou la consommation d'inducteurs enzymatiques, la créatinine peut mettre en évidence une insuffisance rénale, l'urée qui lorsqu'elle est diminuée permet un constat de l'état de nutrition, les gaz du sang qui peuvent mettre en évidence une acidose métabolique et le glucose car une hypoglycémie peut survenir en cas de prise chronique.

Le nomogramme est utilisable seulement quand le surdosage fait suite à une ingestion unique, lorsque l'heure d'ingestion est connue et lorsque la paracétamolémie est détectable 4h après l'ingestion. Cependant, des prises supra thérapeutiques et répétées sur une période inférieure à 8h peuvent être considérées comme une prise unique et sont interprétées sur le nomogramme.

Dans les cas où l'intoxication résulte d'un surdosage chronique ou lors d'une détermination tardive de paracétamolémie, il est préférable d'administrer la N-acétylcystéine. Les effets indésirables de l'antidote étant moindres par rapport au risque d'insuffisance hépatique.

Pour rappel, la prise chronique de paracétamol est définie comme la consommation répétée de doses élevées sur une période supérieure à 8h. Pour évaluer l'impact sur l'organisme, il faut se baser sur la quantité prise et les résultats de laboratoire après prélèvement. L'antidote sera instauré dès que la prise est supérieure à 150 mg/kg/J chez l'adulte, 100 mg/kg/J chez l'enfant et 75 mg/kg/J chez les patients ayant des facteurs de risques. Si aucun symptôme n'est présent (nausées, vomissements, pâleur, douleur à l'hypocondre droit, ictère...) nous pouvons attendre les résultats des dosages biologiques avant d'administrer la N-acétylcystéine. Dans les cas d'intoxication massive (>40g de paracétamol) l'association de charbon activé (seulement dans la première heure suivant l'ingestion) et l'augmentation des doses de l'antidote (200 mg/kg dans la deuxième perfusion) permet de réduire significativement le risque de survenue d'une insuffisance hépatique.

La durée de traitement est généralement de 21h. En cas d'hépatite cytolytique la prise en charge sera prolongée et arrêtée lorsque tous les critères de l'atteinte hépatique sont retournés dans les normes (paracétamolémie indétectable, diminution des transaminases et amélioration des indices de fonctionnement d'organe). En fin de traitement si un des paramètres à savoir le taux de paracétamol, les transaminases ou l'INR se retrouve toujours augmenté, il est possible de réadministrer une dose de 100 mg/kg de l'antidote durant 16h. Cependant, l'utilisation du nomogramme n'est pas unanime dans le monde. En effet, le seuil de traitement diffère d'un pays à l'autre. En France, nous retiendrons la valeur de 150 mg/ml de paracétamol dans le plasma 4h après l'ingestion. L'objectif est de mettre en route rapidement l'antidote, une fois le diagnostic posé, en sachant que l'effet hépatoprotecteur est maximal dans les 8 à 10h suivant l'ingestion du paracétamol.

En France, le protocole d'administration, en perfusion intraveineuse lente, recommandé est le suivant :

- Une dose de charge de 150 mg/kg (dans 200 ml de glucose 5%) en 1h
- Puis 50 mg/kg (dans 500 ml de glucose 5%) en 4h
- Enfin 100 mg/kg (dans 1000 ml de glucose 5%) durant 16h.

Ce protocole concerne essentiellement les adultes pesant plus de 40 kg. Chez les patients ayant un poids compris entre 20 et 40 kg, la quantité de soluté sera diminuée de moitié et chez l'enfant les doses seront réparties respectivement et selon le même schéma de durée dans 3 ml/kg, puis 7ml/kg et enfin dans 14 ml/kg de glucose 5%.

Lors d'une utilisation per os, il est administré 140 mg/kg de N-acétylcystéine en dose de charge puis 70 mg/kg toutes les 4h sur une durée de 72h.

Des effets secondaires ont été mis en évidence suite à l'utilisation de la N-acétyl-cystéine. De façon variable, nous pouvons observer des nausées et vomissements. Des réactions graves de type anaphylactoïdes peuvent cependant survenir. Elles se manifestent par l'apparition d'un prurit, d'une urticaire, de bronchospasme accompagnés parfois de fièvre et d'hypotension. Ces réactions apparaissent souvent à la suite de l'administration parentérale, lorsque la dose de charge est délivrée rapidement (entre 15 et 30min) ou lorsque la paracétamolémie était basse et ne nécessitait pas de prise en charge.

Les effets indésirables engendrés sont pris en charge de manière symptomatique (utilisation d'antihistaminiques ou bronchodilatateurs si besoin) avec arrêt transitoire ou ralentissement de la vitesse de perfusion.

Au final, la N-acétylcystéine est indiquée :

- Lors d'une ingestion unique de paracétamol en surdose avec consultation dans les 24h post-ingestion, l'heure de prise connue et la paracétamolémie au-dessus de la zone seuil de traitement sur le nomogramme.
- Lors d'une ingestion unique avec consultation tardive, l'heure d'ingestion connue et une élévation des transaminases.
- Lors d'un surdosage suspecté en paracétamol, sans l'heure d'ingestion connue et avec une paracétamolémie mesurée.
- Lors d'une hépatite cytolytique avec ou sans insuffisance hépatique.
- Lors d'une exposition à une dose suprathérapeutique chez un sujet fortement vulnérable.
- Lors d'ingestion répétée ou chronique de paracétamol à dose élevée.

La N-acétylcystéine permet principalement de régénérer les stocks en glutathion. Elle possède également une action anti-oxydante, permet la réduction de la réaction inflammatoire intra-hépatique, elle améliore la fonction de l'organe et stabilise l'hémodynamique tout en réduisant l'œdème cérébral. Elle est pleinement efficace pour prévenir l'hépatotoxicité lorsqu'elle est utilisée dans les 10h post-ingestion. Nous retiendrons surtout que la dose et le protocole de prise en charge dépendront surtout de la paracétamolémie dans le temps (102), (108), (109).

II.2.2.3. Décisions

II.2.2.3.1. Modifications des conditions de dispensation

Il faut bien retenir que la posologie du paracétamol doit être diminuée et une surveillance des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT) doit être instaurée pour la prise chronique dans les cas d'éthylisme, d'insuffisance hépatique, de dénutrition, de déshydratation ou traitement par le phénobarbital, au risque d'entraîner des altérations hépatiques graves.

Lors d'une dispensation en vente libre, il est important de rechercher la prise de paracétamol « masquée » généralement retrouvée dans des princeps associant des molécules pour soulager les symptômes des affections ORL ou des états grippaux. Lors de demande spontanée, le devoir du pharmacien est de rappeler les risques aux patients, d'adapter les recommandations de posologie en fonction de la physiopathologie du patient, de rechercher les prises ultérieures de médicament, les associations à éviter et de rappeler que la prise de tel antalgique ne doit se faire que de manière occasionnelle.

La question actuelle qui réveille des inquiétudes au niveau de la prise de paracétamol et du risque de toxicité associé est l'ouverture du monopole pharmaceutique en France. En effet, si la dispensation des médicaments n'est plus réservée aux pharmaciens, la plupart des médicaments utilisés en automédication et non sans danger, risquent de se retrouver sur les étals de supermarchés, en libre accès et sans réel contrôle de la part d'un professionnel de santé. Actuellement ces médicaments, notamment ceux contenant du paracétamol, sont disponibles sous de multiples formulations, sans ordonnance ou même sur internet mais avec contrôle et délivrance par un pharmacien. Comme cité précédemment, le modèle français d'accès au paracétamol diffère fondamentalement du modèle anglo-saxon. En France, l'accès est règlementé et sa délivrance est réalisée uniquement en pharmacie (ou sur un site internet relié à une pharmacie d'officine). Le dosage maximum autorisé en automédication est de 1 g par unité de prise contre 650 mg aux Etats-Unis. Cependant, le conditionnement est limité à 8 g par boîte contre des contenants de 100 comprimés aux Etats-Unis soit 65 g.

Un exemple concret de l'échec de la rupture du monopole officinale est la Suède. En effet, en 2009 le pays a décidé la sortie du monopole de six-cent-quinze médicaments dont le paracétamol. S'ensuit peu de temps après, une croissance importante du nombre d'appels dans les centres antipoison concernant la molécule se traduisant par une augmentation de deux-mille-cinq-cent cas en 2006 à quatre-mille-quatre-cent en 2015. En parallèle, un doublement des hospitalisations dû à des intoxications par la molécule a été constaté. Ces cas font notamment suite à une augmentation de 60% de la vente des produits contenant du paracétamol dans les supermarchés et les stations-services. Ce constat a entraîné une décision de retour au monopole officinal et ce, dès le mois de mars 2015.

En plus de la Suède, d'autres pays ont remarqué un usage problématique de la molécule. En raison de son potentiel hépatotoxique, la Grande-Bretagne a décidé de limiter les conditionnements de paracétamol à 8 g maximum et recommande de limiter la vente à deux boîtes.

Aux Etats-Unis, aucune mesure concrète n'a été prise mais les autorités ont constaté que les intoxications survenaient essentiellement à la suite de l'utilisation de plusieurs produits contenant du paracétamol et que tout cela faisait essentiellement suite à un marketing important incitant à la vente et à l'achat du produit (110).

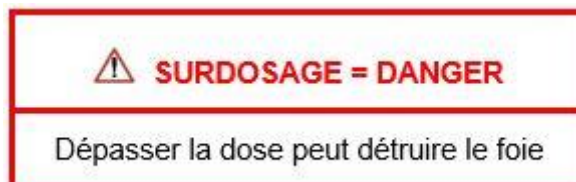
En France, nous pouvons remarquer tout de même que le paracétamol possède un historique de sécurisation par l'agence nationale en charge des médicaments et produits de santé. Dans les années 80, la France fut le premier pays européen à avoir limité la dose de paracétamol par boîte à 8 g. Depuis 1998 des messages d'alerte sont diffusés dans la publicité au grand public (rappel de la présence de paracétamol dans certains médicaments, du risque d'association et mise en garde contre le surdosage). En 2008 a eu lieu une campagne d'aide à l'automédication avec mise à disposition de fiche d'aide à la dispensation pour les professionnels de santé et de dépliants pour les patients (où le risque hépatique en cas de surdosage était mentionné). En janvier 2016, la notice patient des médicaments à base de paracétamol a été modifiée car aucune mention de la toxicité hépatique n'était mise en évidence. Depuis, ces informations sont encadrées et surlignées en gras.

A ce jour, toute publicité à la radio ou à la télévision doit mentionner à l'oral « ce médicament contient du paracétamol, attention aux risques pour le foie en cas de surdosage ». Dans l'objectif d'une sécurité supplémentaire, au mois d'août 2018, l'ANSM a consulté des patients et des professionnels de santé au sujet de la mise en place d'un message d'alerte sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol pour sensibiliser au risque pour le foie en cas de mésusage. Le but final est l'obtention de message d'alerte sur les conditionnements et l'harmonisation des mentions de prévention. Cette modification concerne tous les produits (environ deux cent) recensés en France et contenant du paracétamol seul ou associé, disponibles avec ou sans prescription médicale. Le questionnaire auquel les personnes devaient répondre avant fin septembre de la même année, comportait des propositions de positionnement des mentions sur le conditionnement, l'avis de la personne sur la nécessité d'apposer le message, le choix du message parmi quatre propositions ou une idée libre, la présentation sur les médicaments en association et si ils approuvaient la présence de mentions visant à diminuer les risques (avec harmonisation de celles-ci) (111).

Le 9 juillet 2019, l'ANSM a publié les résultats de la consultation publique : deux-mille-trois-cent personnes ont participé, dont une majorité de particuliers (75%), 22% de professionnels de santé, 1% d'association de patients et 1% de représentants de l'industrie. Parmi eux 97%, se sont avérés favorables au message d'alerte, 88% était également favorable au pictogramme et 90% en accord avec l'harmonisation des mentions. La mention débutant par « surdosage = danger » a été choisie à 85%. A partir de cette date, les laboratoires concernés ont 9 mois pour se mettre en conformité.

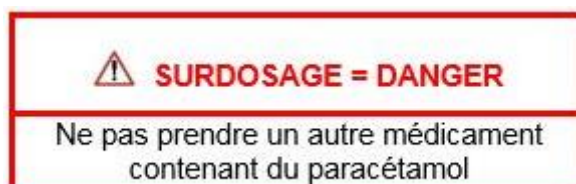
Les produits à base de paracétamol seul devront comporter :

- A l'avant de la boîte : la mention « surdosage = danger. Dépasser la dose peut détruire le foie ».
- A la face arrière : des informations pour diminuer le risque de surdosage, notamment les doses maximales à respecter par prise et par jour, le délai entre deux prises et la recommandation d'éviter l'association de médicaments contenant la molécule.



Les produits associés devront comporter :

- A l'avant de la boîte la mention : « surdosage = danger. Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol » (112).



Plus récemment encore, l'ANSM a émis de nouvelles recommandations. Elle souhaite renforcer le rôle de conseil des pharmaciens quant à l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol. De ce fait, l'agence souhaite que les produits ne soient plus disponibles en libre accès à compter de janvier 2020 et qu'ils soient rangés derrière les comptoirs (113).

En conclusion, nous devons retenir que le potentiel hépatotoxique du paracétamol est direct lors de surdosage et qu'il provoque des lésions hépatiques aiguës pouvant se compliquer en insuffisance hépatique. Le surdosage peut être intentionnel (tentative de suicide) ou non intentionnel (mauvaise connaissance des doses à administrer, utilisation concomitante de plusieurs médicaments contenant du paracétamol). A dose thérapeutique et lors de traitement au long cours, une élévation transitoire des taux sériques en amino transférases peut être observée. Ces atteintes asymptomatiques passent souvent inaperçues et sont favorisées par des facteurs de risques tels que l'éthylisme chronique ou la malnutrition. De nos jours, un antidote efficace avec de faibles effets indésirables est utilisable mais le protocole et le succès de la prise en charge dépendent de la concentration plasmatique en paracétamol dans le plasma de la personne intoxiquée en fonction du délai écoulé depuis l'ingestion du produit.

Notre rôle en tant que professionnels de santé sera d'éviter les risques d'intoxication par surdosage en paracétamol et donc de sécuriser son utilisation dans un contexte d'automédication. Des efforts sont fournis par les instances en charge des médicaments et les industries. Les risques liés à la molécule ont été mis en évidence et rendus accessibles au grand public. Cependant, les prescripteurs et les dispensateurs devront continuer à rappeler aux usagers les bonnes conditions d'utilisation. Contrairement à d'autres thérapies hépatotoxiques, cette molécule n'a pas été retirée du marché mais de nouvelles recommandations quant à son utilisation et des précautions sur sa mise à disposition aux usagers ont été prises.

II.2.3. ESMYA® : un médicament ayant nécessité une restriction d'utilisation

II.2.3.1. Mise sur le marché

ESMYA® est un médicament classé parmi les produits agissant sur le système génito-urinaire et les hormones sexuelles. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans toute l'Union européenne le 23 février 2012. Il est commercialisé par le laboratoire PregLem® France SAS et indiqué dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Sa prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie médicale ou en gynécologie obstétrique. La durée du traitement est limitée à trois mois (soit trois cycles menstruels).

En novembre 2016, le médicament a également obtenu l'indication dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer et non éligible à la chirurgie. Cette indication est limitée en cycle trimestriel espacé d'au moins deux cycles menstruels sans traitement.

Le principe actif du médicament est l'ulipristal acétate également utilisé sous une dose différente comme contraceptif d'urgence dans la spécialité EllaOne®, à raison d'un comprimé de 30 mg en prise unique *per os* dans les 5 jours suivants un rapport sexuel non protégé.

Dans la spécialité ESMYA®, le principe actif est dosé à 5 mg à raison de la prise d'une unité par jour. Le traitement doit commencer durant la première semaine d'un cycle menstruel. L'ulipristal acétate est un modulateur synthétique des récepteurs de la progestérone qui est caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques. Il se lie également un peu aux récepteurs des androgènes mais pas aux récepteurs des œstrogènes, ni des minéralocorticoïdes.

Son action se traduit par des changements histologiques (spécialisés à cette classe thérapeutique des *Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes*) avec des effets oestrogéniques (mitotiques) et progestatifs (sécrétoires) sur l'épithélium. Il existe une action directe sur les fibromes utérins. L'utilisation de la molécule permet la diminution de leur taille par inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose (effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques, anti-angiogéniques et déstabilisant de la matrice extracellulaire).

L'utilisation d'ulipristal acétate est essentiellement recommandé lors d'anémie importante, de fibrome possédant une taille supérieure à 8 cm avant une myomectomie laparoscopique, de fibrome possédant une taille supérieure à 4 cm avant une résection hystéroscopique et lorsque la localisation du ou des fibrome(s) peut avoir des répercussions sur la miction, la défécation ou la grossesse (114). L'utilisation de contraceptifs oraux au cours du traitement par ESMYA® n'est pas recommandée ; en effet les molécules peuvent interférer entre elles et entraîner une diminution de l'efficacité de l'ulipristal acétate par compétition au niveau des récepteurs de la progestérone. Il est alors recommandé aux femmes sous traitement d'utiliser une contraception mécanique au cours de celui-ci (115). Le traitement est contre-indiqué dans les cas de tumeur maligne utérine, de tumeur cervicale ovarienne ou du sein, d'hémorragie génitale d'étiologie inconnue, de grossesse et d'allaitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles du cycle menstruel (se présentant sous forme d'aménorrhée) et un épaississement de l'endomètre réversible à l'arrêt du traitement, puis, de façon moins importante, des bouffées de chaleurs, des céphalées, des vertiges, des douleurs abdominales, des nausées, une asthénie et une prise de poids (116).

