Nouveautés dans les biomarqueurs de l'hépatotoxicité des médicaments et des plantes médicinales

Advances in biomarkers of hepatotoxicity of drugs and herbal medicines

Lucy Meunier[(1)], **Dominique Larrey**[(1)(2)]
[1] Hôpital Saint-Eloi, Service d'hépato-gastroentérologie et transplantation, 80 avenue Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France
[2] INSERM 1183

e-mail : <**lucymeunier66@gmail.com**>

Résumé

L'hépatotoxicité des médicaments est la principale cause de retrait du marché pharmaceutique et de l'interruption du développement des nouvelles molécules. La détection, la caractérisation, l'évaluation pronostique et le diagnostic d'atteinte hépatique reposent en grande partie sur des marqueurs sanguins biochimiques et biologiques (enzymes hépatiques, bilirubinémie, facteurs de coagulation, albuminémie). L'évaluation de l'imputabilité d'un médicament peut être facilitée en utilisant un score combinant biomarqueurs et caractéristiques chronologiques et cliniques comme illustré par le « Roussel-Uclaf Causality Assessment Method » (RUCAM). Il existe dans de rares cas des autoanticorps spécifiques d'un médicament ou la possibilité de détecter le médicament en cause ou son métabolite toxique dans le sang. Afin d'améliorer la prise en charge des hépatites médicamenteuses, de nombreux biomarqueurs sont en cours de développement. Ils permettent la détection précoce d'atteinte hépatique (micro-ARN 122 et 192, cytokératine 18), la sélection d'un type d'hépatite (HMGB-1, MCSFR-1, GLDH) ou la prédiction du pronostic (MCSFR-1, ostéopontine, cytokératine 18 et acides biliaires). Leur utilisation en pratique courante n'est pas encore standardisée. Le rôle de la pharmacogénétique dans l'hépatotoxicité médicamenteuse est de mieux en mieux reconnu et quelques associations robustes commencent à être identifiées, en particulier avec certains haplotypes HLA.

Mots clés : hépatotoxicité, hépatotoxicité idiosyncrasique, biomarqueurs, pharmacogénétique

Abstract

Drug hepatotoxicity is the main cause of the withdrawal of drugs of the market and of the discontinuation of clinical trials. The detection, the characterization, the prognosis and the diagnosis of drug-induced liver injury largely rely on blood biochemical and biological markers (liver enzymes, bilirubin, blood clotting tests, albumin). The causality assessment of a drug may be facilitated by using a scoring system combining biomarkers with chronological and clinical characteristics as illustrated by the « Roussel-Uclaf Causality Assessment Method » (RUCAM). There are rare instances in which drug-induced liver injury is associated with the presence of specific serum autoantibodies or the possibility to detect the causative drug or its toxic metabolites in the blood. To improve the management of drug-induced liver injury, various new biomarkers are developing. They allow

HEPATO–GASTRO *et Oncologie digestive*

Tirés à part : L. Meunier

Pour citer cet article : Meunier L, Larrey D. Nouveautés dans les biomarqueurs de l'hépatotoxicité des médicaments et des plantes médicinales. *Hépato Gastro* 2018 ; 25 : 570-579. doi : 10.1684/hpg.2018.1630

doi: 10.1684/hpg.2018.1630

an early detection of liver injury (microARN 122 and 192, cytokeratin 18), the characterization of a type of liver injury (HMGB-1, MCSFR-1 GLDH) or the prediction of the prognosis (MCSFR-1, ostéopontine, cytokératine 18 et bile acids). A standard utilization is still not fully validated. The role of pharmacogenetics in drug-induced liver injury is increasingly recognized and some significant associations have been recently identified with specific HLA haplotypes.

Key words: hepatotoxicity, idiosyncrasic hepatotoxicity, pharmacogenetics, biomarkers

Introduction

L'hépatotoxicité des médicaments est la principale cause de retrait des médicaments du marché pharmaceutique et d'interruption du développement de nouvelles molécules. Son incidence dans la population générale varie de 2,4/100 000 à 19/100 000 selon le caractère rétrospectif ou prospectif des études [1]. Les lésions hépatiques sont d'une très grande variété au point de reproduire pratiquement toutes les maladies hépatiques non iatrogènes [1, 2].

