

# Actualité sur l'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens

## Recent advances in hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs

Lucy Meunier<sup>(1)</sup>, Dominique Larrey<sup>(1)(2)</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Saint Eloi, Service d'hépatogastroentérologie et transplantation, 80 avenue Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France

<sup>2</sup> INSERM 1183

e-mail : <lucymeunier66@gmail.com>

### Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus utilisés dans le monde. Leurs indications sont multiples, principalement pour traiter des états inflammatoires ou comme antalgiques ou antipyrétiques dans des situations aiguës ou chroniques. De ce fait, leur utilisation est très variable en termes de voie d'administration, de durée, de dosage, en monothérapie ou en combinaison, en automédication ou sur prescription médicale. Les AINS constituent une classe pharmaco-thérapeutique très hétérogène avec des effets indésirables variés, gastro-duodénaux, intestinaux, cutanés, rénaux et hépatiques. Ils sont responsables d'environ 10 % des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des cas rapportés d'hépatotoxicité sont causés par sept AINS. Il s'agit presque exclusivement d'atteintes hépatiques aiguës dont la gravité est variable, de la simple élévation transitoire des transaminases à l'hépatite fulminante. Le mécanisme de l'atteinte hépatique est le plus souvent idiosyncrasique avec ou sans réaction immunoallergique, sauf pour l'aspirine où il est dose-dépendant. Le diagnostic d'hépatotoxicité des AINS est souvent difficile du fait de l'absence de caractères spécifiques. Il repose principalement sur l'élimination d'autres causes et sur des critères chronologiques. La biopsie hépatique est généralement inutile et il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques de l'atteinte hépatique des AINS. Il n'y a pas de traitement spécifique en dehors de l'arrêt du traitement. En cas d'hépatite médicamenteuse liée à la prise d'un AINS, sa réintroduction et celle d'un AINS de la même classe doit être proscrite. L'utilisation d'une autre classe chimique est possible. L'identification récente de marqueurs génétiques pourrait faciliter le diagnostic et même prédire un risque d'hépatotoxicité dans un avenir proche.

■ **Mots clés** : AINS, hépatotoxicité, hépatite médicamenteuse, pharmacovigilance, pharmacogénétique

### Abstract

*Non-steroidal-anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most used drugs worldwide. Their indications are multiple, mainly to treat various inflammatory diseases or to relief pain or fever in various acute or chronic situations. Consequently, their use is very variable regarding the administration route, the duration, the dosage, as monotherapy or in combination, as self-medication or as prescription by a care professional. NSAIDs make a heterogeneous pharmacotherapeutic class of drugs, with various side-effects, gastro-duodenal, intestinal, cutaneous, renal and hepatic. They are responsible for about 10% of cases of drug-induced liver injury. Ninety-nine per-cent of reported cases of hepatotox-*

Pour citer cet article : Meunier L, Larrey D. Actualité sur l'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 238-247. doi : 10.1684/hpg.2018.1590

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : L. Meunier

icity are caused by 7 NSAIDs. The clinical phenotype is almost exclusively acute liver injury with variable severity from mild and transient increase of transaminases to fulminant hepatitis. The mechanism of liver injury is most frequently an idiosyncrasic reaction with or without immunoallergic reaction, except for aspirin which is dose-dependent. The diagnosis of NSAID hepatotoxicity is frequently difficult because of the lack of specific features. It relies mainly on the elimination of other causes and on chronological criteria. A liver biopsy is generally useless and there is no specific biomarkers for NSAID-induced liver injury. There is no specific treatment of liver injury apart to stop the offending drug. In case of past liver injury caused by a NSAID, drugs of the same chemical family should be avoided to prevent cross-hepatotoxicity. In contrast, there is no contra-indication to use a NSAID from another chemical family. The recent identification of genetic markers could facilitate the diagnosis and even more, the prediction of a risk of hepatotoxicity in a near future.

■ **Key words:** non-steroidal-anti-inflammatory drug, NSAID, hepatotoxicity, drug-induced hepatitis, pharmacovigilance, pharmacogenetics

## Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe pharmaco-thérapeutique hétérogène qui regroupe de nombreuses molécules appartenant à plusieurs familles classées selon leurs propriétés chimiques [1, 2].