Pour rappel, les fibromes utérins sont des tumeurs de l'utérus bénignes se développant à partir du tissu musculaire lisse (ou myomètre). Ils peuvent se développer à divers endroits : sous-séreux (sous la surface externe utérine), intra-mural (dans la paroi utérine) ou sous-muqueux (sous la muqueuse utérine). Ils forment parfois une masse reliée au muscle (fibromes pédiculés). Leur formation dépend non seulement de facteurs héréditaires mais aussi de l'importance des sécrétions hormonales et est fréquente chez les femmes de 45 ans. Leur présence se caractérise par des saignements utérins anormaux, des douleurs, une sensation de pesanteur pelvienne, une répercussion urinaire (impériosité), intestinale (constipation) et des complications lors de la grossesse (fausses couches, contractions précoces, présentation anormale du fœtus).

Le fibrome est diagnostiqué par imagerie pelvienne, essentiellement par échographie. Les fibromes utérins asymptomatiques ne sont pas traités et les patientes suivent une réévaluation annuelle ou bi-annuelle.

Seuls les fibromes symptomatiques sont pris en charge. En premier lieu, nous avons recours à un traitement médical avant toute intervention chirurgicale. Plusieurs médicaments sont alors utilisés pour soulager les symptômes et réduire la taille des fibromes : les agonistes de la GnRH (ils diminuent la production d'œstrogène et réduisent le volume des fibromes avant l'opération), les progestatifs exogènes (ils inhibent en partie la stimulation ostrogénique et diminuent les saignements mais ne réduisent que faiblement le volume des fibromes), les antiprogestatifs (ulipristal acétate), les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM ou *Selective Estrogen Receptor Modulator*, ils inhibent essentiellement la croissance des fibromes), le Danazol (agoniste androgénique inhibant la croissance du fibrome mais possédant de nombreux effets indésirables), les AINS (dans l'objectif de diminuer les douleurs) et l'acide tranxénamique (pour réduire les saignements). A la suite de la prise en charge médicamenteuse, les interventions chirurgicales sont diverses et dépendent de la taille du fibrome, de la localisation et de l'envie ou non de conserver la fertilité. La myomectomie sera réalisée de préférence chez les femmes ayant un désir de grossesse ultérieure. L'hystérectomie est réalisée lorsque cela est nécessaire, de plus cette intervention réduit significativement le risque de récurrence. De nouvelles procédures sont envisageables comme l'utilisation d'ultrasons focalisés de haute intensité, la cryothérapie, l'ablation par radiofréquence, la chirurgie par ultrasons focalisés guidée par IRM et l'embolisation des artères utérines (117).

En juillet 2012, la haute autorité de santé a émis une synthèse d'avis de la commission de la transparence sur le médicament ESMYA® 5 mg. Il a été déterminé que le produit présentait un progrès thérapeutique mineur par rapport à la leuproréline dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins, notamment en terme de tolérance. Pour déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique et son éventuel remboursement par l'assurance maladie, l'ulipristal acétate a été étudié durant douze semaines dans deux essais randomisés en double aveugle (études PEARL), comparant deux doses d'ulipristal (5 mg/J et 10 mg/J) au placebo dans un des essais et à la leuproréline (agoniste GnRH) dans l'autre. Il en ressort que l'efficacité de la molécule a été plus importante que le placebo pour réduire les saignements mais les résultats ont été quasiment identiques avec la leuproréline. Nous remarquons notamment une action plus rapide de l'ulipristal sur les saignements et une meilleure réduction du volume des fibromes. Les effets indésirables ont été plus fréquents avec l'ulipristal et se traduisaient par des céphalées, des mastodynies et des douleurs abdominales. L'épaississement de l'endomètre a surtout été observé chez les patientes traitées par ulipristal acétate.

A la suite de ces études, il a été conclu que le service médical rendu par l'ESMYA® était important mais l'amélioration du service médical rendu était mineure par rapport à la leuproréline, notamment en termes de tolérance. Cependant, il a été émis un avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital (118).

II.2.3.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule

Peu de temps après sa mise sur le marché, des cas d'atteinte hépatique ont été suspectés d'être en lien avec la prise d'ulipristal acétate dans le traitement des fibromes. Bien que le traitement médicamenteux soit nécessaire dans la prise en charge des fibromes utérins afin de retarder les interventions chirurgicales ou d'éviter celles-ci, l'utilisation de la molécule n'est pas sans risque, même après les nombreuses évaluations de toxicité au cours des différentes phases des essais cliniques.

L'ulipristal acétate à sa place dans la stratégie thérapeutique car il réduit significativement les saignements utérins, la taille des fibromes et le volume utérin. De ce fait, après sa commercialisation, plus de sept-cent-soixante-cinq-mille patientes ont été traitées par le médicament ESMYA®. C'est durant cette période que quelques cas de lésions hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été rapportés. En effet, selon l'EMA, cinq cas d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse dont quatre ayant nécessité une transplantation ont été recensés et potentiellement en lien avec la prise du médicament ESMYA®. Des recommandations ont alors été rédigées dans le but de réduire les risques d'atteintes hépatiques. Les cas de lésions hépatiques causées par les médicaments sont difficiles à évaluer. Des critères d'évaluation sont instaurés lors des essais cliniques mais une toxicité de type idiosyncratique ne peut être déterminée à l'avance (car elle ne concerne que certains individus, elle est non dose dépendante et apparaît avec une présentation et une évolution variées). Lors des essais cliniques, les indicateurs d'une atteinte hépatique sont une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT avec des valeurs normales triplées et la bilirubine totale doublée.

L'éventuelle hépatotoxicité de la molécule a été mise à évidence de manière fortuite à la suite de la commercialisation de celle-ci car toutes les données sur les atteintes hépatiques ont été évaluées au cours des essais cliniques lors du développement du médicament.

Tout d'abord, lors des essais cliniques de phase I, cent-soixante personnes ont été exposées à des doses journalières allant de 2,5 mg à 50 mg d'ulipristal acétate durant une dizaine de jours. A la suite de l'essai, aucune variation des taux d'enzyme hépatique n'a été remarquée.

Ensuite, lors des essais cliniques de phase II, cent-cinquante-deux personnes ayant comme critères d'exclusion une perturbation du bilan hépatique avec des valeurs supérieures à deux fois les normales ou un éthyilisme chronique, ont été soumises à des doses allant de 5 mg à 20 mg par jour d'ulipristal acétate sur une période de douze semaines. Aucune élévation significative des enzymes hépatique n'a été observée à la suite de cet essai.

Enfin, lors des essais cliniques de phase III, mille-cinq-cent-cinquante-six personnes ont consommé entre 5 et 10 mg de la molécule durant des cycles de traitement de trois mois et certains sujets ont été exposés jusqu'à huit cycles. Les critères d'exclusion étant les mêmes que la précédente analyse, il a cependant été ici recensé huit cas présentant une élévation de l'ALAT supérieure à trois fois les valeurs normales. Ces variations isolées et non expliquées peuvent être la preuve d'une atteinte de type idiosyncratique.

Ces essais cliniques de phase III ont ensuite conduit à la réalisation des études pearl citées précédemment et ayant pour objectifs d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'ulipristal acétate dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères liés aux fibromes utérins.

Au cours des études pearl, quelques sujets ont subi une élévation transitoire (allant de trois à cinq fois les valeurs normales) des enzymes hépatiques mais ces variations sont survenues chez des personnes exposées à 10 mg d'ulipristal acétate par jour (soit deux fois la dose de prise quotidienne recommandée). Aucune personne exposée à une dose de 5 mg quotidiennement n'a développé de modification du bilan hépatique au cours des différents essais. Ces résultats ont donc concouru à une diminution de la vigilance vis-à-vis du possible risque d'atteinte hépatique lié à la molécule. Les perturbations des bilans hépatiques lors des essais étaient tous revenus à la normale spontanément et aucun cas ne s'était traduit par une atteinte hépatique grave ou une insuffisance hépatique.

La toxicité hépatique de la molécule reste difficile à déterminer et à évaluer car celle-ci ne possède aucune similitude structurelle avec les composés répertoriés comme étant responsable de lésions hépatiques.

En conclusion, nous pouvons émettre l'hypothèse que compte tenu des résultats obtenus lors des essais cliniques et des cas recensés depuis sa commercialisation (5/765 000), l'atteinte hépatique est probablement due à une réaction idiosyncrasique. Il est cependant nécessaire à la suite de cette découverte de prendre des mesures de prévention telles que d'exclure du traitement les patientes à risque (insuffisance hépatique) et d'instaurer une surveillance hépatique (bilan biologique et clinique) au cours du traitement (119).

II.2.3.2.1. Etude de cas

Au niveau européen, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a analysé les signalements aux organismes de pharmacovigilance qui ont eu lieu entre la mise sur le marché du médicament ESMYA® et le 28 février 2018, dont six cas graves qui ont été également pris en compte jusqu'en avril 2018. Au final, ce sont près de cent-cinq cas de « troubles hépatiques » qui ont été recensés, parmi eux, soixante-et-onze cas ont été définis comme « non graves » et trente-quatre « graves » dont huit étant possiblement liés à l'utilisation du médicament. Il est important de soulever que parmi les huit cas d'atteinte grave, quatre ont nécessité une transplantation hépatique.

- Quatre cas ayant nécessité une transplantation hépatique :
 - Une femme de 55 ans chez laquelle une hépatite aigüe a été diagnostiquée trois jours après la fin du premier cycle de traitement. En sachant que deux jours après le début du traitement, la patiente avait évoqué de la fatigue, une anorexie et une sensation de plénitude post prandiale (éléments pouvant mettre en évidence un trouble hépatique).
 - Une femme de 58 ans chez laquelle une hépatite aigüe est survenue deux mois après l'arrêt du traitement (stoppé pour cause d'asthénie et de nausées). Une semaine après l'arrêt, les symptômes s'étaient aggravés jusqu'à l'apparition d'un ictère, une anomalie du bilan hépatique et une encéphalopathie au bout de deux semaines.
 - Une femme de 45 ans chez laquelle une atteinte hépatique avec ictère et perturbation du bilan hépatique a été mise en évidence vingt-six jours après la première dose du médicament. De plus, dès le troisième jour de prise, des signes tels que l'asthénie, des nausées, vomissement et une coloration des urines en foncé avaient été répertoriés.

- Une femme de 46 ans chez laquelle le traitement avait été pris en continu pendant 6 mois a développé une vingtaine de jours après l'arrêt du médicament des signes de troubles hépatiques avec perte d'appétit, nausées, ictère accompagné d'éruption cutanée et quelques jours après une encéphalopathie hépatique avec un bilan biologique fortement perturbé.
 - D'autres cas graves ont été jugés pertinents et possiblement liés à ESMYA® n'ont cependant pas nécessité une transplantation hépatique :
- Une patiente chez laquelle les enzymes hépatiques ont été augmentées après quatre mois de traitement avec un retour progressif à la normale après l'arrêt de celui-ci.
- Une patiente de 48 ans chez laquelle une hépatite nécrosante est survenue vers le dixième jour du deuxième cycle de traitement. L'atteinte s'était caractérisée par des nausées, des douleurs abdominales, une asthénie et un ictère accompagné d'une élévation des enzymes hépatiques.
- Une patiente de 39 ans chez laquelle une cholestase a été diagnostiquée au dixième jour du troisième cycle de traitement.
- Une patiente de 48 ans chez laquelle divers signes de types douleurs abdominales, nausées et augmentation des enzymes hépatiques ont été déclarés au cours du deuxième mois durant le deuxième cycle.

Dans tous les cas, la résolution des atteintes s'est faite de manière spontanée à l'arrêt du traitement. Cependant, les caractéristiques connues du produit ne permettent toujours pas d'affirmer que c'est un médicament hépatotoxique. Le risque de lésion hépatique grave est pris en considération mais le mécanisme et le type d'atteinte ne sont toujours pas déterminés. Des études mécanistiques *in vitro* sont en cours pour déterminer le mécanisme lésionnel et le potentiel d'induction d'une toxicité idiosyncrasique. Les chercheurs évaluent les effets du médicament et de son principal métabolite sur les hépatocytes humains et les cellules non parenchymateuses, notamment dans les cas d'altération de la sécrétion biliaire par inhibition du transporteur MRP2 par exemple. De plus, des études observationnelles sont effectuées et regroupent les données de pharmacovigilance de plusieurs pays (120).

II.2.3.2.2. Mécanisme et prise en charge de la toxicité

A l'heure actuelle, aucun mécanisme d'atteinte hépatique n'est connu. Plusieurs sont à l'étude mais aucun résultat concluant ne permet d'affirmer les moyens de lésions. L'hypothèse de la toxicité idiosyncrasique a été retenue mais aucune donnée ne permet de déterminer un profil de patiente typiquement à risque, d'où l'instauration, dès 2018, par les autorités européennes de mesures de minimisation des risques avant, pendant et après le traitement. Elles se présentent essentiellement par la mise en place d'une surveillance hépatique clinique et biologique.

La prise en charge des lésions hépatiques n'a pas de protocole car elle n'est pas spécifique. En effet, les atteintes se sont manifestées de diverses manières. Lorsque l'atteinte hépatique aigue n'entraîne que des modifications enzymologiques et quelques signes cliniques, la résolution de celle-ci peut être spontanée. Alors que les plus graves n'ont été généralement découvertes que trop tardivement et par conséquent ont nécessité une transplantation hépatique dans l'urgence.

De nombreuses questions subsistent quant au mécanisme d'action de la probable toxicité hépatique du médicament ESMYA® et ces interrogations sans réponses ne permettent malheureusement pas de déterminer un protocole de traitement efficace des lésions. Cependant si rien ne peut être fait en aval, nous pouvons agir en amont en respectant les mesures recommandées par les institutions européennes permettant de réduire les risques d'atteinte hépatique.

II.2.3.3. Décision

II.2.3.3.1. Modification des conditions de dispensation

Depuis les signalements au niveau européen des atteintes hépatiques possiblement en lien avec l'utilisation du médicament ESMYA®, le produit a fait l'objet de plusieurs réévaluations. Dès janvier 2018, le comité de pharmacovigilance européen a instauré de nouvelles recommandations qui ont été transmises le 20 février 2018 par l'ANSM par le biais d'une lettre aux professionnels de santé. Cette information destinée aux gynécologues médicaux, gynécologues obstétriciens, médecins généralistes, hépato-gastroentérologues, centres de transplantation hépatique, pharmaciens d'officine et hospitaliers précisait les mesures transitoires à appliquer dans l'attente des conclusions de la réévaluation du médicament. Pour garantir la sécurité des patientes, il était donc recommandé :

- De ne pas initier le traitement chez de nouvelles patientes, ni de renouveler un cycle de traitement.
- De surveiller la fonction hépatique chez les patientes en cours de traitement et ce au moins une fois par mois au cours de celui-ci et deux à quatre semaines après l'arrêt.
- De réaliser une investigation et un bilan hépatique chez toute patiente présentant des signes susceptibles d'être liés à une atteinte hépatique (asthénie, nausées, vomissements, douleurs à l'hypochondre droit, ictère...) et d'arrêter le traitement devant toute élévation des transaminases d'une valeur supérieure à deux fois la normale.
- De dispenser, par les professionnels de santé (médecins prescripteurs et pharmaciens), lors du renouvellement mensuel, la fiche d'information patiente afin de l'aider à reconnaître les signes évocateurs d'une atteinte hépatique (121).

En plus de ces recommandations, le choix de renouveler le traitement est évalué au cas par cas par le médecin prescripteur et après discussion avec la patiente tout en prenant en compte le bénéfice-risque individuel et après présentation des alternatives thérapeutiques existantes (122).

En mai 2018, le PRAC a revu les indications du médicament notamment en limitant l'indication préopératoire à une cure de trois mois et en restreignant le traitement séquentiel aux femmes non éligibles à la chirurgie. Le produit est également contre-indiqué chez toutes les femmes ayant des troubles hépatiques et un bilan hépatique doit être réalisé avant toute instauration de traitement. Celui-ci ne débutera pas si la patiente présente un taux de transaminases supérieures à deux fois les valeurs normales. A partir cette date, la carte patiente est insérée directement dans le conditionnement. La prescription du traitement se retrouve également restreinte et concerne uniquement les médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins. Ces nouvelles recommandations annulent donc celles émises précédemment, notamment l'interdiction d'instaurer le traitement chez une nouvelle patiente.

Après toutes ces remarques concernant la molécule, il est important de relever que l'autre spécialité contenant de l'ulipristal (EllaOne® 30mg) n'a pas fait l'objet de réévaluation car aucun cas d'atteinte hépatique sévère n'a été rapporté à ce jour (123).

A la suite de ces réévaluations et recommandations, le résumé des caractéristiques produit a été mis à jour le 8 août 2018. Ces modifications comprennent l'unique cure en préopératoire, l'indication réservée à la femme non éligible à la chirurgie dans les cas de traitement séquentiel, l'initiation et la surveillance du traitement par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins, la suppression de la mention « aucune adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique léger » et l'ajout de la contre-indication en cas de « troubles hépatiques sous-jacents » ainsi que des mentions concernant les lésions hépatiques, les surveillances à effectuer et l'indexation de nouveaux effets indésirables (124).