Plus de 1 300 médicaments « classiques » sont actuellement répertoriés, auxquels s'ajoutent de façon croissante des plantes médicinales, des compléments alimentaires et des produits chimiques [1, 2]. La base de données américaine LiverTox régulièrement actualisée liste et décrit l'hépatotoxicité des xénobiotiques incriminés [2]. L'hépatite aiguë est de très loin la principale manifestation, représentant plus de 90 % des atteintes hépatiques médicamenteuses [1, 2]. En dépit des progrès importants en toxicologie et malgré la qualité croissante des essais cliniques en matière de sécurité, la fréquence des hépatites médicamenteuses n'a pas diminué au cours des dix dernières années. C'est la raison pour laquelle des efforts importants sont faits pour identifier des marqueurs diagnostiques et prédictifs, en particulier, sur le rôle de facteurs génétiques [1, 2]. Selon une définition proposée en 1993, un biomarqueur est un test de laboratoire sensible et assez spécifique pour confirmer la nature liée au médicament d'une lésion hépatique. Idéalement, un biomarqueur d'hépatotoxicité doit non seulement être la signature d'une lésion hépatique, mais doit aussi permettre d'identifier le xénobiotique en cause ou au moins une classe d'entités chimiques.

Cette mini-revue vise à décrire les biomarqueurs actuellement utilisés pour caractériser et diagnostiquer les hépatites médicamenteuses et ceux qui sont récemment testés pour améliorer le diagnostic et surtout prédire le risque d'hépatotoxicité.

> ***« L'hépatotoxicité des médicaments est la principale cause de retrait des médicaments du marché pharmaceutique »***

Outils pour la caractérisation, le pronostic et le diagnostic des hépatites médicamenteuses

Biomarqueurs permettant de caractériser le phénotype de l'atteinte hépatique

Une biopsie hépatique est très rarement réalisée car elle n'apporte pas, le plus souvent, d'information spécifique sur l'origine médicamenteuse ou le médicament suspecté [3]. De ce fait, la caractérisation de l'atteinte hépatique est basée essentiellement sur des critères biologiques, et cliniques quand ils sont présents. Les marqueurs biologiques utilisés en pratique courante sont : l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), des phosphatases alcalines (ALP), de la gamma-glutamyl-transférase (γGT), concentration sérique de la bilirubine totale et conjuguée, albuminémie, facteurs de coagulations, taux de prothrombine et l'INR. Grâce à ces marqueurs simples, on peut définir l'existence d'une atteinte hépatique, son type et sa sévérité selon les recommandations internationales [4, 5].

Biomarqueurs de l'existence d'une atteinte hépatique aiguë médicamenteuse

On définit l'atteinte hépatique aigue selon un multiple de la valeur limite supérieure de la normale du test (LSN) des paramètres suivants [4] :

– Augmentation ALAT $\geq 5 \times$ LSN.
– Ou augmentation PAL $\geq 2 \times$ LSN.
– Ou augmentation ALAT > 3 LSN et élévation simultanée de la bilirubinémie totale > 2 LSN.

Biomarqueurs de la gravité de l'atteinte hépatique médicamenteuse

La gravité de l'atteinte est très variable, de la simple augmentation de transaminases à l'hépatite fulminante mortelle [1, 2]. Les médicaments sont d'ailleurs la première cause d'hépatite fulminante [1, 2]. L'évaluation de la gravité

Tableau 1. Sévérité des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses (d'après [4]).

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

Limite supérieure de la normale : LSN.

des hépatites médicamenteuses est basée sur une combinaison de critères biologiques et cliniques *(tableau 1)*. Au cours du développement d'un nouveau médicament, il est important de pouvoir prédire la survenue de cas d'hépatotoxicité grave. Par exemple, la fréquence de survenue de l'augmentation isolée de l'ALAT, notamment de plus trois fois la limite supérieure de la normale, n'est pas bien corrélée à la survenue d'hépatite clinique grave *(tableau 2)*. C'est également le cas pour les statines avec lesquelles on assiste fréquemment à une augmentation des transaminases mais les hépatites cliniques sont très rares.

Il y a de nombreuses années, Hyman Zymmerman a mis en évidence que, quand les hépatites aiguës cytolytiques médicamenteuses se compliquent d'un ictère, le risque de survenue d'une insuffisance hépatique grave est d'environ 10 % [6]. La Food and Drug Administration (FDA) en a extrapolé la « Hy's law rule » caractérisée par l'association de l'ALAT $> 3\times$ LSN et de la bilirubinémie totale $> 2\times$ LSN comme signal d'alerte de risque d'hépatotoxicité grave dans les atteintes aiguës cytolytiques après avoir éliminé une cause non médicamenteuse [6]. Cette règle est maintenant systématiquement appliquée dans les essais cliniques concernant des médicaments en développement. En complément, une représentation graphique de cette combinaison a été créé, le « eDISH plot » *(Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity)*, pour faciliter la détection du risque de survenue d'événements d'hépatotoxicité grave dans les essais thérapeutiques [6, 7] *(figure 1)*.