Ils réduisent ou suppriment la réaction inflammatoire en inhibant la biosynthèse des prostaglandines via les isoenzymes de la cyclo-oxygénase (COX 1 et 2) (figure 1) [1, 2]. Leurs indications sont multiples ; pour le traitement des états inflammatoires, comme antalgiques ou antipyrétiques dans des pathologies aiguës ou chroniques. De ce fait, leur

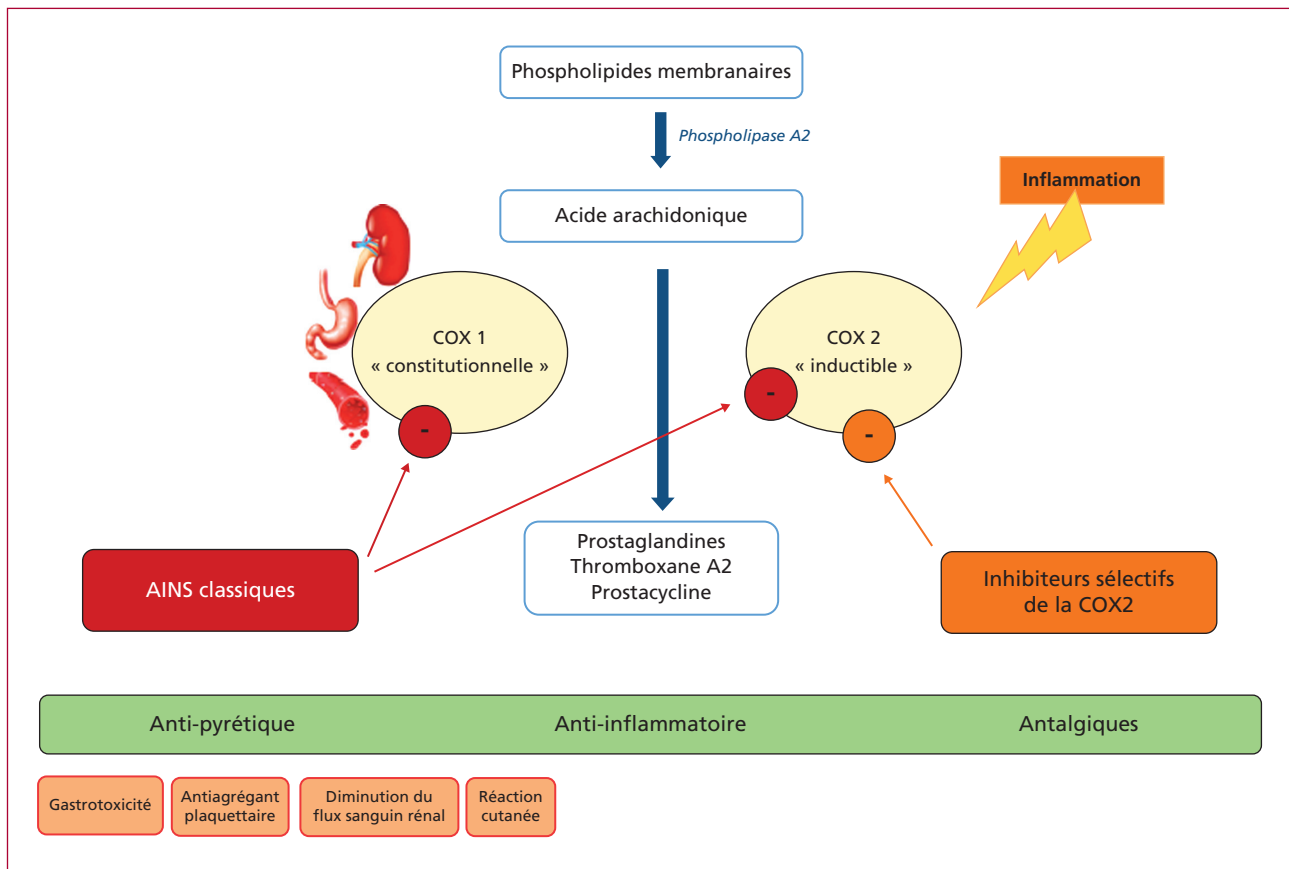


Figure 1. Mécanisme d'action des AINS et effets secondaires.

utilisation est très variable en termes de voie d'administration (orale, parentérale, percutanée), de durée (d'une dose unique au traitement au long cours), de dosage (faible versus forte dose), en monothérapie ou en combinaison avec d'autres molécules (par exemple le paracétamol) [1, 2]. Les AINS sont parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde et certains sont disponibles sans prescription médicale. La prise d'AINS est associée à de nombreux effets secondaires : gastro-intestinaux, rénaux, cutanés et hépatiques. Nous ne développerons dans cette mini-revue que la toxicité hépatique [1, 2]. Les AINS sont largement représentés dans le Top 100 des molécules hépatotoxiques [3] et sont responsables d'environ 10 % des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse [1, 2].

“ Les AINS sont parmi les médicaments les plus utilisés, certains sont disponibles sans prescription médicale ”

Les données reposent principalement sur des études rétrospectives nationales qui mettent en évidence une incidence de 3-5/100 000 [7] et deux études prospectives mettant en évidence une incidence de 14 pour 100 000 en France et de 19 pour 100 000 en Islande, soit une incidence 16 fois plus élevée que celle déclarée dans les centres de pharmacovigilance. Les AINS sont responsables d'environ 10 % des cas d'hépatotoxicité [1, 2]. L'incidence des hépatites médicamenteuses secondaires aux AINS est variable selon les études, entre 0,29 à 9 pour 100 000 patients par an [1-6]. Cependant, au regard de la quantité d'AINS consommés dans le monde, l'hépatotoxicité reste un évènement rare [4-7] (tableau 1).