En mai 2019, une nouvelle demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables et une réévaluation du service médical rendu a été effectuée. L'intérêt clinique du médicament a été jugé insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement des fibromes utérins. En effet, il a été déterminé qu'après analyse des nouvelles données de tolérance, le médicament ESMYA® n'avait plus sa place dans les deux indications pour lesquelles le produit avait obtenu l'AMM : « une seule cure de traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer » et « le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie ». Le médicament n'a donc plus sa place dans la stratégie thérapeutique des fibromes en raison des événements indésirables hépatiques mais aussi de l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, la leuproréline, qui peut être utilisé en préopératoire dans le but de réduire la taille des fibromes. De plus, aucune donnée comparative d'efficacité dans la prise en charge des symptômes hémorragiques lors des traitements séquentiels n'a été mise en évidence. Nous pouvons également remarquer une absence de données d'efficacité ou de tolérance concernant la dose de 5 mg quotidiennement pris au-delà de quatre séquences de trois mois. Une incertitude subsiste encore au sujet de la tolérance endométriale et des modifications histologiques remarquées au cours des études cliniques. De ce fait, il sera préférable d'utiliser des progestatifs ou des anti-fibrinolytiques dans la prise en charge des ménométrorragies et d'instaurer un traitement par les analogues du GnRH dans la prise en charge préopératoire.

Le médicament ESMYA® est toujours disponible sur le marché. Néanmoins, après les avis défavorables liés à son utilisation, l'existence d'un risque d'atteinte hépatique grave et d'autres alternatives thérapeutiques disponibles, il serait préférable d'en limiter son usage en respectant bien les recommandations émises et en majorant la surveillance des patientes en cours de traitement (124). Actuellement, le médicament est en cours d'étude pour déterminer ses effets sur le foie. L'efficacité de nouvelles mesures de prévention des risques hépatiques est également évaluée. Il est toujours disponible dans son indication pour la prise en charge des fibromes mais son intérêt thérapeutique est moindre au regard des bénéfices risques encourus pour le patient et l'existence d'alternative thérapeutique. Notre rôle en tant que pharmacien d'officine sera essentiellement de renseigner les patientes lors de la dispensation du produit et d'aider celle-ci dans la démarche de déclaration d'évènement indésirable aux organismes de pharmacovigilance si nécessaire.

II.2.4. VALDOXAN® : un médicament placé en plan de gestion des risques

II.2.4.1. Mise sur le marché

Le médicament Valdoxan® dont la DCI est agomélatine a obtenu son autorisation de mise sur le marché européen le 19 février 2009 et a été commercialisé dès le 28 mai 2010 par les laboratoires Servier®. C'est un antidépresseur de la famille des agonistes des récepteurs HT1 et HT2 de la mélatonine et un antagoniste du sous type 5HT2C des récepteurs de la sérotonine. Il est indiqué en cas de trouble dépressif caractérisé chez l'adulte, il permet une amélioration de l'endormissement et de la qualité du sommeil.

La posologie recommandée est d'un comprimé de 25 mg le soir au coucher (la dose maximale journalière est de 50 mg). Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation de la molécule sont des céphalées, des vertiges, de la somnolence et des nausées. A la vue des probables effets secondaires, l'utilisation de l'agomélatine n'est pas recommandée chez les patients ayant moins de 18 ans ou plus de 75 ans. Comme avec les autres antidépresseurs, son utilisation doit être réalisée avec prudence en cas d'antécédent de manie ou d'hypomanie. Le médicament étant métabolisé par le CYP1A2 hépatique, l'association avec des inhibiteurs puissants de ce cytochrome (tel que la fluvoxamine ou la ciprofloxacine) est contre-indiqué. Il faudra également faire preuve de prudence avec les inhibiteurs modérés (propranolol, enoxacine, œstrogène, tabac et alcool) (34).

II.2.4.2. Découverte de l'hépatotoxicité de la molécule

La toxicité hépatique de la molécule fut découverte au cours des essais cliniques, ce qui n'a pas empêché l'obtention de l'AMM et sa commercialisation. Cependant, le produit fait l'objet d'un suivi renforcé par les organismes de pharmacovigilance. La surveillance concerne toute élévation des enzymes hépatiques, le risque d'interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs du CYP1A2, le risque potentiel de réaction cutanée, de comportement ou d'idée suicidaire ainsi que l'insuffisance de données chez le sujet âgé et/ou insuffisant rénal.

II.2.4.2.1. Etude de cas

Dès sa commercialisation, des cas d'insuffisance hépatique avec augmentation des taux en enzymes supérieur à dix fois les valeurs normales et se manifestant par des ictères ont été rapportés. La plupart des atteintes ont été mises en évidence au cours des premiers mois de traitement. Les lésions étaient essentiellement hépatocellulaires et de résolution spontanée à l'arrêt du traitement. Cependant, chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique, des insuffisances hépatiques graves ont entraîné un décès ou ont nécessité une transplantation d'organe (125).

Au cours des essais cliniques, la sécurité d'emploi du Valdoxan® a été évaluée sur près de trois-mille-neuf-cents patients. Durant ces analyses, il a été observé une augmentation des transaminases dépassant trois fois les valeurs normales chez 1,1% des patients traités par la molécule. Après la commercialisation du produit, de nombreux cas furent rapportés aux Centres Régionaux de Pharmaco Vigilance français.

Un cas fut notifié le 9 septembre 2013 au CRPV d'Angers (annexe 1). Il s'agit d'un patient de 62 ans qui a débuté un traitement par Valdoxan® au début du mois d'octobre 2012 (à l'instauration du traitement, le bilan hépatique était normal).

Le bilan hépatique, réalisé trois semaines après le début du traitement, a mis en évidence une cytolyse hépatique révélée par une augmentation des ALAT supérieure à cinq fois les valeurs normales et par une élévation des ASAT supérieure à 3,4 fois les valeurs normales. L'examen clinique n'a cependant rien évoqué. A la suite de cet épisode, le Valdoxan est arrêté ce qui a entraîné la normalisation du bilan hépatique, complètement en janvier 2013. Ce cas a permis de rappeler le risque lié à l'agomélatine et de mettre en évidence que la surveillance hépatique doit être effectuée régulièrement pour réagir rapidement.

Un autre cas fut rapporté le 8 octobre 2013 au CRPV de Clermont-Ferrand (annexe 2). Il s'agit d'une patiente de 71 ans (dont la taille est de 160 cm pour 61 kg et ayant des antécédents d'hypertension artérielle traité par Atacand®). La patiente consulte le 20 août pour l'apparition d'un ictère. Son bilan biologique montre une élévation des ASAT (492 UI/L), des ALAT (333 UI/L), des gamma-GT (1355 UI/L), des phosphatases alcalines (272 UI/L), de la bilirubine totale (33,4 mg/L) et de la bilirubine conjuguée (29,4 mg/L). Une échographie est réalisée et ne montre aucune cause obstructive. Un nouveau bilan biologique est fait le 26 août et montre une légère diminution des paramètres. Une sérologie d'hépatite virale a été également effectuée pour établir un diagnostic différentiel : cela a mis en évidence une immunité post-vaccinale concernant l'hépatite B et une infection ancienne à EBV. Ces résultats ont permis d'écarter l'hypothèse de l'atteinte virale. Un autre bilan biologique a été réalisé le 2 octobre et met toujours en évidence la diminution progressive des enzymes hépatiques. En dernière date, le 14 février 2014, l'hypothèse d'une hépatite médicamenteuse au Valdoxan® est émise mais ne permet pas d'exclure les conséquences d'une hépatite auto-immune.

Ce cas permet de mettre en évidence la complexité de l'étude et de la résolution d'une déclaration de pharmacovigilance. Bien qu'il y ait de nombreuses données et résultats d'analyses, l'imputabilité d'un produit reste difficile à prouver.

II.2.4.3. Décisions

II.2.4.3.1. Inclusion du produit dans un plan de gestion des risques

Les plans de gestion des risques (PGR) participent à la surveillance des médicaments. Ils ont été mis en place dès 2005 et font partie du dossier d'AMM. Le PGR est instauré pour tout médicament contenant une nouvelle substance active mais aussi après la commercialisation lors de tout changement significatif ou lors de la mise en évidence d'un risque important.

Au final, cela permet de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament en conditions réelles d'utilisation. Généralement, le plan de gestion des risques prévoit une pharmacovigilance renforcée, la réalisation d'études post-AMM et l'instauration de mesures de minimisation des risques (126).

Après avoir eu connaissance des risques liés au traitement par Valdoxan®, les autorités du médicament ont donc décidé un suivi national renforcé de pharmacovigilance. Un plan de gestion des risques est donc instauré au niveau européen et national.

Des mesures sont donc mise en place :

- Une étude de cohorte dont l'objectif est de documenter la sécurité d'emploi du Valdoxan® en pratique médicale courante (surveillance des risques de troubles hépatobiliaires, d'effets indésirables cutanés, de comportements/idées suicidaires et des insuffisants rénaux et personnes âgées).
- Une étude randomisée versus placebo, chez les patients de plus de 65 ans, afin de déterminer la sécurité et l'efficacité d'emploi dans cette population.
- Une édition d'un guide d'information destiné aux professionnels de santé rappelant le risque d'hépatotoxicité, la nécessité de suivi de la fonction hépatique, la conduite à tenir en cas d'atteinte et le risque d'interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2. Il est également mis à la disposition du prescripteur des fiches de suivi de la fonction hépatique et un diagramme de conduite à tenir en cas de symptôme ou d'anomalie du bilan hépatique (127).

Il en ressort dans un premier temps, que l'agomélatine ne doit pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou dont les taux en transaminases sont supérieurs à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Puis dans un second temps, que le médicament ne doit être prescrit qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque notamment chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique (surpoids, stéatose hépatique non alcoolique, diabète, consommation excessive d'alcool, traitement hépato toxique). Le patient doit également réaliser régulièrement des bilans hépatiques avec dosage des transaminases : avant l'instauration, la troisième semaine de traitement, la sixième semaine de traitement, le troisième mois et le sixième mois, ce schéma sera effectué pour toute modification de posologie. Enfin, un contrôle doit être fait dès le premier signe pouvant évoquer une lésion hépatique. De plus, au cours du traitement si une élévation des transaminases est remarquée et qu'elle reste inférieure à trois fois la limite supérieure des valeurs normales, un nouveau dosage doit être effectué dans les 48h pour étudier cette évolution. Si les taux dépassent trois fois la limite supérieure des valeurs normales le traitement doit être immédiatement arrêté, de même si des symptômes d'atteinte hépatique apparaissent (urines foncées, selles décolorées, coloration des téguments en jaune, douleur dans l'hypochondre droit) (125).

Grâce à ces quatre analyses, nous avons pu remarquer que la toxicité hépatique médicamenteuse pouvait concerner tout type de produits, qu'elle pouvait être prévisible ou non. Elle peut surtout conduire à des modifications concernant l'utilisation des produits en cause, telles que des recommandations d'utilisation, l'édition d'un plan de gestion des risques, ou bien des restrictions jusqu'au retrait du marché.

Dans tous les cas, les lésions hépatiques sont découvertes fortuitement, c'est-à-dire après la mise à disposition aux patients et ce, malgré des études cliniques de pré-commercialisation poussées.

Le rôle des professionnels de santé, tels que les pharmaciens d'officine, se joue essentiellement au niveau de la prévention des risques. Il est important de déterminer, en fonction des populations, quelles thérapies sont à adapter selon les individus et quelles recommandations sont à appliquer concernant les produits.

III. Le rôle du pharmacien d'officine concernant la prévention et la prise en charge des hépatotoxicités médicamenteuses.

Il est important dans un premier temps, de rappeler les rôles attribués aux pharmaciens d'officines (128):

- Ils contribuent aux soins de premiers recours (éducation pour la santé, prévention et dépistage, dispensation et administration des médicaments sur conseil pharmaceutique, orientation dans le système de soin).
- Ils participent à la coopération entre professionnels de santé.
- Ils participent à la mission de service public de la permanence des soins.
- Ils concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisée par les autorités de santé.
- Ils peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients.
- Ils peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur.
- Ils peuvent être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets.
- Ils peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Le pharmacien d'officine est donc le professionnel de santé qualifié en ce qui concerne la sécurisation d'utilisation des médicaments.

III.1. Conseils lors de la dispensation de médicaments potentiellement hépatotoxiques

Notre rôle, en tant que pharmaciens d'officine, est dans un premier temps d'identifier les molécules à risque. Pour cela, il est nécessaire de bien connaître les caractéristiques et la pharmacologie des produits. Si besoin, nous pouvons nous documenter à l'aide du résumé des caractéristiques produits et utiliser des bases de données en ligne. Dans un deuxième temps, il est important d'identifier les patients à risques. Pour cela, l'interrogatoire est primordial. Enfin, pour sécuriser l'utilisation des médicaments potentiellement à risque, le dispensateur se doit de mettre en œuvre un système de prévention efficace qui passe par la communication écrite (affiches, fiches conseils...) ou orale (rappels des risques, de la posologie, des signes d'atteinte hépatique...). c'est pour cette raison que l'agence nationale des médicaments et des produits de santé ainsi que les centres de pharmacovigilance mettent à disposition des professionnels de santé des bulletins d'informations concernant les médicaments à risques pour lesquels la vigilance est accrue.

III.1.1. Hépatotoxicité des molécules en allopathie

Les anti-infectieux, tels que les macrolides et les β -lactamines sont les molécules qui présentent le plus de réactions hépatotoxiques. Elles se présentent sous formes d'atteintes cholestatiques ou mixtes et sont le plus souvent d'origine immuno-allergique. Il en est de même avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidépresseurs tricycliques. Ce type de mécanisme lésionnel est imprévisible et dépend des individus. Le rôle du pharmacien d'officine sera essentiellement de rappeler les modalités de prise, les posologies et d'inciter à la surveillance des signes de lésions hépatiques (asthénie, malaise, anorexie, nausées, vomissements, ictère).

D'autres molécules sont à risques, c'est notamment le cas des dérivés hormonaux qui peuvent entraîner une cholestase. La toxicité étant majorée par la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques, il sera alors nécessaire de surveiller les signes et d'éviter l'association à des molécules inhibitrices des cytochromes hépatiques.

Les statines sont également à risque de toxicité hépatique, les atteintes sont de type cytolytique et surviennent à dose thérapeutique. La simvastatine, est plus à risque de cholestase. Lors de la prise de ces molécules, le patient et le personnel soignant devront être vigilants et effectuer un bilan hépatique lors de tout signe évocateur d'un dysfonctionnement du foie.

Comme cité précédemment, le paracétamol est l'une des molécules les plus hépatotoxiques. Contrairement aux molécules précédentes, la toxicité du paracétamol est plus ou moins prédictible car dose-dépendante. Le pharmacien peut prévenir le risque toxique en rappelant les posologies de prise et en adaptant la dose chez les patients éthyliques chroniques, lors d'association à des inducteurs enzymatiques, en cas de jeûne ou de dénutrition (129).

En raison des effets indésirables hépatiques, des recommandations ont été émises concernant l'utilisation de certaines molécules :

- L'isoniazide est un antituberculeux qui présente un risque hépatique important au cours des trois premiers mois de traitement et majoré en cas d'association à d'autres antituberculeux toxiques pour le foie (pyrazinamide). La surveillance hépatique à l'instauration et au cours du traitement est donc très importante. A chaque début de traitement est réalisé un bilan initial, puis des dosages hebdomadaires sont pratiqués le premier mois et enfin la surveillance est effectuée mensuellement. Le contrôle est renforcé chez les patients à risque qui seront informés des signes biologiques et cliniques évocateurs d'une lésion hépatique.
- Le labétalol, antihypertenseur mixte (α - et β -bloquant), peut entraîner un risque de nécrose hépatique plus importante chez les métaboliseurs lents et des tests biologiques doivent être effectués dès l'apparition d'un signe de trouble hépatique.
- Le felbamate est un antiépileptique qui comme la molécule précédente est connu pour son risque d'hépatotoxicité sévère. Dans ce cas, le médicament n'est utilisé qu'en dernière intention dans la prise en charge du syndrome de Lennox-Gastaut après évaluation du rapport bénéfice-risque. Un bilan hépatique doit être réalisé à l'instauration du traitement, puis un toutes les deux semaines. Une surveillance médicale stricte doit être instaurée et le médicament doit être arrêté si la fonction hépatique est dégradée (20).

D'autres molécules, plus rarement prescrites mais utilisées dans le cadre de traitement au long court, nécessitent une surveillance hépatique lors de l'utilisation, il s'agit principalement de médicaments catégorisés comme produits d'exception et/ou nécessitant une surveillance particulière (Tableau 3) (130), (131) :

Surveillance de la fonction hépatique au cours du traitement.	AVONEX®, BETAFERON®, capécitabine, clozapine, COPAXONE®, cytarabine, ENVARUSUS®, EXJADE®, EXTAVIA®, GLIVEC®, INLYTA®, IRESSA®, MULTAQ®, NILEVAR®, OFEV®, OLUMIANT®, PEGASYS®, PLEGRIDY®, REVOLADE®, ROACTEMRA®, SIKLOS®, STUTENT®, VOTRIENT®, VOTUBIA®, XALUPRINE®, XELJANZ®, XELODA®, ZAVEDOS®, ZEPATIER®.
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration du traitement, toutes les deux semaines pendant six mois puis toutes les huit semaines.	AUBAGIO®, leflunomide
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration du traitement puis mensuellement durant trois mois et plus.	BOSULIF®, COTELLIC®, CURACNE®, SIGNIFOR®, ZELBORAF®
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration du traitement et tous les six mois au cours de celui-ci.	DIACOMIT®
Surveillance de la fonction hépatique une fois par mois pendant six mois puis tous les trois mois.	ESBRIET®
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration et tous les trois mois.	GYLENIA®, KALYDECO®, PROCUTA®, REBIF®, TECFIDERA®, TEGLUTIK®
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration du traitement, une fois par semaine pendant un mois puis une fois par mois.	Kétoconazole
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration du traitement puis toutes les deux semaines pendant un mois, s'ensuit une surveillance périodique.	Ribavirine, RIBIVAX®, STIVARGA®, XALKORI®, ZYKADIA®
Surveillance de la fonction hépatique à l'instauration du traitement puis une fois par mois pendant trois mois et tous les trois mois pendant neuf mois.	RILUTEK®

Tableau 3 : Liste non exhaustive de médicaments hépatotoxiques nécessitant une surveillance

III.1.2. Hépatotoxicité de la phytothérapie (132), (133)

L'utilisation de compléments alimentaires et de produits de phytothérapie peut également entraîner des risques d'atteintes hépatiques. Depuis la fin du 20^e siècle, la phytothérapie connaît un regain d'intérêt, notamment en Amérique du nord et en Europe occidentale. Le principal souci avec la phytothérapie est la vente hors officine et la libre circulation sur internet qui possède une forte publicité et une absence de contrôle. Les usagers utilisent les produits à base de plante en automédication et en revendiquant leur présumé innocuité fondée sur leur utilisation ancestrale.