Tableau 2. Corrélation entre les cas d'augmentation des ALT et les cas d'hépatites au cours d'essais cliniques concernant l'isoniazide, le tacrine, le riluzone et l'héparine (d'après [1,2]).

Médicaments	ALT $>$ 3 LSN	Hépatites
Isoniazide	15 %	1 %
Tacrine	24 %	$< 0,1$ %
Riluzole	12 %	< 8 cas
Héparine	6 %	0 cas

Limite supérieure de la normale : LSN.

> ***« L'association de l'ALAT > 3× LSN et de la bilirubinémie totale > 2× LSN est un signal de risque d'hépatotoxicité grave »***

Biomarqueurs diagnostiques

Actuellement, le diagnostic d'hépatite médicamenteuse repose principalement sur des critères chronologiques, des critères cliniques et l'élimination de diagnostics différentiels. En l'absence de spécificité dans la majorité des cas, il s'agit souvent d'un diagnostic d'élimination. De ce fait, des scores de causalité pour évaluer l'imputabilité de façon plus efficace sont calculés [1, 2, 4]. Le plus utilisé est le Roussel Uclaf Causality Assessment Method ou RUCAM qui a été récemment actualisé [8] *(tableau 3)*. Il n'existe que très rarement des marqueurs d'orientation ou spécifiques des hépatites médicamenteuses.

• *Dosage du médicament en cause ou d'un de ces métabolites*

Un prototype est le paracétamol dont le mécanisme de toxicité est direct, prédictible et dose dépendante. La concentration plasmatique en paracétamol est directe-

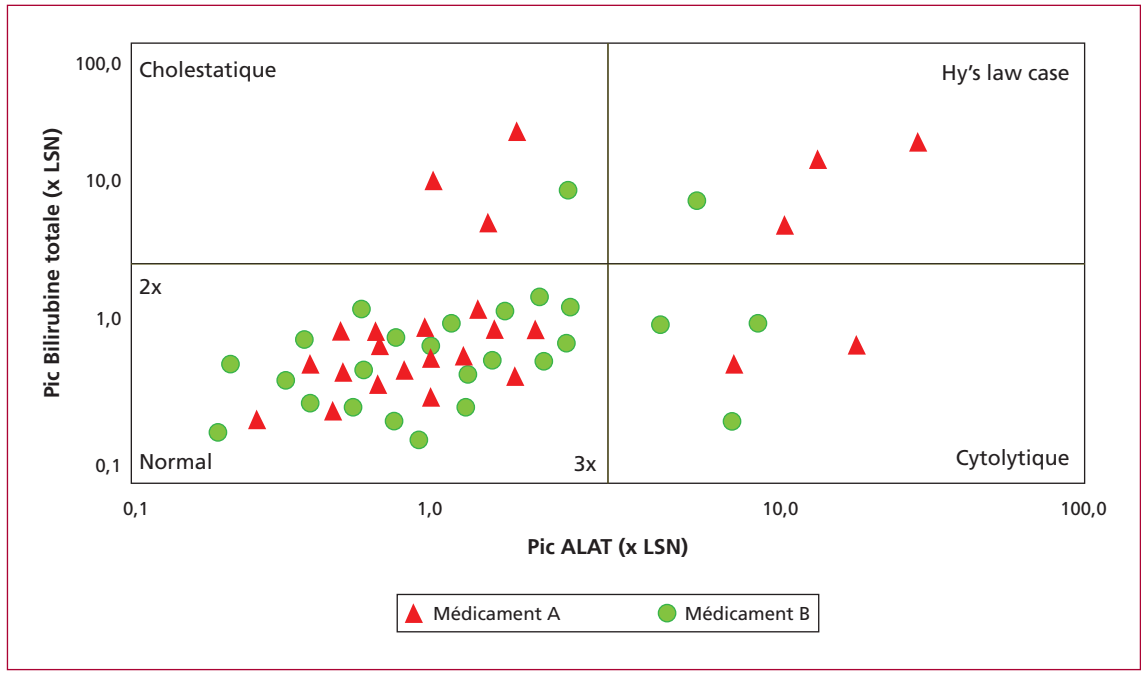

Figure 1. Outils ''eDISH'' *(Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity)*, d'après [7]. Chaque symbole représente la combinaison du pic de l'ALT et de la bilirubinémie totale exprimés en log du nombre de fois la limite supérieure de la normale pour chaque patient. Des couleurs et symboles différents sont utilisés pour individualiser les groupes thérapeutiques.

ment corrélée à la toxicité hépatique (> 200 µg/L 4h ou > 100 µg/L 8h après l'ingestion) [2].