“ Les AINS sont responsables de 10 % des cas d'hépatotoxicité ”

## Épidémiologie

Les AINS sont une des classes médicamenteuses les plus consommées dans le monde [1, 2]. Par exemple, aux Etats Unis, 6 % de la population rapporte l'utilisation au moins une fois par mois d'un AINS et plus de 30 millions de personnes en consomment de façon quotidienne [1, 2]. Les hépatites médicamenteuses sont une des principales causes d'hépatites graves. Parmi les médicaments incriminés, on trouve au premier rang le paracétamol suivi des antibiotiques, des antiépileptiques et des AINS [4-6]. L'incidence des hépatites médicamenteuses dans la population générale est mal connue.

## Hépatotoxicité des AINS

### Définition et caractérisation des hépatites médicamenteuses aiguës aux AINS

Bien que les médicaments puissent causer pratiquement toutes les formes d'atteintes hépatiques et biliaires, les AINS sont principalement responsables d'hépatites aiguës. Du fait de l'absence d'histologie hépatique dans presque la totalité des cas, la caractérisation et le type d'atteinte hépatique aiguë ont été révisées récemment par des groupes d'experts et sont principalement définies sur des critères biochimiques, en particulier sur l'activité sérique de l'ALAT, des phosphatases alcalines (PAL) et la bilirubinémie (tableau 2).

**Tableau 1. Hépatites médicamenteuses secondaires aux AINS dans les différents registres (d'après [4-7]).**

Registre	Référence	Pays	Années	DILI secondaire aux AINS (n)	Nb de DILI adjudiés (n)	Nb AINS impliqués (n)	AINS le plus fréquemment impliqué (n)
DILIN [6]	Schmeltzer PA et al.	USA	Prospectif depuis 2004	30	1221	8	Diclofénac (16)
SALT [5]	Gulmez SE et al.	Sept pays européens	2005-2007	40 (hépatites graves avec indication de transplantation)	301	43	Ibuprofène (13)
Spanish DILI registry [4]	Andrade RJ et al.	Espagne	1994-2004	52	461	NA	Ibuprofène (18)
Iceland DILI	Bjornsson ES et al.	Islande	2010-2011	6	96	1	Diclofénac (6)

**Tableau 2. Définition et caractérisation des hépatites aiguës dues aux AINS [7-9].**

Définition d'une atteinte hépatique aiguë	Augmentation de l'ALT > ou = 5 × limite supérieure de la valeur normale (LSN)
	<b>Ou</b> augmentation des Phosphatases alcalines > ou = 2 × LSN
	<b>Ou</b> augmentation ALT > ou = 3 × LSN et élévation simultanée de la bilirubinémie totale > ou = 2 LSN
Caractérisation du type d'hépatite aiguë selon le rapport R (ALT × LSN/Phosphatases alcalines × LSN)	Hépatite cytolytique : $R \geq 5$
	Hépatite cholestatique : $R \leq 2$
	Hépatite mixte : $2 \leq R \leq 5$

En l'absence d'autre cause d'anomalies de ces paramètres, le type d'hépatite aiguë est défini à partir du rapport (R) entre les activités sériques de l'ALAT et des PAL ( $R = \text{ALAT/PAL}$ ) qui sont normalisées en nombre de fois la limite supérieure de la normale (LSN) [7-9]. Les hépatites aiguës dues aux AINS, sont majoritairement de type cytolytique même si des cas d'hépatites cholestatiques ou mixtes ont été rapportés [1, 3, 10].

“ Les AINS sont principalement responsables d'hépatites aiguës cytolytiques ”

### Facteurs de risque d'hépatotoxicité

On distingue des facteurs environnementaux et génétiques [7, 10-12]. Les facteurs génétiques sont spécifiques à chaque classe et chaque AINS et seront développés par la suite. Les facteurs environnementaux sont communs pour tous les AINS : l'âge, le sexe, la dose quotidienne, le profil métabolique, les interactions médicamenteuses, la consommation d'alcool, une hépatopathie sous-jacente et les comorbidités.

### Diagnostic d'hépatotoxicité aux AINS

Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse est toujours difficile à établir (figure 2). Dans le cas spécifique des AINS, des difficultés supplémentaires s'ajoutent : l'association très fréquente avec la prise de paracétamol, l'auto-médication due à la disponibilité de certains AINS sans ordonnance ainsi que l'association d'AINS à d'autres médicaments [7-9].