A cause de la variété des laboratoires fabricants et des préparations multiples (formes disponibles, associations...), l'identification précise des composés et de leur taux reste difficile. Par conséquent, les usagers doivent faire preuve de prudence quant à l'utilisation de ces produits. Les cas d'intoxication hépatique dus à l'utilisation de plantes médicinales ont nettement augmenté depuis une dizaine d'années.

Le risque hépatique lié à l'utilisation de ces produits est majoré en cas de mauvaise identification botanique, lors de l'utilisation de la mauvaise partie de la plante, d'un stockage inapproprié qui a pu causer une altération du produit ou une contamination par des micro-organismes. Il existe également un risque d'interaction médicamenteuse avec l'utilisation concomitante de ces produits et des médicaments. De plus, certains patients ne respectent pas les doses recommandées et l'utilisent alors qu'ils sont considérés comme sujets à risques (femme enceinte, enfant, insuffisant hépatique ou rénaux).

Lorsque ces produits sont achetés en officine, le rôle du pharmacien est important lors du conseil ou de la facturation à la suite d'un achat spontané. Le dispensateur doit effectuer un interrogatoire pour exclure les patients à risques, déceler le risque d'interactions médicamenteuses et un éventuel surdosage. Le pharmacien doit être à l'écoute du patient qui peut venir le solliciter à la suite de signes cliniques (douleurs épigastriques, nausées, vomissements...) pouvant être en lien avec une altération du foie après avoir consommé des produits de phytothérapie. De ce fait, le professionnel de santé doit être informé des plantes à risque et savoir où trouver les informations pour répondre au mieux à la problématique.

Une hépatotoxicité liée à la phytothérapie se caractérise par une apparition dans le premier mois et jusqu'à six mois après le début du traitement, les lésions régressent généralement après l'arrêt du traitement et une nouvelle atteinte est possible lors de la réadministration du produit en cause.

L'atteinte hépatique survient généralement chez des femmes adultes, adeptes des médecines « douces ». Les lésions sont le plus souvent de type « hypersensibilité » avec apparition d'infiltrats d'éosinophiles dans la cellule. Elles peuvent également se manifester par de simples perturbations du bilan hépatique ou l'apparition d'hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques ou mixtes. Une utilisation à faible dose mais au long court peut provoquer une maladie veino-occlusive (suite à la consommation de dérivés d'alkaloïdes de la pyrrolizidine) ou des hépatites chroniques évoluant vers des cirrhoses.

Nous allons citer principalement les cas, ayant réellement mis en évidence le problème d'hépatotoxicité lié à la phytothérapie.

III.1.2.1. Les alcaloïdes de la pyrrolizidine

Dans un premier temps, il convient de parler des alcaloïdes de la pyrrolizidine, essentiellement retrouvés dans les genres *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* et *Symphytum*. Ces alcaloïdes, lors d'une consommation de fortes doses sur une courte durée, sont responsables de la maladie veino-occlusive qui se manifeste par des douleurs abdominales brutales, de l'ascite, une hépatomégalie et une augmentation des transaminases. Ces signes sont associés à la formation d'une nécrose centro-lobulaire des hépatocytes, sans inflammation. Lorsque les plantes sont consommées de manière plus régulière mais à des doses plus faibles, les lésions peuvent être plus insidieuses et plus étendues de manière à conduire à une insuffisance hépatocellulaire pouvant se compliquer en cirrhose.

La toxicité peut donc être décrite comme dose-dépendante et des études ont pu mettre en évidence l'apparition de lésions histologiques dès 15 mg/kg et l'observation de signes cliniques dès 18 mg/kg d'alcaloïdes pyrrolizidiniques. Les cas de toxicité hépatique sont endémiques en Afrique et en Amérique centrale après utilisation des plantes en infusions ou décoction. Il existe aussi dans la littérature des cas rapportés après contamination de farines par les plantes contenant ces alcaloïdes toxiques mais aussi par contamination du lait de vache ou du miel. La toxicité directe des alcaloïdes pyrrolizidiniques serait liée à leurs métabolites réactifs formés par les isoformes 3A des cytochromes P450. Il se produit alors une altération de la structure et de la fonction protéiques mais aussi la formation de liaisons covalentes avec l'actine des cellules endothéliales sinusoidales ce qui a pour conséquence l'apparition de lésions modifiant l'anatomie des sinusoides et donc provoque une obstruction de celles-ci. A également été mise en évidence l'hypothèse d'une susceptibilité individuelle car le nombre d'atteinte hépatique reste inférieur au nombre de consommateurs, ce qui pourrait être en lien avec le polymorphisme des cytochromes P450 notamment la mutation A6986G de l'isoforme 3A5.

III.1.2.2. Le chardon à glu

Une des premières plantes ayant été mise en cause d'hépatotoxicité à la suite de son utilisation est le Chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.). Cette plante du pourtour méditerranéen est utilisée en médecine traditionnelle principalement pour ses propriétés abortives, antiémétiques, diurétiques, anti-œdémateuses, antipyrétiques ou simplement par les enfants en tant que chewing-gum. Ces utilisations ont entraîné de nombreuses intoxications hépatiques. Certaines atteintes au foie ont été provoquées de manière involontaire à la suite de la confusion entre le Chardon à glu (plante toxique) et l'artichaut sauvage. Les atteintes hépatiques se sont manifestées rapidement (dans les 24 premières heures après l'ingestion) par des douleurs épigastriques et des vomissements. C'est un tableau clinique et biologique représentatif d'une hépatite aigüe avec association d'une nécrose hépatocytaire et d'une stéatose micro-vésiculaire. Aux troubles hépatiques s'associent une hypoglycémie, une insuffisance rénale et des troubles neuro-végétatifs (coma). Dans ces cas-là, l'évolution est peu favorable et se termine généralement par le décès de la personne intoxiquée. La toxicité de la plante est liée à ses composants, les dérivés atractylosides et la gummiférine qui sont des poisons mitochondriaux inhibant la phosphorylation oxydative mitochondriale et le cycle de krebs. Les conséquences en sont une accélération de la consommation en glucose par voie anaérobie associée à une inhibition de la néoglucogenèse, expliquant l'hypoglycémie présentée par le patient. La prise en charge de l'intoxication se fait de manière symptomatique.

Dans un premier temps est réalisé un lavage gastrique pour éliminer le toxique, puis un remplissage vasculaire pour corriger le collapsus cardio-vasculaire, une perfusion de solutés glucosés pour corriger l'hypoglycémie, l'administration de substances tampons pour corriger l'acidose métabolique et enfin la mise sous ventilation assistée pour pallier à l'encombrement des voies aériennes.

Une autre plante existe : *Callilepis laureola* ou impila, utilisée en Afrique du Sud par les zoulous du Natal en tant que vermifuge, traitement des troubles gastriques, de l'impuissance et de l'infertilité. L'impila possède la même toxicité que la plante précédente. La molécule responsable est l'atractylate de potassium et provoque des nécroses hépatiques centro lobulaire et tubulaire rénale en moins de 24h après la prise. Les symptômes sont de fortes douleurs abdominales, des vomissements, une diarrhée, des troubles de la conscience, des convulsions et une insuffisance d'organes (foie et reins). Ces lésions sont, comme précédemment, liées au blocage de la phosphorylation oxydative.

III.1.2.3. La germandrée petit-chêne

La première plante ayant entraîné des cas graves d'atteinte hépatique en Europe est la germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*). Cette plante aux propriétés antipyrétiques, anti spasmodiques, diurétiques, cholérétiques et antiseptiques a obtenu en France une AMM en 1986 comme adjuvant des régimes amaigrissants. Le produit été donc majoritairement utilisé par des femmes et une trentaine de cas d'hépatites aiguës cytolytiques ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance. La plante était utilisée en automédication, sous diverses présentations (infusions, capsules, préparations magistrales) mais aussi prescrite par les médecins dans la spécialité Téaline®.

Les signes cliniques se sont révélés après deux mois de traitement à dose thérapeutique (600 à 1600 mg/J). Ils se présentaient par une asthénie, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements accompagnés ou non de fièvre. La caractéristique de la toxicité hépatique de la plante est la réapparition des symptômes dans un délai relativement plus court lors de la réintroduction du produit. Nous pouvons émettre à la suite de ce constat une hypothèse de mécanisme de toxicité de type immuno-allergique. Plus précisément, la toxicité de la plante est due à la présence de diterpénoïdes (teucrine A et teuchamaedryne A) métabolisés par les isoformes 3A des cytochromes P450 en métabolites toxiques, ceux-ci entraînant une déplétion en glutathion et une altération des membranes cellulaires associées à des phénomènes d'apoptose. De plus, des études ont mises en évidence la formation d'auto anticorps contre l'enzyme époxyde hydrolase microsomale exprimée à la surface des hépatocytes, à la suite de la consommation au long court de la plante. Cela provient de l'interaction entre la teucrine A et un composé époxyde ce qui entraîne une modification de la structure de l'enzyme par alkylation. Cette conformation différente conduirait à la formation d'anticorps anti-époxyde par mécanisme de défense immunitaire, ce qui provoque les lésions hépatiques et par conséquent l'hépatotoxicité. Ces cas d'atteinte hépatique sont la cause du retrait du marché des spécialités et des préparations contenant de la germandrée petit-chêne en France dès le mois de mai 1992.

III.1.2.4. Phytothérapie chinoise

L'augmentation de l'utilisation des plantes traditionnelles de phytothérapie asiatique dans les pays occidentaux pose également problème. C'est notamment le cas avec le *Lycopodium serratum* (Jin Bu Huan) utilisé sous forme de comprimés pour ses propriétés sédatives et analgésiques, en Amérique du Nord.

Les atteintes hépatiques se manifestent environ 5 mois après le début du traitement par une asthénie, une hépatomégalie, des douleurs abdominales, un ictère, des vomissements associés ou non à un prurit et une perturbation du bilan hépatique (augmentation des ALAT et ASAT, des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale). Une suspicion de mécanisme immuno-allergique est évoqué au vu du retour des lésions dans un court délai lors de la réexposition au produit. Cependant, des hépatites aiguës sont survenues dès la première prise, ce qui laisse penser à une toxicité directe par réaction idiosyncrasique. Un composé, la tétrahydropalmitine a été isolé de la composition du Jin Bu Huan et son analogie structurale avec les alcaloïdes de la pyrrolizidine pourrait confirmer l'hypothèse d'une toxicité directe. Le souci avec les préparations traditionnelles de médecine asiatique est qu'elles sont complexes, contiennent plusieurs plantes, possèdent un dosage imprécis, peuvent être contaminées par d'autres plantes, polluées par des métaux lourds ou des dérivés chimiques. Les utilisateurs doivent donc faire preuve de prudence quant à l'utilisation de ces thérapies, ne possédant pas un contrôle strict sur leur vente.

III.1.2.5. Le kava

Une préparation de phytothérapie utilisée depuis plusieurs siècles pose actuellement problème, il s'agit du Kava (*Piper methysticum*). Cette plante est utilisée pour ses propriétés relaxantes et anxiolytiques. La plante a été commercialisée au cours des années 90 en Europe et aux Etats-Unis dans des spécialités pharmaceutiques contenant des extraits hydro-alcooliques ou d'acétone. De nombreux cas d'hépatites sévères ont alors été recensés (plus de 70) et ont occasionné l'interdiction de commercialisation de tous les produits à base de kava. Les atteintes apparaissaient trois à six semaines après le début de l'utilisation du produit et l'on pouvait observer principalement des troubles de la coordination motrice, une ataxie, des tremblements, un ictère. L'atteinte hépatique se caractérisait le plus souvent par une cholestase associée à une nécrose hépatocytaire.

Les molécules en cause sont les kavalactones extraites de la racine. Il faut remarquer que les extraits aqueux consommés traditionnellement comportaient des doses faibles en principe actifs et qu'aucun cas d'hépatotoxicité n'a été recensé à la suite de cet usage. L'hypothèse de la toxicité liée à la méthode d'extraction (comme pour le thé vert) fut alors émise. En effet, des études ont mis en évidence des taux en kavalactones plus importants dans les extraits alcooliques ou d'acétone. La toxicité serait par la suite liée à une saturation des mécanismes de détoxification de l'organisme à cause de la trop forte proportion en principes actifs dans les produits consommés. Une autre hypothèse fut émise, celle de l'existence d'un polymorphisme génétique entre les différentes populations consommatrices (européens et habitants des îles du Pacifique). En effet, les kavalactones sont métabolisées par l'enzyme CYP2D6 des cytochromes P450 et celle-ci peut se retrouver déficiente chez les métaboliseurs lents, ce qui représente environ 10% de la population européenne.

III.1.2.6. Les interactions plantes-médicaments

Une notion importante à prendre en compte concernant la phytothérapie est le risque potentiel d'interactions médicamenteuses. Il peut effectivement exister une interférence entre les plantes et le métabolisme de certains médicaments entraînant des effets indésirables. Nous pouvons citer le millepertuis (*Hypericum perforatum*) comme étant un inducteur enzymatique puissant du cytochrome P450 3A4, ce qui a pour conséquence une diminution d'action de certaines molécules ou l'amplification de la formation de métabolites réactifs.

Le pamplemousse est quant à lui un puissant inhibiteur du CYP3A4, il ralentit donc la biotransformation des médicaments. D'autres plantes peuvent interférer avec les médicaments mais cela ne modifie pas la pharmacocinétique du produit. La réglisse diminue l'élimination de la prednisolone et favorise la rétention hydro-sodée d'où l'effet hypertenseur réactionnel. Le *Ginkgo biloba* inhibe les facteurs d'agrégation plaquettaire, il interagit donc avec les anti-thrombotiques et autres AVK en augmentant le risque hémorragique.

Pour limiter ces risques d'interactions le pharmacien dispensateur, doit rechercher la prise de tous produits à base de plantes, identifier les médicaments à risque (ceux à marge thérapeutique étroite principalement), évaluer le risque, déterminer si le patient peut poursuivre l'utilisation du produit à base de plante, sinon trouver d'autres alternatives compatibles avec son traitement médicamenteux.

La grande problématique liée à l'utilisation des plantes médicinales reste l'accès facilité au grand public (automédication, vente libre en magasins et sur internet) et la quasi absence de renseignements sur la composition exacte du produit. De nombreux progrès sont réalisés quant à l'identification des plantes responsables de lésions hépatiques mais l'action importante à réaliser par le pharmacien d'officine (et tout le personnel soignant) actuellement est d'informer les patients et de mettre en garde les usagers sur les risques et les effets indésirables en lien avec la phytothérapie.

III.1.2.7. Etude de cas : le thé vert

Les plantes ont souvent été considérées, à tort, comme inoffensives. Celles étant utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques, sont, depuis le retrait sur le marché de produit contenant de la germandrée petit chêne, soumises à une vigilance accrue en ce qui concerne les risques d'atteintes hépatiques. C'est le cas notamment des médicaments de phytothérapie contenant des extraits de feuille de thé vert.

III.1.2.7.1. La plante

Le thé vert est issu de *Camellia sinensis* (Figure 11) de la famille des *Theaceae* ainsi que des autres variétés cultivées appartenant à cette famille. Il se compose de la feuille jeune non fermentée.

Il fait partie d'une des boissons les plus consommées dans le monde grâce à ses vertus antioxydantes (liées à ses composés phénoliques) et à son rôle de prévention lors de la survenue d'affections cardiovasculaires et cancéreuses.

Cette plante est originaire des forêts asiatiques humides. Elle est essentiellement cultivée en Inde et en Chine.



Figure 11 : Planche botanique de *Camellia sinensis*, Herbarium Köhler's *Medizinal-Pflanzen* (134)

C'est un petit arbre de 5 à 10 m de haut possédant des feuilles persistantes, ovoïdes à lancéolées. Celles-ci sont molles et duveteuses lorsqu'elles sont jeunes puis elles deviennent coriaces et glabres en vieillissant. Elles sont de couleur vert grisâtre et généralement repliées sur elles-mêmes. Elles sont disposées de façon alterne sur la tige. Les bords supérieurs du limbe sont recouverts de dents et portent une pointe noirâtre recourbée en griffe. Au microscope, la poudre de feuille permet de mettre en évidence la présence de grandes sclérites ramifiées. L'inflorescence est généralement solitaire sinon les fleurs sont groupées par deux ou trois. Elles sont composées par six à sept sépales verts, quatre à neuf pétales blancs et concrescents à la base, les étamines sont polystémones « *qui se dit d'une fleur à étamines en nombre supérieur au double de celui des pétales* »(135) soudés à la base en cinq faisceaux. Le fruit est une capsule « *chez les angiospermes, fruit sec déhiscent, qui s'ouvre de lui-même à maturité, constitué d'une ou plusieurs carpelles* » (135) ovoïdes trifides « *fendu en trois* » (135) avec une graine par loge « *cavité du fruit délimitée par les cloisons des divers carpelles* » (135), ici, trois (136),(137).