• *Auto-anticorps spécifiques* (tableau 4)

L'hépatotoxicité de quelques médicaments est associée à la présence d'anticorps spécifiques. Ils associent une très bonne spécificité et sensibilité et constituent un très bon marqueur diagnostique. C'est le cas des anticorps anti-mitochondries de type 6 avec l'isoniazide, des anticorps anti-LKM2 ou anti-cytochrome 2C9 avec l'acide tiénilique, des anticorps anti-cytochrome 1A2 avec la dihydralazine, des anticorps anti cytochrome 3A avec les anti-épileptiques et des anticorps anti-cytochrome 2E1 avec l'halothane [1].

Un autre exemple intéressant est celui d'un anticorps anti-époxyde hydrolase, marqueur spécifique de l'hépatotoxicité de la Germandrée petit-chêne *(Teucrium chamaedrys)*. Cette plante médicinale, utilisée initialement comme antipyrétique et antalgique des douleurs abdominales a obtenue en 1986 une autorisation de mise sur le marché comme aide à l'amaigrissement [1]. En quelques mois, plus de 30 cas d'hépatites médicamenteuses ont été collectés par les centres de pharmacovigilance avec notamment des hépatites fulminantes [1, 9]. Elle a donc été retirée du marché et sa vente libre est désormais interdite. Le mécanisme d'hépatotoxicité a été ensuite démontré : l'oxydation de la Germandrée par le CYP 3A entraine la formation de métabolites réactifs qui sont la cible dans le sang des anticorps anti-époxyde hydrolase [9, 10].

> ***« Dans de rares cas, l'hépatotoxicité médicamenteuse est associée à la présence d'anticorps sériques spécifiques »***

• *Détection sérique d'adduits réactifs*

Un autre exemple de biomarqueur basé sur un des principaux mécanismes de toxicité est la formation de métabolites réactifs toxiques à partir du médicament [1]. Ce métabolite toxique peut se fixer de façon irréversible sur diverses organelles et structures moléculaires dont des protéines. Le complexe métabolite réactif-protéine forme un adduit qui peut être détectable dans le sang. Un exemple récent est la détection dans le sang ou les urines spécifiques d'un métabolite toxique formé à partir des alcaloïdes de la pyrrolizidine [9, 10]. À l'origine de la mise en place de ce biomarqueur, « Tusanqi », une préparation traditionnelle chinoise utilisée à visée antalgique, normalement sans risque mais ayant entrainé une série de 50 cas de syndrome d'obstruction sinusoïdal [10]. La toxicité a été

Tableau 3. Roussell Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), d'après [8].

Hépatite cytolytique		Hépatite cholestatique ou mixte	
Items	**Score**	**Items**	**Score**
Délai entre début du xénobiotique et hépatite			
5-90 jours	+2	5-90 jours	+2
< 5 ou > 90 jours	+1	< 5 ou > 90 jours	+1
Évolution ALT après arrêt du xénobiotique			
Diminution > 50 % en moins de 8 jours	+3	Diminution > 50 % en moins de 180 jours	+2
Diminution > 50 % en moins de 30 jours	+2	Diminution < 50 % en moins de 180 jours	+1
Diminution < 50 % après le 30e jour ou réascension des ALAT	–2		
Facteurs de risque			
Alcool chronique (> 2 verres par jour pour les femmes et > 3 pour les hommes)	+1	Alcool chronique (> 2 verres par jour pour les femmes et > 3 pour les hommes)	+1
Âge > ou = 55 ans	+1	Âge > ou = 55 ans	+1
		Grossesse	+1
Prise concomitante d'un autre médicament ou herbe médicinale			
Délai compatible	–1	Délai compatible	–1
Xénobiotique connu pour être hépatotoxique et délai compatible	–2	Xénobiotique connu pour être hépatotoxique et délai compatible	–2
Xénobiotique avec rôle évident de toxicité dans le cas (rechallenge)	–3	Xénobiotique avec rôle évident de toxicité dans le cas (rechallenge)	–3
Diagnostics différentiels			
Toutes les causes fréquentes sont éliminées	+2	Toutes les causes fréquentes sont éliminées	+2
Toutes les causes moins fréquentes sont éliminées	+1	Toutes les causes moins fréquentes sont éliminées	+1
Diagnostic différentiel hautement probable	–3	Diagnostic différentiel hautement probable	–3
Antécédent d'hépatotoxicité			
Réaction étiquetée en rapport avec un produit hépatotoxique	+2	Réaction étiquetée en rapport avec un produit hépatotoxique	+2
Réaction évoquée mais non étiquetée formellement	+1	Réaction évoquée mais non étiquetée formellement	+1
Réponse en cas de réexposition accidentelle			
Doublement des ALAT	+3	Doublement des ALAT	+3