### Gravité de l'hépatite aiguë aux AINS

La plupart des cas d'hépatotoxicité secondaire aux AINS est asymptomatique ou de gravité légère à modérée (tableau 3). Des cas d'hépatites graves ou plus encore fulminantes ont été rapportés mais sont relativement rares comme l'a mis en évidence l'étude européenne SALT [5]. Dans cette étude, l'incidence était 10 fois plus faible que

celle du paracétamol. En l'absence de symptôme, le degré d'élévation des enzymes hépatiques ne reflète pas la sévérité de l'atteinte hépatique, et n'a pas de valeur pronostique significative. En revanche, en cas d'atteinte hépatique de type cytolytique, la coexistence d'une augmentation de la bilirubine totale avec une fraction significative de bilirubine conjuguée (> 30 %), est un signe de sévérité. Ceci a conduit à la récente règle appelée « Hy's Law » du nom d'Hyman Zimmerman qui l'a décrite [7-9, 11]. Cette règle est maintenant utilisée par la FDA dans les essais thérapeutiques pour prédire le risque d'hépatotoxicité grave. Ainsi, l'association de l'ALAT > 3 × LSN et d'une hyperbilirubinémie totale > 2 × LSN en l'absence de cholestase et d'une cause non médicamenteuse est le signal d'un risque de 10 % d'hépatotoxicité grave (mortalité ou indication de transplantation hépatique) [7-9, 11]. La représentation graphique de la combinaison ALAT-bilirubine totale constitue un outil appelé eDISH pour « evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity » qui est utilisé aussi dans les essais thérapeutiques pour la détection du risque de survenue d'hépatotoxicité grave [13]. Le risque de gravité a donc été récemment redéfini en prenant compte de ces nouvelles données et sont présentées dans le tableau 3 [7-9]. Cette échelle s'applique pleinement à l'hépatotoxicité des AINS.

“ La plupart des hépatites sont asymptomatiques ou de gravité légère à modérée, les hépatites graves ou fulminantes sont rares ”

### Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'hépatotoxicité des AINS [1, 6, 7, 11]. En cas de suspicion, il convient d'arrêter le traitement au plus vite et de surveiller l'évolution du bilan hépatique. En cas d'hépatite grave, le patient doit être rapproché d'un centre de transplantation hépatique. Dans les autres cas, il faut s'assurer de la guérison complète par le suivi médical et biochimique.