Selon les exigences de la pharmacopée française, l'identification de poudre peut être réalisée par examen microscopique. Dans celle-ci, il peut être observé des organites spécifiques tels que des fragments de limbe à épiderme supérieur non stomatifère, un parenchyme chlorophyllien palissadique et un parenchyme lacuneux contenant de grosses sclérites de couleurs jaunes vif et ramifiés ainsi que des macles d'oxalate de calcium. Des stomates sur l'épiderme inférieur et des poils tecteurs unicellulaires flexueux à extrémités coniques et parfois épaisses peuvent aussi être mis en évidence. L'identification peut être complétée par la méthode de chromatographie sur couche mince qui permet de vérifier la présence en composant caractéristiques telles que la caféine. Le dosage en composants sera effectué par la méthode de chromatographie liquide haute performance (138).

III.1.2.7.2. Composition

La feuille non fermentée contient des protéines (environ 15 à 20%) et des acides aminés (3%, principalement de la théanine). Nous retrouvons également des glucides (5%), de l'acide ascorbique, des vitamines du groupe B, du fluor mais surtout des bases puriques, essentiellement de la caféine à raison de 2 à 4 % selon les variétés, ainsi que de la théobromine et de la théophylline. Il a été mis en évidence la présence d'hétérosides d'alcools terpéniques aliphatiques et aromatiques jouant un rôle dans l'aromatisation et l'infusion lors de leur hydrolyse. Elle contient aussi des composés phénoliques (environ 20% de la masse sèche) dont la teneur est variable selon la variété, l'âge et la saison de récolte. Ces polyphénols sont sous forme d'acides phénols, de tanins galliques et de gallate d'épigallocatechine. Enfin il a été observé la présence de flavonoïdes ainsi que des proanthocyanidols (136).

Suite à la récolte, le thé vert est stabilisé par la chaleur sèche ou la vapeur chaude pour inactiver les polyphénols oxydases. Les feuilles sont ensuite roulées, séchées et plus ou moins torréfiées (138).

III.1.2.7.3. Propriétés

La présence de caféine entraîne un effet stimulant sur le système nerveux central en favorisant l'éveil et en améliorant la concentration ainsi que les capacités physiques. Elle permet également une action sur la diurèse (139).

Les flavonols possèdent une action antimutagène *in vitro*. Suite à des expériences chez l'animal, il a été observé que l'utilisation d'infusion ou d'extrait de thé vert permet l'opposition à la cancérisation de divers organes.

Les flavanes contenus dans la feuille et les théaflavines sont des antioxydants qui piègent les radicaux libres. Suite à des observations *in vitro*, ils s'opposent à la peroxydation lipidique.

L'effet sur la perte de poids n'a pas été cliniquement démontré malgré divers essais concernant les populations asiatiques et caucasiennes en surpoids. De même, en ce qui concerne l'effet sur les maladies cardiovasculaires, diverses études ont mises en évidence une légère diminution du LDL-cholestérol suite à la prise d'extrait de thé vert, celles qui concernaient l'effet sur la pression artérielle sont plutôt contradictoires, certaines évoquent cependant un effet sur la diminution de la pression artérielle systolique. Les études concernant la diminution de la fréquence de certains cancers sont contradictoires et n'ont pas de preuves suffisantes (136).

III.1.2.7.4. Utilisation

La feuille de thé vert est utilisée traditionnellement sous forme de poudre en préparation par voie orale pour soulager les diarrhées légères, les asthénies fonctionnelles, en adjuvant dans les régimes amincissants et pour favoriser l'élimination hydrique.

Un usage local est possible, il est employé en tant qu'adjuvant dans les régimes amaigrissants et en traitement d'appoint aux propriétés adoucissantes et antiprurigineuses pour soulager des affections dermatologiques (telles que les crevasses, gerçures, et piqûre d'insectes).

Au niveau européen, la monographie éditée par le HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) qui est un comité de l'EMA précise que la feuille de thé non fermentée est utilisée pour soulager l'asthénie. A raison de 1,8 à 2,2 g en infusion 3 à 5 fois par jour pour un adulte et une posologie pour la poudre de 390 mg jusqu'à 5 fois par jour.

L'utilisation du thé vert est cependant contre indiquée en cas d'ulcère gastroduodéal, d'hypertension, d'arythmie et d'hyperthyroïdisme. Son utilisation est déconseillée chez l'enfant de moins de 18 ans ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante (réf. EMA/HMPC/283630/2012, 12 novembre 2013) (136).

Il est également important de prendre en compte les risques d'interaction médicamenteuse. En effet, la consommation de thé vert associée à la prise d'anticoagulants (tel que la warfarine) et à certains traitements de chimiothérapie aurait des conséquences et amoindrirait l'efficacité de ces thérapies (140).

III.1.2.7.5. Forme et présentation

Le thé vert est principalement utilisé sous forme d'infusion. Il peut être acheté en vrac (sachet de plusieurs grammes de fragments de feuilles séchées) ou sous forme de sachet dose unitaire. Ces préparations sont commercialisées en pharmacie ou dans la grande distribution par de nombreux fabricants et noms de marque.

En pharmacie, il peut être retrouvé dans des spécialités sous forme de mélange telle que le médicament Santane n°1® minceur du laboratoire Iphym® qui est un mélange de plantes pour tisane sous forme de sachet dose et contenant 225 mg de thé vert par sachet et dont la posologie recommandée est de un à quatre sachets par jour (141).

Pour faciliter son utilisation, il peut être utilisé en complément alimentaire sous forme de poudre ajoutée dans des gélules, c'est le cas par exemple des gammes Naturactive® du laboratoire Pierre Fabre® ou Arkogélules® du laboratoire Arkopharma® qui présentent l'extrait comme ayant des vertus « brûleur de graisse ». Cependant les laboratoires présentent des doses usuelles différentes allant de 400 mg d'extrait par jour à 1560 mg (142), (143).

Le laboratoire Arkopharma® commercialise également le thé vert dans sa forme d'extrait aqueux associé à plusieurs plantes dans des ampoules aux vertus amincissantes (144).

III.1.2.7.6. Atteintes hépatiques

III.1.2.7.6.1. Cas de la spécialité EXOLISE®

A cause de la survenue d'une douzaine de cas recensés en France et en Espagne chez des patients ayant pris un extrait hydro-alcoolique fort de thé vert pour ses propriétés amaigrissantes, à la suite de ces atteintes, le produit fut retiré du marché en 2003. En effet, EXOLISE® était un médicament de phytothérapie utilisé en complément des régimes amaigrissants. Pour rappel, les médicaments de phytothérapie ou à base de plantes sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales ou des préparations à base de drogues végétales. Ils doivent avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (145). Ce médicament était commercialisé sous forme de gélules de 375 mg à raison de quatre prises par jour (146). Ce produit des laboratoires Arkopharma® avait obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 1999. Cependant, suite à sa commercialisation, treize cas d'atteinte hépatique, dont quatre graves, ont été recensés. Les lésions hépatiques sont apparues environ cinquante jours après le début du traitement et ont été réversibles à l'arrêt de celui-ci, sauf pour les cas les plus graves.

Elles se manifestaient par des douleurs épigastriques, un ictère, une asthénie et des nausées accompagnées ou non de céphalées. Suite à l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a décidé de suspendre l'AMM ainsi qu'un retrait de tous les lots disponibles sur le marché le 4 avril 2003. Les mêmes mesures ont été appliquées en Espagne le 7 avril 2003. La commercialisation fut également suspendue, par choix du laboratoire dans tous les autres pays où le médicament était commercialisé. L'AFSSAPS avait cependant rappelé que les atteintes hépatiques faisaient suite à un mode de préparation particulier et concernaient seulement les spécialités à base d'extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert et non pas l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation (147).

III.1.2.7.6.2. Cas de complément alimentaire

Une évaluation a également été réalisée par la suite, en février 2004, sur un complément alimentaire contenant un extrait de thé vert riche en galate d'épigallocatechol. Pour rappel, les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal en constituant une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique (148). Ce complément se présentait sous la forme d'une poudre soluble dans l'eau constituée de café soluble en poudre (50%), de fructose (49,5), d'un extrait de thé vert riche en gallate d'épigallocatechol (0,05%), et du chlorure de chrome (0,001%). Il était utilisé sous forme de sachet de 4 g ou en pot de 300 g à raison de 4 g par prise deux à trois fois par jour.

Un cas d'atteinte hépatique suite à l'utilisation du produit a été recensé. Celui-ci était sous forme de cholestase ictérique réversible à l'arrêt. La patiente avait consommé le complément alimentaire à raison de 8 à 12 g/J. Un épisode similaire s'était déroulé chez la patiente quelques années auparavant à la suite de l'utilisation d'un extrait hydro alcoolique faible de feuille de thé vert. Selon la pharmacovigilance, l'imputabilité des produits est possible mais incertaine car la nature et la qualité de l'extrait, ainsi que la teneur en polyphénols étaient imprécises ; de même que le procédé de mise en œuvre et la recherche de contaminants n'étaient pas spécifiés. Lors de différentes études, il est important de retenir que dans une tasse de thé vert contenant 3 g de feuilles, la teneur en catéchols est d'environ 14 mg. Dans un sachet de 4 g de complément alimentaire, la teneur y est de 13,2 mg alors que dans une gélule de complément alimentaire, la teneur en catéchols est de 375 mg.

D'autres cas ont été rapportés suite à l'utilisation de deux produits contenant des extraits de thé vert. La patiente a connu deux épisodes de cholestase ictérique, un en 1997 après avoir consommé un produit du nom de MINCIFIT® des laboratoires Arkopharma® et une récurrence en 2002 après avoir utilisé DYNASVELTE® du laboratoire Cypea®. Ces deux produits contenaient du gallate d'épigallocatechol et étaient utilisés en tant qu'adjuvant aux régimes amincissants. MINCIFIT® contenait un extrait hydro-alcoolique de thé vert (un sachet de 15ml contenant 11,5 g d'extrait) alors que DYNASVELTE® était composé d'une association de molécules actives dont 187,5 mg de gallate d'épigallocatechol pour 100 g. Le premier produit fut retiré du marché le 26/09/2008 (149).

En conclusion, nous pouvons émettre l'hypothèse que les atteintes hépatiques sont fortement corrélées à la concentration en catéchols dans la préparation. En effet, le médicament de phytothérapie était composé d'un extrait hydro-alcoolique fort de thé vert alors que le complément alimentaire contenait un extrait aqueux. Il se peut que certains composés, tels que les catéchols, soient plus solubles dans l'alcool et se retrouvent à une concentration supérieure dans les préparations contenant ce solvant (150).

III.1.2.7.7. La molécule en cause ?

Après ces études, il a été mis en évidence le tropisme du gallate d'épigallocatechol pour le foie. L'hépatotoxicité de l'épigallocatechol n'est actuellement pas déterminée. Pour l'instant, il n'existe aucun argument permettant de prouver son mode de toxicité, qu'il soit direct ou immuno-allergique. En effet, le mécanisme immuno-allergique pourrait être exclu à la vue des différents délais d'apparition des lésions lors de la réintroduction d'un produit, de même que le mécanisme direct car la toxicité n'apparaît pas comme dose-dépendante (151), (149). Une mise en garde sur l'utilisation des produits à base d'extrait hydro-alcoolique de thé vert est évoquée après plusieurs cas d'atteintes hépatiques suite à l'utilisation de produit sous cette forme. Nous pouvons seulement affirmer que l'éthanol permet d'extraire plus de gallate d'épigallocatechol que l'eau bouillante (149). En 2008, l'US Pharmacopeia Dietary Supplement Informations Expert Committee a publié une synthèse de l'ensemble des effets indésirables signalés dans la bibliographie depuis les années 1960 par les systèmes de vigilances nord-américains, européens et australiens : trente-quatre cas d'hépatites ont été recensés, vingt-sept dont l'imputabilité était considérée comme possible, sept d'imputabilité probable. L'atteinte hépatique serait causée par la présence de gallate d'épigallocatechol (composé phénolique majoritaire de la feuille de thé).

Le 17 décembre 2012, l'ANSES, a souhaité que des mesures de prévention soient prises et que soit respectée la Dose Journalière Admissible en gallate d'épigallocatechol fixée à 0,5mg/kg /J (quantité pouvant être contenue dans un seul sachet de thé) (136).

Une étude plus récente, nommée Minnesota Green tea, a été réalisée pour évaluer les effets secondaires liés au thé vert et pour vérifier si ceux-ci variaient en fonction d'un éventuel polymorphisme génétique. Elle a été effectuée sur un échantillon de mille-soixante-quinze femmes en post ménopauses. Elles ont été séparées en deux groupes et l'évaluation a duré 12 mois. Cinq-cent-trente-huit d'entre elles ont pris un complément à base de thé vert. Celui-ci contenant 1315 +/- 116 mg de catéchines (dont 843 +/- 44 mg de gallate d'épigallocatechol). L'autre groupe était composé de cinq-cent-trente-sept femmes qui ont pris un placebo. En parallèle, un classement a été effectué selon le polymorphisme de l'enzyme catéchol-o-méthyltransférase (dont une altération modifie l'exposition de l'organisme aux composants du thé vert). En effet, le gène de la COMT est polymorphique. Dans une étude effectuée sur six-cent-soixante sujets de sexe masculin et consommant quotidiennement du thé vert, il a été observé une teneur en métabolites urinaires plus faible, ce qui signifie que chez les sujets possédant un génotype de faible activité, il y a une rétention de ces métabolites (152).

Lors des résultats, il a été observé une augmentation de l'ALAT chez les femmes ayant reçu le complément à base de thé vert. En effet, cette modification est survenue à 6,7% contre 0,7% chez les femmes ayant pris le placebo. Cette augmentation était de forme légère (élévation de deux à cinq fois les valeurs normales) et réversible à l'arrêt de la prise.

Nous pouvons, grâce à cette étude, confirmer le lien entre la consommation de thé vert et le risque d'atteinte hépatique.

Il faut savoir que dans les thés verts disponibles dans le commerce, la teneur en catéchine varie entre 52 et 216 mg (soit 21 à 99 mg de gallate d'épigallocatechol) pour 100 ml d'infusion. Pour atteindre les doses de l'étude précédente, il faudrait consommer 840 ml de thé concentré ou 4 L de thé où la teneur en catéchine est faible.

Il est alors important de déterminer la balance bénéfique/risque lorsqu'un patient souhaite consommer des compléments à base de thé vert et pourquoi pas, d'instaurer un bilan de la fonction hépatique chez les populations à risques avant le début de la prise de forme concentrée (153).

III.1.2.7.8. Ce qu'il faut retenir

La toxicité du thé vert est sûrement liée à sa concentration en gallate d'épigallocatechol. Cependant, son mécanisme de toxicité chez l'homme n'est pas connu. Parallèlement, des études ont été réalisées chez les rats et mettent en évidence une toxicité mitochondriale et la génération d'espèce réactive de l'oxygène (154).

Les signes de l'atteinte évoquent une hépatite aiguë mais ne sont pas caractéristiques d'un type de lésion précis. On relève généralement des douleurs et une élévation transitoire des transaminases. Ces modifications apparaissent dans les 3 mois suivant la consommation du produit et les symptômes surviennent environ 10 jours après le début de la prise. Nous pouvons émettre l'hypothèse d'une toxicité idiosyncrasique à la vue de la variabilité des patients recensés et du manque de spécificité des atteintes. C'est une hypothèse qui reste à prouver à l'avenir (155).

En ce qui concerne le thé noir, il faut savoir que la fermentation ne permet pas de conserver les catéchols polyphénoliques aux vertus antioxydantes et potentiellement responsables des lésions hépatiques (154).

Une évaluation réalisée entre 2009 et 2011, par le comité d'expert spécialisé en nutrition humaine de l'ANSES, a rapporté quelques cas de probables atteintes hépatiques à la suite de la consommation de compléments alimentaires à base de thé vert (17 cas) et un cas à la suite d'une importante consommation d'infusion à base de thé vert. En effet, la patiente a déclaré prendre six bols d'infusion par jour durant une période de 3 mois dans le cadre d'un régime amincissant. Ce qui a eu pour effet une augmentation des transaminases et des douleurs abdominales qui se sont normalisées suite à l'arrêt du produit (156).

Ainsi, nous pouvons retenir qu'une consommation occasionnelle et raisonnable de thé vert en infusion ne présente vraisemblablement aucun risque de lésions hépatiques (153). Les atteintes recensées sont probablement de type idiosyncrasique et ne concernent qu'une catégorie de la population plus sensible. La toxicité hépatique a été reconnue à la suite de la consommation de produits contenant des extraits hydro-alcooliques forts, ils ont donc été par la suite retirés du marché en raison du potentiel hépatotoxique grave. La molécule responsable des lésions n'a pas été mise en évidence mais une hypothèse est émise concernant le gallate d'épigallocatechol, composé phénolique pouvant être responsable de toxicité mitochondriale et pouvant générer des espèces réactives de l'oxygène. Aucune action concrète, mis à part le retrait du marché des spécialités à base d'extraits hydro-alcooliques, n'a été instaurée. Des études sont en cours pour déterminer les causes et les mécanismes d'atteintes hépatiques recensés suite à l'utilisation de produits à base de thé vert mais aucune mesure de prévention des risques hépatiques n'a été présentée. Ce sont aux professionnels de santé de se renseigner sur les produits et d'en informer les patients afin de sécuriser l'utilisation et le bon usage des médicaments.