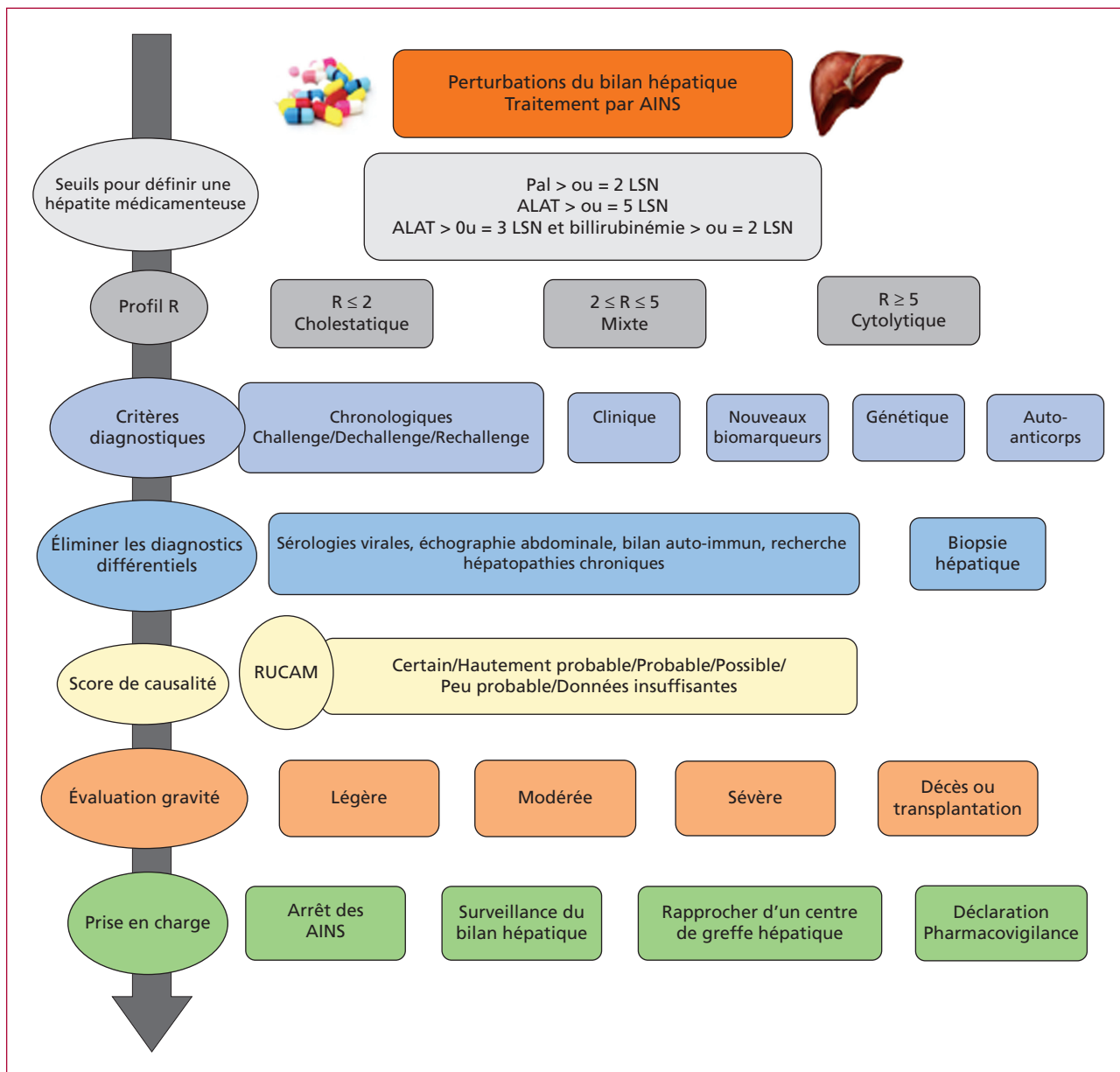


Figure 2. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'hépatite médicamenteuse.

Tout cas d'hépatite médicamenteuse aux AINS doit être déclaré aux centres de Pharmacovigilance. Il est conseillé de demander un avis spécialisé avant la réintroduction potentielle d'un AINS à la suite d'un épisode d'hépatotoxicité lié à l'un de ces médicaments. En effet, la réadministration du médicament « *rechallenge* » ou d'un médicament de la même classe chimique peut être grave et conduire au décès dans certains cas, de façon imprévisible. En revanche, il est possible d'introduire un AINS d'une autre classe chimique dans un contexte bénéfique/risque positif [7, 11].

**“ Il n'existe pas de traitement spécifique en dehors de l'arrêt de l'AINS incriminé ”**

## Hépatotoxicité hépatique des AINS par classe

Les familles d'AINS sont classées en fonction de leur structure moléculaire : les pyrazolés, les indoliques, les arylcarboxyliques, les fenamates, les oxicams, les coxibs,

**Tableau 3. Gravité de l'hépatite aiguë médicamenteuse (d'après [9]).**

Grade	Sévérité	Définition
1	Légère	Augmentation du rapport ALT/Phosphatases alcalines selon les critères d'atteinte hépatique médicamenteuse mais bilirubinémie < 2 × LSN
2	Modérée	Augmentation du rapport ALT/Phosphatases alcalines selon les critères d'atteinte hépatique médicamenteuse mais bilirubinémie > 2 × LSN ou hépatite symptomatique
3	Sévère	Augmentation du rapport ALT/Phosphatases alcalines selon les critères d'atteinte hépatique médicamenteuse mais bilirubinémie > 2 × LSN et un des critères suivants : INR > ou = 1,5 Ascite et/ou encéphalopathie hépatique depuis moins de 6 mois en l'absence de cirrhose Présence d'une autre défaillance d'organe liée à la toxicité médicamenteuse
4	Décès ou transplantation hépatique	Décès ou transplantation hépatique

les sulfonalides et les salicylates (tableau 4 et figure 3) [1, 6, 7, 10, 11].

### Les arylcarboxyliques

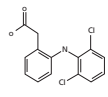
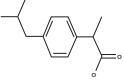
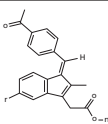
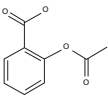
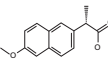
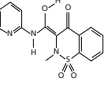
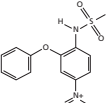
Dans cette classe, on compte 3 des AINS les plus hépatotoxiques : le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène. Le kétoprofène (Bi Profenid<sup>®</sup>, Profenid<sup>®</sup>, Ketum<sup>®</sup>) largement utilisé en France est à l'origine d'une toxicité hépatique moindre avec une augmentation des transaminases > 3 × LSN rapportée chez moins de 1 % des patients et un seul cas d'hépatite fulminante répertorié dans LiverTox [11].

Ils sont à l'origine d'hépatites aiguës cytolytiques ou cholestatiques. Des cas de cholestase prolongée avec ductopénie ont été décrits avec l'ibuprofène [6, 9]. Le mécanisme de toxicité est principalement idiosyncrasique métabolique [1, 6, 7, 10, 11]. Des facteurs génétiques ont été mis en évidence pour le diclofénac [14]. Il est principalement métabolisé par le CYP2C9 dont il existe plusieurs polymorphismes mais qui ne semblent pas être associés à l'hépatotoxicité. En revanche, des variants alléliques pour les gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme du diclofénac UGT2B7, CYP2C8, ABCC2 ont été associés à un plus grand risque d'hépatotoxicité, en particulier pour les patients porteurs d'au moins un allèle UGT2B7\*2 (OR 8,5) [14]. De la même façon, des variants alléliques pour des récepteurs de cytokines jouant un rôle dans la réaction immune et inflammatoire (interleukines 4 et 10) sont associés à la toxicité hépatique du diclofénac [14]. Les arylcarboxyliques sont aussi responsables de stéatose microvésiculaire du fait d'un effet inhibiteur du radical carboxylique des mitochondries [6]. À l'inverse des cyclines, ces stéatoses

microvésiculaires restent bénignes et ne s'accompagnent d'insuffisance hépatique aiguë [7, 11]. Quelques cas d'hépatotoxicité croisée dans la même classe d'AINS ont été rapportés. C'est par exemple le cas entre le naproxène et le fenoprofène [7].

**Tableau 4. Les différentes classes (DCI) d'AINS.**

<b>Pyrazolés</b>
Phénylbutazone
<b>Indoliques</b>
Indométacine, Sulindac
<b>Arylcarboxyliques</b>
Acéclofénac, Acide tiaprofénique, Alminoprophène, Diclofénac, Etodolac, Flurbiprofène, Ibuprofène, Kétoprofène, Nabumétone, Naproxène
<b>Fénamates</b>
Acide niflumique, Acide méfénamique
<b>Oxicams</b>
Piroxicam, Meloxicam, Ténoxicam
<b>Sulfonalides</b>
Nimésulide
<b>Coxibs (inhibiteurs sélectifs de la COX 2)</b>
Célécoxib, Etoricoxib
<b>Salicylates</b>
Acide acétylsalicylique

AINS (DCI et noms commerciaux)	Classe	Structure moléculaire	Type d'hépatite	Mécanisme	Fréquence*	Augmentation des transaminases
					LiverTox**	Hépatite cliniquement significative (> 3N)
<b>Diclofénac</b> <i>Flector®</i> <i>Voltarène®</i>	Arylcarboxylique		HA  Cytolytique	Idiosyncrasique métabolique Métabolite toxique Dysfonction mitochondriale	34,1 %	15 %
					> 50 cas	2-4 %
<b>Ibuprofène</b> <i>Antarène®</i> <i>Brufen®</i> <i>Nurofène®</i>	Arylcarboxylique		HA  Cytolytique Cholestatique	Idiosyncrasique métabolique Dysfonction mitochondriale	14,6 %	Idem placebo à posologies basses mais > 16 % pour posologies plus élevées
<b>Nureflex®</b> <b>Advil®</b>			Cholestase prolongée sur ductopénie			
<b>Sulindac</b> <i>Arthrocline®</i>	Indolique		HA  Cholestatique ou mixte	Idiosyncrasique immunoallergique	12,4 %	Hépatite grave rare 0,1 % des utilisateurs (5/100 000)
					> 50 cas	
<b>Acide acétyl- salicylique</b> <i>Aspegic®</i> <i>Aspirine®</i> <i>Aspro®</i> <i>Kardégic®</i> <i>Resitune®</i>	Salicylates		HA  Cytolytique  Syndrome de Reye	Toxicité directe dose dépendante Dysfonction mitochondriale	12 %	
<b>Naproxène</b> <i>Naprosyne®</i> <i>Apranax®</i> <i>Antalnox®</i>	Arylcarboxylique		HA  Cytolytique Cholestatique	Idiosyncrasique métabolique et immunoallergique	11,1 %	4 % des utilisateurs
						9-12 cas sur 100000
<b>Piroxicam</b> <i>Feldène®</i> <i>Brexin®</i> <i>Cycladol®</i> <i>Piroxicam®</i> <i>Proxalyoc®</i> <i>Zofora®</i>	Oxicam		HA  Cholestatique Cytolytique	Idiosyncrasique immunoallergique Métabolites toxiques	9,3 %	3 à 18 % des patients
						1-5 pour 100 000 prescriptions
<b>Nimesulide</b> <i>Nexen®</i>	Sulfonalidine		HA  Cytolytique Cholestatique	Idiosyncrasique métabolique Dysfonction mitochondriale	5,8 %	15 %
					> 50 cas	< 1 %

**Figure 3.** Caractéristiques des AINS les plus hépatotoxiques (d'après [1, 5, 6, 9, 11]). HA : hépatite aiguë. \*Fréquence d'après la référence basée sur plusieurs registres de Pharmacovigilance ayant recensé 6 023 cas d'hépatites médicamenteuses aux AINS ; \*\*LiverTox [11].