III.1.3. Hépatotoxicité de l'aromathérapie (157), (158), (159)

Le soin par les huiles essentielles est depuis une vingtaine d'années une alternative ou un complément aux thérapies classiques de plus en plus utilisée et conseillée. L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur de plantes ou d'arbres aromatiques afin d'en extraire l'essence. Tout comme la phytothérapie, l'aromathérapie est considérée parfois à tort comme inoffensive et sans danger. Un mésusage, qu'il provienne d'une erreur de dose ou d'une utilisation chez une personne à risque peut être responsable d'effet indésirable, notamment hépatique. En effet, certaines huiles essentielles ont été responsables d'atteintes hépatiques. Le risque provient essentiellement de leur composition en composés aromatiques. Les phénols sont de puissants antibactériens mais ce sont également des composés très toxiques sur le derme, le foie, les reins et le système nerveux. La nocivité des phénols intervient essentiellement lors d'une utilisation de forte dose sur une longue période. Afin de prévenir le risque de lésion hépatique, il est donc nécessaire de compter précisément le nombre de gouttes d'huile essentielle utilisées. Des études recommandent une limite de 6 gouttes d'huile essentielle contenant des phénols par jour mais certains spécialistes contestent cette précaution du fait de la limitation de l'efficacité du traitement dans diverses indications. Les dérivés phénoliques (carvacrol, thymol et eugénol) sont principalement retrouvés dans les huiles essentiellement d'origan vulgaire, de sarriette des montagnes, de thym à thymol, de clou de girofle et de cannelle. Il est conseillé de diluer les huiles essentielles contenant des composés phénoliques, de limiter le traitement à six jours ou si besoin, dans le cas d'un traitement long, associer une huile essentielle hépato-protectrice. Celle-ci doit occuper 30 à 40% du mélange, nous pouvons utiliser du romarin à verbénone, du citron ou de la menthe poivrée par exemple. Notre rôle en tant que pharmacien d'officine sera de conseiller les utilisateurs, d'éviter l'emploi de ces composés chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans et chez les personnes souffrant de troubles hépatiques (insuffisance d'organe, cirrhose, hépatite). Nous pouvons orienter le patient vers une alternative à ces dérivés, ce sont principalement les huiles essentielles contenant des alcools mono terpéniques et possédant également des propriétés anti-infectieuses (thym à linalol, palmarosa, tea-tree...). Cependant il faudra être prudent avec le menthol qui a été responsable de lésions hépatiques. En effet, celui-ci a provoqué des ictères dus à l'accumulation de la molécule chez des enfants déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase, enzyme censée métaboliser le composé. Ainsi, les huiles essentielles riches en menthol (menthe poivrée, menthe des champs...) sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 7 ans et il sera nécessaire d'être vigilant avec les populations déficitaire en G6PD.

D'autres molécules aromatiques entraînent une toxicité hépatique. C'est le cas par exemple de la pulégone qui est une cétone extraite de l'huile essentielle de menthe pouliot. Ce composé perturbe le métabolisme des autres composés pris en charge par le foie et provoque notamment une déplétion en glutathion. Il en est de même avec les cinnamaldéhyde (cannelle), l'anéthol (huiles essentielles anisées) et la coumarine. Lorsque ces composés se retrouvent en grande quantité dans l'organisme, ils entraînent une baisse des stocks en glutathion ce qui interfère avec la prise en charge des molécules hépatotoxiques notamment le paracétamol.

De même qu'avec les extraits de plantes, les huiles essentielles peuvent interagir avec les thérapies conventionnelles. Au niveau hépatique, il peut se produire des inductions ou des inhibitions des cytochromes, qui posent surtout problème lors de l'association à des médicaments qui possèdent une marge thérapeutique étroite.

L'eugénol, phénol contenu dans l'huile essentielle de clou de girofle a des capacités d'induction du CYP 1A1 et 1A2. Il en est de même avec l'huile essentielle de romarin officinale, qui a également la faculté d'induire les cytochromes 2B1 et 2B2. Ces isoenzymes sont aussi fortement induites par des huiles essentielles riches en 1,8-cinéol (eucalyptol) retrouvé dans le romarin, l'armoise, l'absinthe, le laurier, la sauge et le basilic. L'huile essentielle de menthe poivrée, à forte dose, est inhibitrice du CYP450 3A4 et interagit donc avec de nombreux médicaments (160).

L'hépatotoxicité de l'aromathérapie est peu étudiée et décrite dans la littérature. Les informations reposent principalement sur l'observation des effets nocifs à la suite de l'utilisation du produit. Les atteintes hépatiques apparaissent généralement après l'utilisation de fortes doses sur de longues périodes, lors de surdosage ou lors de l'utilisation de composés à risques chez des populations sensibles. Les mécanismes de toxicité n'étant peu ou pas connus, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de produit d'aromathérapie, d'être bien renseigné sur les indications et les doses. Idéalement il est conseillé d'utiliser des gammes proposant des huiles essentielles de qualité (connaissance du mode de culture, origine exacte, année d'extraction, proportion en composés, faible proportion en pesticides, possiblement issu de l'agriculture biologique).

En conclusion, lors de toute dispensation de produits d'aromathérapie, il faudra faire preuve de vigilance, s'assurer que le produit n'est pas contre-indiqué chez l'utilisateur et rappeler les modalités de prises (voie d'administration et dosage). En ce qui concerne les lésions hépatiques, les huiles essentielles suivantes sont à éviter chez les patients à risques : Ajowan (*Tachyspermum ammi*), Cannelle (*Cinnamomum verum*), Clou de girofle (*Caryophyllus aomaticus*), Coriandre (*Coriandrum sativum*), Khella (*Ammi visnaga*), Lavande papillon (*Lavandula stoechas*), Muscade (*Myristica fragans*), Origan compact (*Origanum compactum*), Origan d'Espagne (*Corydothymus héracleoticum*), Romarin à camphe (*Rosmarinus officinalis*), Sariette des montagnes (*Satureja montana*), Sauge à feuilles de lavande (*Salvia lavandulifolia*), Thym à feuilles de sariette (*Thymus satureiodes*), Thym à thymol (*Thymus vulgaris* chémotype thymol ou carvacrol).

III.2. Identification des patients à risques et adaptation des thérapies

Le pharmacien est un professionnel de santé ayant des connaissances scientifiques avérées. Ce savoir apporté tout au long de sa formation et au cours de son exercice lui permet de se placer en avant en tant qu'acteur de santé publique, notamment au niveau de la prévention des risques. Celle-ci peut concerner non seulement les médicaments conventionnels mais aussi les produits de phytothérapie, aromathérapie ou les compléments alimentaires qu'il dispense avec ou sans prescription. L'objectif est principalement d'éviter ou d'adapter l'utilisation des produits de santé potentiellement dangereux pour l'organisme et notamment ici pour le foie chez les sujets sensibles.

Dans ces cas-là, le pharmacien doit mettre en œuvre toutes les ressources possibles pour répondre au mieux à la sollicitation de son patient.

Comme nous avons pu l'évoquer précédemment au cours de ce rapport, de nombreux facteurs peuvent augmenter la probabilité qu'un médicament entraîne un effet indésirable hépatique chez un malade donné, mais il s'agit principalement de l'âge. En effet, les personnes de plus de 65 ans et les très jeunes enfants possèdent des modifications physiologiques impactant les procédés de métabolisme et d'élimination des médicaments.

Les autres patients à risques sont ceux souffrant d'anomalies génétiques et congénitales du système hépatobiliaire, les personnes ayant eu des antécédents d'hépatites médicamenteuses, les femmes, les sujets polymédiqués, la présence de pathologies générant un déficit immunitaire et une dénutrition. Les pharmaciens peuvent agir en déconseillant l'utilisation de médicaments disponibles sans prescriptions, des produits de phytothérapie, d'aromathérapie connus pour être hépatotoxiques et susceptibles de provoquer des lésions chez ces patients à risque. En ce qui concerne les médicaments sur prescription, le pharmacien doit être vigilant quant à la présence d'inducteurs enzymatiques associés car ceux-ci favorisent la toxicité des médicaments ayant un métabolite réactif toxique sur le foie en augmentant leur biotransformation (Tableau 4).

A l'avenir, il pourrait être instauré des séances d'éducation thérapeutique pour les patients à risque au cours desquelles la nécessité de la prescription du traitement potentiellement hépatotoxique serait réévaluée et la fréquence des suivis biologiques serait augmentée et effectuée plus régulièrement (20).

CYTOCHROMES	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	- Clozapine - Théophylline	- Enoxacine - Fluvoxamine	- Alcool (en prise chronique)
2C8	- Répaglinide	- Gemfibrizil	- Tabac
2D6	- Flécaïnide, propafénone - Métoprolol	- Fluoxétine, paroxétine - Quinidine	- Millepertuis - Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)
3A4	- Ergotamine - Dihydroergotamine - Amiodarone, disopyramide - Mildazolam, triazolam, zolpidem - Ifosfamide - Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - Alfentanil, fentanyl, méthadone - Pimozide - Sildénafil, tadalafil, verdénafile - Simvastatine, atorvastatine - Inhibiteurs de la tyrosine kinase - Alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs	- Jus de pamplemousse - Amiodarone - Diltiazem, verapamil - Kétoconazole, itraconazole - Voriconazole, posaconazole - Fluconazole, miconazole - Ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir... - Erythromycine, clarithromycine, josamycine - Telithromycine - Réglisse (3A4 et 2D6) - Sauge (2D6) - Aloé vera (3A4 et 2D6) - Curcuma (3A4)	- Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine) - Soja (3A4) - Ginseng (3A4)

Tableau 4 : Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, site d'action et molécules concernées

Bien que nous ne puissions pas prendre de décision sur la modification d'un traitement sans l'avis du prescripteur, nous devons être vigilants car l'insuffisance hépatique est à l'origine de nombreuses conséquences sur le métabolisme des médicaments :

- Diminution des capacités de transformation métabolique (par diminution des insoenzymes).
- Diminution de la liaison aux protéines plasmatiques (ce qui a pour conséquence d'augmenter la fraction libre des molécules et leur volume de distribution).
- Augmentation du volume de distribution (dû à de l'ascite, des œdèmes et majeure l'hypo albuminémie).
- Troubles vasculaires (entraînant une diminution du débit sanguin portal).

Chez les patients à risque, il est nécessaire d'adapter la posologie des médicaments à métabolisme hépatique, d'effectuer des dosages sanguins réguliers et de surveiller tout signe d'effets indésirables.

Il faut avoir à l'esprit qu'en cas d'insuffisance hépatique, l'effet de premier passage hépatique est réduit et qu'il existe un risque de concentration sanguine toxique si le médicament est administré aux doses thérapeutiques habituelles.

Chez le patient cirrhotique, les médicaments dont l'hépatotoxicité est avérée sont contre-indiqués. Il n'existe pas de protocole pour adapter les médicaments en cas d'insuffisance hépatique. Néanmoins, il est possible d'ajuster les posologies (diminution de dose, espacement des prises) lorsque les transaminases sont élevées ou lors de signes d'atteinte grave (encéphalopathie, cirrhose, altération des facteurs de la coagulation...).

D'une manière générale, il est préférable d'utiliser chez l'insuffisant hépatique des médicaments à administration unique, ayant une élimination rénale prédominante sous forme inchangée, une faible proportion de fixation aux protéines plasmatiques, un faible métabolisme hépatique (<30%) et à marge thérapeutique élevée (161), (162).

Pour prévenir les risques ou agir en conséquence (orienter le patient dans le système de soin), le pharmacien d'officine possède à sa disposition de nombreuses sources d'information permettant d'identifier les produits hépatotoxiques.

III.3. Informations à l'officine

Grâce à sa formation initiale et continue (diplômes universitaires, formations spécialisées, conférences...), le pharmacien d'officine a des connaissances scientifiques avérées sur le mécanisme d'action et le devenir des molécules dans l'organisme. Cependant, il reste toutefois difficile d'identifier toutes les molécules pouvant affecter le fonctionnement du foie.

Lors d'un doute, le pharmacien peut consulter en ligne la base de données publiques des médicaments ce qui facilite une meilleure connaissance du traitement et le bon usage des produits de santé (163). Elle permet de déterminer le métabolisme principal de la molécule et ses possibilités d'interactions avec d'autres molécules ou les systèmes enzymatiques de l'organisme.

Le pharmacien, et tout autre professionnel de santé exerçant en France, possèdent un accès gratuit au site GPR qui regroupe un ensemble d'outils digitaux permettant le bon usage du médicament et la diminution de la iatrogénie médicamenteuse. Le module « Diane » retrouvé au sein du site permet d'analyser une ordonnance et de mettre en évidence les systèmes à risque d'interactions médicamenteuses (molécules en cause, effets entraînés, facteurs de risques et conduite à tenir) (164).

Un autre site utile lors de doute quant à la toxicité hépatique, est le réseau « hepatoweb » qui regroupe plusieurs bases de données dont le site livertox®. Il permet de rechercher les produits par nom de molécules ou le nom commun lorsqu'il s'agit de plantes médicinales. En effet le site traite non seulement les données concernant les médicaments prescrits et hors ordonnance mais également les plantes médicinales et les compléments alimentaires. Celui-ci renseigne sur les diagnostics effectués, les causes de l'atteinte, la fréquence, les populations concernées, met en évidence une ou plusieurs étude(s) de cas et donne les moyens de prise en charge (165).

En plus des ressources bibliographiques en ligne, le pharmacien et son équipe ont accès aux actualités pharmaceutiques concernant les ruptures d'approvisionnement, les retraits d'AMM, les rappels de lots, les modifications de prescription, les nouvelles recommandations et autre, en se rendant sur le site internet de l'ANSM dans la rubrique « actualités/s'informer ». Dans cette rubrique, nous y retrouvons l'onglet « points d'information » qui rassemble toutes les données concernant les produits en cours d'évaluation nationale ou européenne, des « informations de sécurité » qui comprennent les lettres émises aux professionnels de santé, les communiqués de rupture de stock, de retrait de lots et produits et d'autres mesures de sécurité. Il est également possible d'accéder aux « travaux effectués par l'EMA » (166).

Les professionnels de santé ont également accès aux bulletins d'informations émis régulièrement par les centres de pharmacovigilance dont ils dépendent. Ils peuvent ainsi se former et être averti sur les modifications concernant les produits de santé (84).

Depuis 2010 et par le biais du dossier pharmaceutique (DP) l'ensemble des pharmacies raccordées au DP sont informées très rapidement des alertes sanitaires en cours. Le dossier pharmaceutique permet la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement du médicament et est géré par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. A travers les logiciels de gestion des officines, les messages d'alertes sanitaires et de rappels/retraits de lots ou de produits sont diffusés en temps réel sur tous les postes informatiques de l'officine. Le personnel a pour obligation de valider la prise en compte du message pour pouvoir continuer l'activité sur le poste informatique. Dans le cadre de l'assurance qualité de l'officine et de l'obligation de traçabilité, le message doit être imprimé et ratifié par tous les membres de l'officine après avoir suivi les indications précisées dans l'alerte. Il sera ensuite archivé dans un classeur prévu à cet effet (167).

Les pharmaciens ne peuvent pas modifier une prescription sans l'avis du rédacteur de l'ordonnance mais ces outils (tout comme les alertes affichées sur les logiciels métiers) permettent d'identifier les risques et d'agir en conséquence (contacter le prescripteur, proposer une alternative) afin de sécuriser l'utilisation des produits de santé.

III.3.1. Déclaration de pharmacovigilance et/ou demande d'informations aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Néanmoins, le rôle du pharmacien d'officine reste limité en ce qui concerne la toxicité hépatique. En effet, celui-ci ne peut réaliser que des mesures préventives lors de la dispensation des produits ou minimiser les risques en faisant évoluer les connaissances vis-à-vis des produits en déclarant tout effet indésirable hépatique (et autres). Pour rappel, les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement, tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un médicament dont ils ont connaissance (selon la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

III.3.1.1. La place du Pharmacien d'officine dans le système de pharmacovigilance

Le pharmacien possède un rôle important de vigilance active tout au long de la chaîne du médicament, c'est un intermédiaire entre les patients et les autorités de santé. Le signalement de tout effet indésirable permet une meilleure gestion du risque médicamenteux et conduit généralement à la modification du RCP, à des restrictions d'indication ou au retrait du marché des produits incriminés.

Ces notifications permettent, notamment grâce au système d'harmonisation, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à l'échelle européenne. Pour faire avancer les connaissances vis à vis des molécules sur le marché, le pharmacien peut encourager son équipe (rédaction de fiches de procédures) et sa patientèle (mise à disposition de feuillets d'information) à déclarer tout effet indésirable médicamenteux lorsque cela s'avère nécessaire. L'objectif est d'améliorer l'information sur le système de pharmacovigilance via divers moyens de communications pour que les pharmaciens d'officine puissent tenir leurs obligations en matière de vigilance. Afin d'optimiser le système de santé et la prise en charge des patients. Les notifications d'effets indésirables, même connus, permettent de faire évoluer les AMM (indications, modalités de prise, populations cibles...). Il faut tout de même savoir qu'un manquement à l'obligation de déclaration immédiate d'un effet indésirable grave est susceptible d'être puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe. Les pharmaciens peuvent également s'adresser aux centres régionaux de pharmacovigilance pour toute demande, en cas de doute lors de la dispensation d'une ordonnance ou pour tout signalement relatif à la sécurité d'emploi des médicaments (168), (169).

III.3.1.2. Notification des cas

Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé et les patients peuvent effectuer la déclaration sur le portail de signalement mis en place par les autorités compétentes sur www.signalement-sante.gouv.fr. L'onglet est également accessible via le site internet de l'ANSM. Il existe cependant d'autres supports pour communiquer l'évènement indésirable directement au CRPV dont dépend le professionnel de santé déclarant : par courrier, via les comptes rendus d'hospitalisation, par fax ou appel téléphonique. Après la déclaration effectuée, les patients conservent un droit d'accès et de rectification des données, ce qui permet de corriger les erreurs de déclaration.