“ **Le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène sont parmi les AINS les plus hépatotoxiques** ”

### Les indoliques

Cette classe comprend 2 molécules, le sulindac et l'indométacine. Le sulindac fait partie des AINS les plus hépatotoxiques. Il induit des hépatites aiguës cholestatiques ou mixtes dont le mécanisme principal de toxicité est idiosyncrasique immunoallergique. Des cas de réactions croisées entre indométacine et sulindac ont été rapportés [7, 11].

### Les oxicams

Parmi les 3 AINS de cette classe, le plus hépatotoxique est le piroxicam. Il s'agit plus fréquemment d'hépatites aiguës cholestatiques que cytolytiques. Le mécanisme exact est inconnu mais une toxicité idiosyncrasique immunoallergique et par des métabolites toxiques est suspectée en priorité.

### Les sulfonalides

Le seul AINS de cette classe est le nimesulide, inhibiteur préférentiel de la COX 2. Il s'agit d'hépatite aigue principalement cytolytique. Le mécanisme de toxicité est idiosyncrasique métabolique.

### Les salicylates

Le seul AINS de cette classe est l'acide acétylsalicylique, un des traitements antalgique et antipyrétique le plus utilisé dans le monde. Il agit comme inhibiteur irréversible de la COX 1. Son mécanisme de toxicité est dose-dépendante. Alors que la plupart des cas est asymptomatique, des cas d'hépatites graves pour des doses entre 1 800 et 3 200 mg par jour ont été rapportés (dosage sanguin de 25 mg/dL) [7, 11]. Le syndrome de Reye est une forme particulière de toxicité de l'acide acétylsalicylique : chez l'enfant, la prise d'aspirine au cours d'une infection virale (varicelle, grippe) peut conduire à des hépatites graves avec stéatose microvésiculaire sévère [7, 11].

“ **L'hépatotoxicité de l'acide acétylsalicylique est dose-dépendante** ”

### Les coxibs

De très rares cas d'hépatites aiguës idiosyncrasiques secondaires au célécoxib (Celebrex®) ont été décrits. Le mécanisme serait idiosyncrasique et immunoallergique notamment chez les patients avec antécédents d'allergie aux sulfamides. Le lumiracoxib, un autre AINS de

cette classe a été retiré du marché en 2007 après à la survenue de plus de 20 cas d'hépatites aiguës graves en Europe et en Australie [15]. Cependant, une étude génétique a permis de mettre en évidence une forte association entre le variant HLA DRB1\*1501-DQB1\*0602-DRB5\*0101-DQA1\*0102 et hépatotoxicité (OR 7,5) [16]. Le lumiracoxib est un des meilleurs exemples de lien entre génétique et hépatotoxicité.

Les pyrazolés et les fenamates, très peu de cas de toxicité hépatique ont été rapportés pour les AINS appartenant à ces deux classes thérapeutiques. Leur mécanisme de toxicité est inconnu en raison du faible nombre de cas [1, 6, 7, 10, 11].

Au total, la toxicité hépatique est variable d'une molécule à l'autre. L'immense majorité (99 %) des cas d'hépatotoxicité est attribuée à 7 AINS [3] : le diclofénac, l'ibuprofène, le sulindac, l'acide acétylsalicylique, le naproxène, le piroxicam et le nimesulide (figure 3).

“ **Sept AINS (diclofénac, ibuprofène, sulindac, acide acétylsalicylique, naproxène, piroxicam, nimesulide) sont responsables de 99 % des cas d'hépatotoxicité** ”

## Nouveaux marqueurs biologiques

Depuis quelques années, de nouveaux biomarqueurs d'hépatotoxicité sont développés pour aider au diagnostic et prédire la gravité de l'atteinte hépatique [17-20]. Ces biomarqueurs ne sont pour l'instant pas utilisables en routine mais constituent des pistes pour améliorer à l'avenir le diagnostic et la prédiction des hépatites médicamenteuses :

- Les micro-ARN 122 et 192 : micro ARN hépatos spécifiques, rapidement augmentés en cas de surdosage au paracétamol par exemple.
- HMGB1 (*high mobility group box 1*) : protéine liée à la chromatine qui est passivement relarguée en cas de nécrose hépatocytaire et qui participe à l'activation de système immunitaire comme c'est le cas dans certaines hépatites idiosyncrasiques.
- La kératine 18 : protéine du cytosquelette très abondante au niveau hépatique mais non spécifique, relarguée en cas de nécrose hépatocytaire. La kératine 18 pourrait être un marqueur pronostic de l'atteinte hépatique car elle est plus augmentée chez les patients décédés ou transplantés après une overdose en paracétamol en comparaison avec les patients ayant spontanément récupérés.
- MCSFR1 (*macrophage colony stimulating factor receptor 1*) : marqueur très augmenté dans les cas d'hépatotoxicité idiosyncrasique secondaire à un antalgique, le flupirtine.