Le pharmacien doit se connecter sur le portail en tant que professionnel de santé, il devra suivre les indications, sélectionner la vigilance concernée et remplir le formulaire mis à disposition qui sera transmis directement au CRPV dont il dépend. Les données sont bien évidemment confidentielles et sont tracées. Pour être valide, toute déclaration d'évènement indésirable doit comporter au minimum : un déclarant identifiable (notificateur), un patient identifiable (qui peut être également la source), un ou des médicaments concernés (nom et numéro de lot), la nature du ou des effets indésirables. Afin de mieux documenter l'effet et de permettre un suivi de l'évolution il est nécessaire de renseigner des informations plus précises et plus complètes : le déclarant (nom, qualification, adresse), le patient (identifié par les trois premières lettres de son nom puis de son prénom, son sexe, sa date de naissance, son âge au moment de la survenue de l'effet, si possible sa taille et son poids), donner les critères de gravité de l'effet indésirable, sa date de survenue, l'évolution de celui-ci, la chronologie, les actions effectuées et les résultats obtenus. Cependant, le déclarant peut être recontacté dans le but d'obtenir des informations complémentaires et être renseigné sur l'évolution des recherches (169).

Les soignants ont un rôle de surveillance des signes d'atteintes hépatiques, qu'ils soient cliniquement évidents ou évoqués par le patient mais aussi lors de l'interprétation des analyses biologiques à la suite d'un bilan hépatique. Le pharmacien d'officine peut notamment, et lorsque cela est nécessaire, accompagner le patient dans une démarche de pharmacovigilance en déclarant tout effet indésirable médicamenteux. Mais avant cela, son rôle sera essentiellement lié au conseil lors de la dispensation d'un produit à risque, qu'il soit listé ou non.

Conclusion

A travers ce document, nous avons pu constater la complexité et la diversité des atteintes hépatiques liées aux médicaments et autres produits de santé.

Dans la plupart des cas, ces effets indésirables sont difficilement prévisibles et les lésions hépatiques peuvent évoluer un certain temps de manière insidieuse. Cependant, au cours des dernières années, avec l'amélioration des essais cliniques lors du développement du médicament et suite à l'augmentation des déclarations et traitements des événements indésirables médicamenteux, les molécules à risques d'hépatotoxicité ont pu être identifiées, de même que les facteurs de risques et les patients sensibles. Ces connaissances, associées aux études instaurées sur certaines molécules qui ont été responsables de troubles hépatiques et qui ont vu leur autorisation de mise sur le marché ou modalités de prise être révisées, ont permis d'accroître la vigilance et la prévention des risques.

C'est dans ce contexte qu'entre en compte le statut du pharmacien d'officine. Il possède un rôle important de par sa position de professionnel de santé de premier recours et par ses connaissances qui font foi tout au long de la vie du médicament. Il est le dernier maillon entre le patient et l'utilisation des produits de santé. Grâce à ses conseils, il permet la sécurisation de l'utilisation des produits. Dorénavant, il peut accompagner facilement le patient dans la démarche de déclaration d'événements indésirables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance afin de faire avancer les connaissances au sujet des médicaments à risque.

Le développement de la pharmacovigilance et la place du pharmacien au cœur du suivi du patient permettent une meilleure prévention et évitent les risques de complications liées aux atteintes hépatiques médicamenteuses. En effet, celles-ci peuvent avoir de graves conséquences (cirrhose, insuffisance hépatique chronique et transplantation hépatique) et entraînent une prise en charge importante (pluridisciplinaire) et coûteuse alors que les objectifs actuels sont d'améliorer la prise en charge des patients tout en diminuant les dépenses de santé.

Afin de minimiser encore davantage les risques, il pourrait être intéressant à l'avenir de développer un protocole d'adaptation posologique des médicaments hépatotoxiques chez les patients sensibles, semblable à ceux développés lors de l'utilisation de médicaments néphrotoxiques.

Références bibliographiques

1. Fromenty B. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse [Internet]. Traité EMC Hépatologie. 2010 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/248406/mecanismes-de-l-hepatotoxicite-medicamenteuse>
2. Coumoul X. Toxicologie. Malakoff: Dunod; 2017. x+259.
3. Gorla O, Marre C. Foie et médicaments [Internet]. AHFMC. 2015 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.ahfmc.fr/wp-content/uploads/2015/10/Foie-et-m%C3%A9dicaments-QDN2015.pdf>
4. INRS. Agents chimiques CMR, ce qu'il faut retenir [Internet]. Santé et sécurité au travail. 2017 [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>
5. Baud F, Garnier R. Toxicologie clinique. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2017. lxxvi+1654.
6. Brazier J-L. Guide de pharmacologie. Saint-Laurent (Québec): ERPI; 2010. xii+196.
7. Magy N, Lejealle C. Cours de sémiologie - appareil digestif [Internet]. Université médicale virtuelle francophone. 2013 [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio2/site/html/9.html>
8. Benhamou J-P, Erlinger S. Maladies du foie et des voies biliaires. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008. xi+220; vii.
9. Bricks T. Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects [Thèse de doctorat]. [Compiègne]: Université Technologique de Compiègne; 2014.
10. Faculté de médecine et de maïeutique Lyon Sud. Les voies biliaires [Internet]. 2016 [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397713841
11. Société Canadienne du cancer. Les canaux biliaires [Internet]. www.cancer.ca. 2019 [cité 1 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/bile-duct/bile-duct-cancer/the-bile-ducts/?region=ab>
12. Raisonier A. Digestion : Détoxification [Internet]. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Médecine Sorbonne Université. 2004 [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/DGbioch/POLY.Chp.8.19.html>
13. Collège National de Pharmacologie Médicale. Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament-Etapes du devenir du médicament. [Internet]. Pharmacomédicale.org. 2018 [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
14. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2017 [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#)

15. Vaubourdolle M, Porquet D. Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013. xi+1037.
16. Hampikian S. Traité de pharmaco-toxicologie: comment les médicaments agissent sur notre corps, pour le meilleur et pour le pire... Escalquens: Dangles; 2016. 415 p.
17. Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance: détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments. Paris: Pradel; 1996. xi+315.
18. Arlet P, Devulder B. Pathologies iatrogènes. Paris: Masson; 1999. xv+122.
19. Viala A, Botta A. Toxicologie. Paris: éditions Tec & Doc; 2005. xxiii+1094.
20. Tacquet E. Atteintes hépatiques médicamenteuses : utilisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [Thèse d'exercice]. [Bordeaux]: Bordeaux; 2011.
21. Bonierbale E. Mécanisme des hépatites immunoallergiques induites par l'acide tiénilique: Activation métabolique de ce médicament et fixation covalente sur les cytochromes P4502C chez l'homme et le rat. [Internet] [Thèse de doctorat]. [Paris]: Université Paris V; 1996 [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00654392/document>
22. Labaune J-P. Pharmacocinétique. Paris: Masson; 1989. 192 p.
23. Leblanc P-P. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. Paris: Vigot; 1997. xxiii+396.
24. Bédry R, Llanas B, Danel V. Guide pratique de toxicologie pédiatrique. Rueil-Malmaison: Arnette; 2007. viii+319.
25. Hue V, Pruvost I, Martinot A. Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques. In: Pédiatrie 1 : accident de perfusion en médecine d'urgence chez l'enfant. Paris: SFMU; 2010. p. 57-69.
26. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics*. janv 2007;17(1):47-60.
27. Megarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):632-42.
28. National Institutes of Health. Aspirin [Internet]. Livertox. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Aspirin.htm>
29. National Institutes of Health. Acetaminophen [Internet]. Livertox. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Acetaminophen.htm>
30. National Institutes of Health. HALOTHANE [Internet]. Livertox. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Halothane.htm>
31. National Institutes of Health. Isoniazid [Internet]. Livertox. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Isoniazid.htm>

32. National Institutes of Health. Diclofenac [Internet]. Livertox. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Diclofenac.htm>
33. OMS. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs. Médicaments utilisés en anesthésie. Anesthésiques généraux et oxygène : Halothane [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 1991 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2962f/4.4.html>
34. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments, 37e édition. Paris: Maloine; 2018. 1934 p.
35. National Institutes of Health. Pyrazinamide [Internet]. Livertox. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Pyrazinamide.htm>
36. Biour M. Hépatotoxicité médicamenteuse, quoi de neuf ? Hépatogastro & Oncologie Digestive. 1 oct 2011;18(5):480-4.
37. National Institutes of Health. Amitriptyline [Internet]. Livertox. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Amitriptyline.htm>
38. National Institutes of Health. Estrogens and Oral Contraceptives [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Estrogens.htm>
39. National Institutes of Health. Chlorpromazine [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Chlorpromazine.htm>
40. National Institutes of Health. Carbamazepine [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Carbamazepine.htm>
41. National Institutes of Health. AMOXICILLIN-CLAVULANATE [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/AmoxicillinClavulanate.htm>
42. National Institutes of Health. Corticosteroids [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Corticosteroids.htm>
43. National Institutes of Health. Methotrexate [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Methotrexate.htm>
44. National Institutes of Health. Amiodarone [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Amiodarone.htm>
45. Julié C. Les lésions histologiques hépatiques associées à la chimiothérapie. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 1 juill 2008;15(4):295-301.
46. National Institutes of Health. Valproate [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Valproate.htm>
47. National Institutes of Health. Azathioprine [Internet]. Livertox. 2018 [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Azathioprine.htm>
48. Buffet C. Guide pratique des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires. Paris: Mmi; 1999. vii+299.
49. Le Besco M. Traitement médical de la cholestase intrahépatique gravidique. Mise au point et analyse d'une cohorte de 96 malades traitées par l'acide ursodésoxycholique.

- [Internet] [Thèse d'exercice]. [Tours]: Université François Rabelais; 2014 [cité 18 juill 2018]. Disponible sur: http://www.applis.univ-tours.fr/scd/Medecine/Theses/2014_Medecine_LeBescoMatthieu.pdf
50. Pelletier G. Cholestases médicamenteuses [Internet]. Hepatoweb. 2012 [cité 18 juill 2018]. Disponible sur: <https://hepatoweb.com/congres/GIF2012/PELLETIER.pdf>
 51. Académie de Médecine. Dictionnaire médical [Internet]. Académie Nationale de Médecine. 2018 [cité 30 juill 2018]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=st%C3%A9atorrh%C3%A9>
 52. Eyssartier G, Roux P, Buyck B. Le guide des champignons: France et Europe. Paris: Belin; 2017. 1151 p.
 53. Belafia F, Jung B, Jaber S, Paugam-Burtz C. Insuffisance hépatique aiguë. In: Urgence 2012 [Internet]. Paris; 2012 [cité 1 nov 2019]. p. 13. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Insuffisance_hepatique_aigue-2.pdf
 54. Roche B. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2016 [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>
 55. Association Hémochromatose France. Définition hémochromatose [Internet]. AHF. 2018 [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.hemochromatose.fr/definition>
 56. Sobesky R, Duclos-vallée J-C. La Maladie de Wilson [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2016 [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/maladie-de-wilson.html>
 57. CHU de liege. GLUTAMATE-PYRUVATE-TRANSAMINASE (TGP) ou ALANINE-AMINOTRANSFERASE (ALAT), sang [Internet]. CHU de Liege. 2018 [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498662/fr/glutamate-pyruvate-transaminase-tgp-ou-alanine-aminotransferase-alat-sang
 58. CHU de liege. PHOSPHATASES ALCALINES [Internet]. CHU de Liege. 2018 [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498233/fr/phosphatases-alkalines-sang
 59. CHU de liege. BILIRUBINE CONJUGUEE [Internet]. CHU de Liege. 2018 [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498430/fr/bilirubine-conjuguee-sang
 60. CHUPS. Valeurs usuelles des examens pratiqués par le laboratoire de biochimie. [Internet]. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Médecine Sorbonne Université. 2018 [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/usualval.html>
 61. Université médicale virtuelle Francophone. Orientation diagnostique devant une splénomégalie [Internet]. Campus cerimes. 2010. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_332/site/html/cours.pdf
 62. Wendling F, Vainchenker W. La thrombopoïétine : un bilan des essais thérapeutiques. *Hématologie*. 12 oct 1999;5(4):289-94.
 63. Griton M. Physiologie de l'insuffisance hépatocellulaire Aiguë. 2009.

64. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère de la santé et des sports. Valeurs biologiques usuelles [Internet]. Conseils Scientifiques des Concours d'Internat. 2009 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: http://cnci.parisdescartes.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
65. Padilla O. Tests sanguins : valeurs normales [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/annexes/valeurs-biologiques-normales/tests-sanguins-valeurs-normales>
66. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Foie et médicaments (hépatite médicamenteuse) [Internet]. SNFGE. 1999 [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/foie-et-medicaments-hepatite-medicamenteuse#qa428>
67. Vidal. Acide ursodésoxycholique [Internet]. VIDAL. 2015 [cité 30 juill 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/128/acide_ursodesoxycholique/
68. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée [Internet]. HAS-Santé. 2008 [cité 30 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fs_cirrhose_web.pdf
69. Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. Revue Médicale Suisse. 2010;6(264):1803-6.
70. Ditisheim S, Spahr L. Encéphalopathie hépatique chez le patient atteint de cirrhose : nouveautés et recommandations pratiques. Revue Médicale Suisse. 2010;6(261):1667-71.
71. Russmann S, Lauterburg B. Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses. Forum Médical Suisse. 30 oct 2002;(44):1044-50.
72. Legifrance. Code de la santé publique - Article R5121-152 du 8 août 2004, modifié par décret du 16 octobre 2013 [Internet]. 2004 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131028>
73. Ministère des Solidarités et de la Santé. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
74. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0#paragraph_8459](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0#paragraph_8459)
75. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. Therapies. 1 avr 2016;71(2):129-34.
76. LEEM. Les essais cliniques en 10 questions [Internet]. Les entreprises du médicament. 2018 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/les-essais-cliniques-en-10-questions>

77. OMS. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004 [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2004 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/5.html>
78. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance. [Internet]. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. 2010 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf
79. European Medicines Agency. About us [Internet]. EMA.Europa. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_en.pdf
80. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie*. 4 mai 2016;71(2):135-42.
81. LEEM. Pharmacovigilance [Internet]. Les entreprises du médicament. 2018 [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
82. ANSM. Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0)
83. ANSM. Rôle des différents acteurs [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
84. Centre régional de pharmacovigilance de Limoges. Centre Régional de Pharmacovigilance - Organisation de la pharmacovigilance [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/centre-r-gional-de-pharmacovigilance-crpv>
85. AFSSAPS. Commission Nationale de Pharmacovigilance [Internet]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2006 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08b0f36dace85db13de36ebce695836.pdf
86. ANSM. Rapport d'Activité [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.dialogues.fr/#ra_2018_cc2017_v9/page/1
87. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance européenne [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
88. Ouedraogo A. Pharmacovigilance : nouveaux défis pour l'OMS [Internet]. World Health Organization. 2018 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2018_Pharmacovigilance_De fis.pdf?ua=1

89. Shankar PR. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(5):606-7.
90. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - TASMAR [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2011 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/tasmar_-_ct-8249_et_ct-9252.pdf
91. Deplanque D. Antiparkinsoniens : ICOMT [Internet]. Collège nationale de pharmacologie médicale. 2019 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/icomt>
92. ANSM. Suspension d'utilisation de la spécialité Tasmar® (tolcapone) en France - [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 1998 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Suspension-d-utilisation-de-la-specialite-Tasmar-R-tolcapone-en-France>
93. National Institutes of Health. Tolcapone [Internet]. Livertox. 2017 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/Tolcapone.htm>
94. Lv X, Wang X, Hou J, Fang Z-Z, Wu J. Comparison of the inhibitory effects of tolcapone and entacapone against human UDP-glucuronosyltransferases. *Toxicology and Applied pharmacology.* avr 2016;301:42-9.
95. ANSM. TASMAR® : levée de suspension de l'AMM et nouvelles conditions de prescription et de surveillance des patients [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2005 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/TASMAR-R-levee-de-suspension-de-l-AMM-et-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-surveillance-des-patients>
96. Vidal. Paracétamol [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2649/paracetamol/>
97. Ordre National des Pharmaciens. Rechercher un site autorisé pour la vente en ligne de médicaments [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2019 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>
98. Le Marec C. Histoire du paracétamol. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation.* sept 2005;9(4):321-8.
99. Étienne-Selloum N, Faure S, Niederhoffer N, Ribouot C, Belon J-P. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. xvii+461.
100. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (transient receptor potential) : Une nouvelle famille de canaux à expression variée. *Médecine Sciences.* févr 2008;24(2):163-8.
101. Albichr IS, Hantson P. Le paracétamol à dose thérapeutique : quelles populations à risque d'hépatotoxicité ? *Toxicologie Analytique et Clinique.* 1 févr 2018;30(1):19-34.
102. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Méd Intensive Réa.* 2017;28:383-95.

103. Hôtel Dieu (Paris). Intoxication au paracétamol [Internet]. Urgences-Online. 2009. Disponible sur: <http://www.urgences-serveur.fr/intoxication-au-paracetamol,253.html>
104. Lafuente-Lafuente C, Baudry É, Paillaud E, Piette F. Pharmacologie clinique et vieillissement. *La Presse Médicale*. 1 févr 2013;42(2):171-80.
105. Roessle C, Viguier F, Zerhouni L, Rouleau A, Benmelouka C, Chevallier A, et al. Évaluation de la prescription du paracétamol chez le sujet âgé. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 déc 2013;48(4):265.
106. Severin A-E, Petitpain N, Scala-Bertola J, Latarche C, Yelehe-Okouma M, Di Patrizio P, et al. Étude prospective en pharmacie du bon usage et de la connaissance du paracétamol pris en automédication. *Therapies*. 1 juin 2016;71(3):287-96.
107. Cipolat L, Loeb O, Latarche C, Pape E, Gillet P, Petitpain N. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale. *Therapies*. sept 2017;72(4):453-63.
108. Centre antipoison Belge. Traitement des intoxications au paracetamol [Internet]. Centre Antipoison. 2019 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/traitement-des-intoxications-au>
109. Baud F, Barriot P, Riou B. *Les antidotes*. Paris: Masson; 1992. ix+277.
110. Ordre national des pharmaciens. *Le journal de l'ordre des pharmaciens* n°41. nov 2014;7-9.
111. ANSM. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage - Point d'Information [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018 [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>
112. ANSM. Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019 [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communique>
113. ANSM. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien - Point d'Information [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019 [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-l-ANSM-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>
114. Stute P, Bürki R, Honegger C, Streuli I, Bitzer J, Surbek D. Avis d'experts n°43 : commission d'assurance qualité. Ulipristal acétate pour la thérapie de myomes (fibromes) utérins. [Internet]. *Gynécologie Suisse*. 2015 [cité 1 août 2019]. Disponible

sur:

https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expert enbriefe/Fr/43_Ulipristal_2015_F.pdf

115. Paitraud D. ESMYA 5 mg comprimé : nouveau médicament dans le traitement préopératoire des fibromes utérins [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13313/esmya_5_mg_comprime_nouveau_medicament_dans_le_traitement_preoperatoire_des_fibromes_uterins/
116. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 1979.
117. David G. Mutch, Scott W. Biest. Fibromes utérins [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2017 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/fibromes-ut%C3%A9rins/fibromes-ut%C3%A9rins>
118. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence. ESMYA 5 mg. [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2012 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/esmya_18072012_synthese__ct12237.pdf
119. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? Fertility and Sterility. 1 sept 2018;110(4):593-5.
120. HAS. Commission de la transparence - Avis - Acétate d'ulipristal [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17283_ESMYA_PIC_REEV_SMR_RI_Avis3_CT17283&17284.pdf
121. ANSM. Esmya® (acétate d'ulipristal 5 mg, comprimés) : suspension des initiations et surveillance de la fonction hépatique des patientes en cours de traitement - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Esmya-R-acetate-d-ulipristal-5-mg-comprimes-suspension-des-initiations-et-surveillance-de-la-fonction-hepatique-des-patientes-en-cours-de-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
122. ANSM. Esmya (ulipristal) : suspension des initiations de traitement et suivi de la fonction hépatique chez les patientes en cours de traitement - Point d'Information [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-suspension-des-initiations-de-traitement-et-suivi-de-la-fonction-hepatique-chez-les-patientes-en-cours-de-traitement-Point-d-Information>
123. ANSM. Produits à base d'hydroxyethyl starch (HES), Esmya (ulipristal), dolutegravir : retour d'information sur le PRAC de mai 2018 - Point d'information - [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Produits-a-base-d-hydroxyethyl-starch-HES->

Esmya-ulipristal-dolutegravir-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2018-Point-d-information

124. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - ESMYA [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/esmya_synthese_ct17283.pdf
125. Laboratoires Servier. Guide d'information destiné aux professionnels de santé. [Internet]. SERVIER. 2018 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://www.servier.fr/wp-content/uploads/medicaments/Valdoxan/guide_information_valdoxan.pdf
126. ANSM. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2014 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)
127. ANSM. VALDOXAN [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2013 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/VALDOXAN>
128. Legifrance. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A créé par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 38 [Internet]. 2009 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000020890192&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110413>
129. Haïne C. Iatrogénie et fonctions hépatiques [Thèse d'exercice]. [Toulouse]: Toulouse III Paul Sabatier; 2015.
130. Ordre National des Pharmaciens. Médicaments à dispensation particulière à l'officine [Internet]. Meddispar. 2019 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
131. Vidal. eVIDAL [Internet]. eVidal. 2019 [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/>
132. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 29 févr 2008;28(6-7):540-50.
133. Larrey D. Hépatotoxicité de la phytothérapie [Internet]. FMC-HGE. 2005 [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/hepato-toxicite-de-la-phytotherapie/>
134. Köhler FE. *Camellia sinensis*, Köhler's Medizinal-Pflanzen [Internet]. Wikimedia Commons. 1897 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Camellia_sinensis_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-025.jpg
135. Marouf A, Vallade J. Dictionnaire de botanique: les phanérogames. Paris: Dunod; 2000. 256 p.
136. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. Paris: Lavoisier, Tec & Doc; 2016. xv+1487.

137. Rohwer JG. Plantes tropicales : à l'état sauvage ou acclimatées. Paris: Delachaux et Niestlé; 2014. 286 p.
138. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Paris: Tec Doc; 2003. xcvi+692.
139. Fleurentin J, Hayon J-C, Pelt J-M. Du bon usage des plantes qui soignent. Rennes: Éditions Ouest-France; 2016. 378 p.
140. Fondation contre le Cancer. Guide des compléments alimentaires [Internet]. Fondation contre le Cancer. 2016 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20464>
141. EurekaSanté. SANTANE® O 1 minceur [Internet]. EurekaSanté par Vidal. 2019 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp425-SANTANE-O-1-minceur.html>
142. Naturactive®. Thé vert [Internet]. Naturactive®-Laboratoires Pierre Fabre. 2016 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/nos-produits/naturactive-gelules/naturactive-the-vert>
143. Arkogélules®. Thé vert [Internet]. Arkopharma laboratoires. 2018 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-BE/arkogelulesr-vert>
144. Arkofluides® BIO Synergie Minceur [Internet]. Arkopharma laboratoires. 2018 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-BE/arkofluides-bio-synergie-minceur>
145. EurekaSanté. Qu'appelle-t-on médicament de phytothérapie ? [Internet]. EurekaSanté par Vidal. 2012 [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-phytotherapie-plantes/medicament-phytotherapie.html>
146. Vial T, Bernard G, Lewden B, Dumortier J, Descotes J. Hépatite aiguë imputable à l'Exolise® (Camellia sinensis). Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 déc 2003;27(12):1166.
147. ANSM. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique EXOLISE® (gallate d'épigallocatechol) [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2003 [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-de-la-specialite-pharmaceutique-EXOLISE-R-gallate-d-epigallocatechol>
148. Encyclopédie Larousse en Ligne. Complément alimentaire [Internet]. Editions Larousse. 2018 [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/complément_alimentaire/185603
149. Peyrin-Biroulet L, Petitpain N, Kalt P, Ancel D, Petit-Laurent F, Trechot P, et al. Hépatotoxicité probable du gallate d'épigallocatechol utilisé en phytothérapie. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 avr 2008;28(4):403.
150. Hirsch M. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi d'un complément alimentaire contenant un extrait de thé vert riche en gallate d'épigallocatechol [Internet]. AFSSA. 2004 [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2004sa0080.pdf>

151. Larrey D. Hépatotoxicité de la phytothérapie [Internet]. FMC-HGE. 2005 [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/hepato-toxicite-de-la-phytotherapie/>
152. Mortureux M. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert. [Internet]. Maisons-Alfort: ANSES; 2012 déc [cité 16 oct 2018]. Report No.: 2011-sa-0139. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0139.pdf>
153. Canneva A, Villeneuve E. Extraits de thé vert et hépatotoxicité : un réel danger - Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. 2017 [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/extraits-de-vert-et-hepatotoxicite-un-reel-danger>
154. National Institutes of Health. Thé vert [Internet]. Livertox. 2018 [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://livertox.nlm.nih.gov/GreenTea.htm>
155. Church RJ, Gatti DM, Urban TJ, Long N, Yang X, Shi Q, et al. Sensitivity to hepatotoxicity due to epigallocatechin gallate is affected by genetic background in diversity outbred mice. *Food Chem Toxicol.* févr 2015;76:19-26.
156. Mortureux M. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires contenant notamment du thé vert [Internet]. Maisons-Alfort: ANSES; 2012 déc [cité 4 oct 2018] p. 4. Report No.: 2011-SA-0108. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0108.pdf>
157. Poirot T. Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie [Internet] [Thèse de doctorat]. Université de Lorraine; 2016 [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2016_POIROT_TONY.pdf
158. Christophe. Hépatotoxicité des huiles essentielles. Une étude de cas: les phénols [Internet]. Alma Consult Paris. 2018 [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://almaconsult-paris.com/aromatherapie/hepatotoxicite-des-huiles-essentielles-une-etude-de-cas-les-phenols.html>
159. Couic Marinier F, Touboul A. Le guide Terre vivante des huiles essentielles. Mens: Terre vivante; 2017. 409 p.
160. Malaquin-Pavan E, Lobstein A. Aromathérapie scientifique : préconisations pour la pratique clinique, l'enseignement et la recherche. Consensus d'experts destiné aux professionnels de santé et aux décideurs exerçant en milieux de soins (hospitalier ou médico-social) [Internet]. Aromathérapie scientifique en milieux de soins. 2018 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://afedi.com/Documentation/Article/108>
161. Buyse S, Paugamburtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation.* nov 2007;16(7-8):576-86.
162. Cariou A. Médicaments et foie [Internet]. Séminaire de Thérapeutique Générale présenté à; 2011 déc [cité 27 sept 2019]; Faculté de Médecine Paris Descartes. Disponible sur: http://d4descartes2012.free.fr/Module%2011/files/2011-M11-Ins_hepatique.pdf

163. Ministère des Solidarités et de la Santé. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. Medicaments.gouv. 2019 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
164. Launay-vacher V. Le module DIANE est en ligne [Internet]. SiteGPR. 2019 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/module-diane-ligne/>
165. Mennecier D. Bases Therapeutique [Internet]. HepatoWeb. 2019 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: https://hepatoweb.com/Bases_Therapeutiques.php
166. ANSM. Actualité [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Actualite>
167. Ordre national des pharmaciens. Rapport d'activité 2013 : le dossier pharmaceutique. [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2014. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/159051/774465/version/1/file/Rapport+d%27activit%C3%A9+DP+03062014.pdf>
168. Ordre national des pharmaciens. Tous pharmaciens- Pharmacovigilance : quelles obligations pour les pharmaciens ? sept 2018; Numéro 7:15 à 19.
169. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. 2018 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>

Annexes

Annexe 1. Cas de pharmacovigilance, CRPV d'Angers.....	116
Annexe 2. Cas de pharmacovigilance, CRPV de Clermont-Ferrand.....	118

Annexe 1. Cas de pharmacovigilance, CRPV d'Angers

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN201206 70 N° Local : AN20120019 Centre de : ANGERS
 Dossier : Type : Effet indésirable
 Date de notification : 09/01/13 Date dernière information : 24/01/13

PATIENT

Age : 62 ans Sexe : M Taille : Poids :
 Antécédent(s) :
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
31/10/12	C10-001		Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)

VALDOXAN 25 mg, comprimé pelliculé

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 1 Jour(s)	/10/12	31/10/12			arrêt 3	- 1	C2	S1	B3	I1	Suspect
Indication(s)														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES

Description du cas:

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Patient de 62 ans, traité par VALDOXAN à partir de début octobre 2012.
 Le bilan hépatique à l'instauration du VALDOXAN est entièrement normal.

Le 31/10/2012, le contrôle du bilan hépatique révèle une cytolysse hépatique avec des ALAT augmentées à 5 fois la normale, et ASAT augmentées à 3,4 fois la normale.

EXAMEN CLINIQUE : Néant

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- ALAT = 201 UI/L le 31/10/2012 (Normes = 10 à 40 UI/L)
- ASAT = 130 UI/L le 31/10/2012 (Normes = 10 à 38 UI/L)

TRAITEMENT ET EVOLUTION :

Le VALDOXAN est arrêté le 31/10/2012.
 Le bilan hépatique se normalise complètement en janvier 2013.

CONCLUSION :

Cytolysse hépatique observée chez un patient de 62 ans, dans les jours suivant l'instauration d'un traitement par VALDOXAN, et résolutive à l'arrêt du traitement.

Dossier succinct

Imputabilité selon la nouvelle méthode d'imputabilité française des effets indésirables (THERAPIE, 2011) : VAL-

DOXAN : C2S1B4

SUMMARY :

Hepatic cytolysis in a 62 year old patient, recently treated with AGOMELATINE.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Annexe 2. Cas de pharmacovigilance, CRPV de Clermont-Ferrand

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : **FR0017820001** N° Local : **CMF000490** Centre de : **CLERMONT-FERRAND**
 Dossier : **En cours** Type : **Effet indésirable**
 Date de notification : **08/10/13** Date dernière information : **20/02/14**

PATIENT

Age : **71 ans** Sexe : **F** Taille : **160 cm** Poids : **61 kg**
 Antécédent(s) : **Hypertension artérielle (Hypertension)**
 Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : **G (Autre situation médicale grave)**

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
20/08/13	10000000	Hépatite cholestatique aiguë	En cours de rétablissement/résolution
20/08/13	002120	Jaunisse	Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)

VALDOXAN

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Décal surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			16/01/13	21/08/13	217 j	215 j	arrêt 3 - 1		C2	S1	B3	I1	Suspect
Indication(s) Etat dépressif														

ATACAND

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Décal surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			//12	21/08/13	1 ans	1 ans	arrêt 3 - 1		C2	S1	B3	I1	Suspect
Indication(s) Hypertension														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES

Description du cas:

Patiente vue en consultation le 20/08 pour apparition d'un ictère.
 Le bilan biologique réalisé ce même jour retrouve alors : ASAT=492 U/L (VN <32); ALAT=333 U/L (VN<33); GGT=1355 U/L (VN: 6-42); PAL= 272 U/L (35-105); bilirubine totale=35,6 mg/L (VN<12); bilirubine conjuguée= 29,4 mg/L (VN<5)
 L'échographie réalisée ne retrouve pas de cause obstructive.
 Devant ce tableau, arrêt du VALDOXAN et ATACAND le 21/08/2013.
 Le suivi biologique du 26/08/2013 retrouve : ASAT=229 U/L; ALAT=185 U/L; GGT=1098 U/L; bilirubine totale=33,4 mg/L; bilirubine conjuguée= 24,9 mg/L
 Les hépatites virales ont été recherchées:
 Hépatite A: IgM et G positives >60
 Hépatite B: Seuls les anticorps anti HBS sont positifs en faveur d'une immunité post vaccinale.
 Hépatite C: négative
 Puis le 02/10/13 une recherche plus poussée des hépatites virales est effectuée:
 Il est retrouvé des IgM anti-VCA négatifs, des IgG anti-VCA et anti-EA positifs et IgG anti-EBNA positifs en faveur d'une infection ancienne à EBV.

Edité le: 04/07/18

Page 19 de 23

Les IgM dirigés contre CMV sont négatifs mais IgG sont positifs.
Seules les IgG de l'hépatite E ont été recherchés et sont revenus négatifs.
Le bilan biologique du 02/10 retrouvait alors:
ASAT=112 U/L; ALAT=114 U/L; GGT=659 U/L
La recherche d'auto anticorps a été effectuée et a révélé des anticorps anti mitochondriaux positifs.
L'étiologie médicamenteuse ou auto immune de l'hépatite est actuellement toujours en discussion.
Dossier en cours de documentation.
L'imputabilité sera revue en fonction des données complémentaires.

Mise à jour du 14/02/14 : un compte rendu date de novembre 2013 rapporte "le diagnostic le plus vraisemblable est celui d'une hépatite médicamenteuse sous VALDOXAN*. Il n'est pas possible d'exclure de manière définitive une hépatite auto-immune. Seul le suivi nous le permettra".

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Médicaments et hépatotoxicité, conseils et suivi à l'officine

L'hépatotoxicité est un effet indésirable très fréquent qui peut survenir chez n'importe quel patient et qui est la cause la plus fréquente du retrait du marché de la molécule responsable. Cette thèse présente les différentes lésions hépatiques provoquées par les toxiques et leur prise en charge. Elle permet surtout de mettre en évidence les populations à risque et d'identifier les molécules menaçant la fonction hépatique.

Ce travail est également un outil destiné aux pharmaciens d'officine ayant pour objectif non seulement d'améliorer la prise en charge de la personne victime d'un effet indésirable hépatique, mais surtout de prévenir les risques d'hépatotoxicité médicamenteuse à l'officine. Cette mission de sécurisation de l'utilisation des médicaments est le rôle principal du pharmacien d'officine. Elle est effectuée en étroite collaboration avec le dispositif de pharmacovigilance.

Mots-clés : [Hépatotoxicité], [Molécules hépatotoxiques], [Pharmacien d'officine], [Pharmacovigilance].

Drugs and hepatotoxicity, advice and follow-up at the pharmacy

Hepatotoxicity is a very common adverse drug reaction that can occur in any patient and is the most frequent cause of market withdrawal for a molecule.

This thesis presents the different hepatic lesions caused by toxic substances and how they are managed. Above all, it makes it possible to identify populations most at risk and to identify the molecules that threaten liver function.

This work is also a tool intended for pharmacists whose objective is not only to improve the pharmaceutical management of care for a person suffering from a hepatic adverse reaction, but especially to prevent the risks of drug hepatotoxicity at the pharmacy. This mission of ensuring safe and effective use of medicines is the main role of a pharmacist. It is carried out in close collaboration with the pharmacovigilance system.

Keywords : [Hepatotoxicity], [Hepatotoxic molecules], [Pharmacist], [Pharmacovigilance].