## Take home messages

- Les AINS sont une des principales causes d'hépatite aiguë surtout cytotolytique.
- L'incidence des hépatites graves est basse mais les AINS sont une des classes pharmaco-thérapeutiques les plus prescrites dans le monde.
- Le mécanisme d'hépatotoxicité associé aux AINS est principalement idiosyncrasique à l'exception de l'acide acétylsalicylique qui est dose-dépendant.
- En cas d'hépatite, la réintroduction de l'AINS incriminé ou de la même classe doit être proscrite. Une autre classe d'AINS peut être utilisée.
- De nouveaux outils permettant d'aider au diagnostic et de prédire l'hépatotoxicité liée aux AINS sont en cours d'étude.

– L'ostéopontine : protéine associée au cas d'hépatites médicamenteuses graves associées à un mauvais pronostic.  
– Les acides biliaires : l'augmentation de certains acides biliaires (acide glycochenodeoxycholique, acide taurochenodeoxycholique, acide taurocholique) a été mise en évidence dans certains cas d'hépatotoxicité (flupirtine) même en l'absence de cholestase biologique.

“ De nouveaux biomarqueurs permettront d'améliorer le diagnostic et la prédiction des hépatites médicamenteuses ”

## Facteurs génétiques

De nombreux liens entre hépatotoxicité médicamenteuse et génétique ont été établis [7, 11, 12, 15-17]. Dans la catégorie des AINS le meilleur exemple est celui du lumiracoxib, actuellement retiré du marché, et son association entre toxicité hépatique et le profil HLA DQA1 0102 [15, 16]. Le délai d'obtention des résultats et leur coût n'ont pas permis d'utiliser la recherche de ces facteurs génétiques avant la prescription de médicaments. Ils sont actuellement utilisés de façon rétrospective pour améliorer la compréhension des mécanismes de toxicité. L'arrivée sur le marché dans les années à venir de tests génétiques facilement utilisables pourrait permettre le diagnostic et de prédire la survenue de certains événements hépatotoxiques [17].

“ Des facteurs génétiques sont associés à l'hépatotoxicité des AINS ”

**Liens d'intérêts :** LM : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. DL déclare des activités de conseil pour Novartis et Helsinn. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Lewis JH, Stine JG. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and leukotriene receptor antagonists. In: Kaplowitz N, DeLeve DL, editors. *Drug-induced liver disease*. Third edition, Amsterdam, Boston, London, New-York, Oxford, Paris, 2013
2. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Losonczy K, Cooper M, Osthega Y. Prescription non-prescription analgesic use among the US adult population : results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 ; 12 (4) : 315-26.
3. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: The most common implicated agents. *Int J Mol Sci* 2016 ; 17 (2) : 224.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury : an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005 ; 129 (2) : 512-21.
5. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, Lignot S, Lassalle R, Jové J, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): The multinational case-population SALT study. *Drug Saf* 2013 ; 36 (2) : 135-44.
6. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Stolz A, Fontana RJ, et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int* 2016 ; 36 (4) : 603-9.
7. Larrey D, Ursic-Bedoya J, Meunier L. Drug-Induced hepatotoxicity. In: Schiff ER, editor. *Schiff 's diseases of the liver*. New York : Wiley-Blackwell ; 2018 : 740-773.
8. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatalo Baltim Md* 2010 ; 52 (2) : 730-42.
9. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; 89 (6) : 806-15.
10. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013 ; 17 (4) : 643-56 ix.
11. LiverTox : <http://livertox.nlm.nih.gov>.
12. Nicoletti P, Aithal GP, Björnsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, et al., International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 1078-89.
13. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, Peters G, Horsmans Y, Larrey D, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf* 2011 ; 34 (3) : 243-52.
14. Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, Sonchit N, Leathart JBS, Alexander G, et al. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatalo Baltim Md* 2004 ; 39 (5) : 1430-40.

- 15.** Pillans PI, Ghiculescu RA, Lampe G, Wilson R, Wong R, Macdonald GA. Severe acute liver injury associated with lumiracoxib. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 27 (6) : 1102-5.
- 16.** Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, Yang F, Zhao X, Klickstein L, *et al.* A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010 ; 42 (8) : 711-4.
- 17.** Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, *et al.* Drug-induced liver injury : recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017 ; 66 (6) : 1154-64.
- 18.** Thulin P, Nordahl G, Gry M, Yimer G, Aklillu E, Makonnen E, *et al.* Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int* 2014 ; 34 (3) : 367-78.
- 19.** Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill MR, Sharpe MR, *et al.* Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012 ; 56 (5) : 1070-9.
- 20.** Clarke JI, Dear JW, Antoine DJ. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety - false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf* 2016 ; 15 (5) : 625-34.