Score total : ≤ 0 : exclu ; 1-2 : improbable ; 3-5 : possible ; 6-8 : probable ; ≥ 9 : hautement probable.

Tableau 4. Auto-anticorps spécifiques d'hépatotoxicité (d'après [9, 10]).

Xénobiotiques	Biomarqueurs spécifiques
Isoniazide	Ac anti-mitochondries de type 6
Acide tiénilique	Ac anti-LKM2 Ac anti-cytochrome 2C9 (CYP2C9)
Dihydralazine	Ac anti-cytochrome 1A2 (CYP1A2)
Anti-épileptiques	Ac anti-cytochrome 3A (CYP3A)
Halothane	Ac anti-cytochrome 2E1 (CYP2E1)
Germandrée petit chêne (*Teucrium chamaedrys*)	Ac anti-époxyde hydrolase

liée à une confusion entre deux plantes au cours de la fabrication de cette préparation, l'inoffensive *Sedum Aizoon* a été malencontreusement remplacée par la *Gycora Segetum* contenant des alcaloïdes toxiques [10]. Un biomarqueur des alcaloïdes de la pyrrolizidine a été mis en place, testé initialement chez le rat puis chez un patient ayant présenté un syndrome d'obstruction sinusoïdal mais avec une évolution favorable et a permis de poser le diagnostic de certitude avec une spécificité de 95,8 % et une sensibilité de 100 %. Le taux d'adduits de métabolites réactifs pyrroliques-protéine diminue rapidement les 40 premiers jours mais reste détectable dans le sang pendant environ 300 jours [9-11].

- *Métabolome*

Pour les lésions hépatiques induites par *Polygonum multiflorum*, une autre approche diagnostique est utilisée, basée sur la métabolomique (recherche de lysophosphatidylcholine, phosphatidylcholine, prostagladine, acides gras, 2,3,5,41-tétrahydroxy trans-stilbène-2-O -D-glucoside...) [10, 11].

Nouveaux biomarqueurs candidats

Les tests biochimiques et biologiques actuels manquent de sensibilité et de spécificité pour la détection précoce, la prédiction et l'évaluation de la sévérité des hépatites médicamenteuses. De plus, les mécanismes précis impliqués dans l'hépatotoxicité sont mal connus pour la plupart des médicaments. De ce fait, de nombreux biomarqueurs sont en cours d'évaluation et ont été proposés ces dernières années. On peut les classer selon le type d'information qu'ils peuvent apporter : détection précoce d'atteinte hépatique, marqueur de la progression ou pronostic *(tableau 5)*.

Marqueurs précoces de lésions hépatiques [12, 13]

- *Micro-ARN 122 et 192*

Les micro-ARN peuvent réguler l'expression des gènes après exposition à certains facteurs environnementaux ou toxiques. Les micro-ARN circulants, miR-122 et miR-192

Tableau 5. Objectifs et limites des nouveaux biomarqueurs (d'après [13]).

Objectif du biomarqueur	Biomarqueurs	Détection	Limites du biomarqueur
Détection précoce	Cytokératine 18 Micro-ARN 122 Total HMGB1 GLDH	Nécrose hépatocytaire	– Manque d'information concernant la spécificité et la sensibilité pour les hépatites idiosyncrasiques – Non hépato-spécifique sauf micro-ARN 122
	Cytokératine 18	Apoptose	– Non hépato-spécifique – Avantage non démontré
	Micro-ARN 122 Micro-ARN 192	Lésion hépatique non spécifique	– Micro-ARN 192 – Non spécifique de la lésion hépatique
	HMGB1 MCSFR1	Activation système immunitaire	– Nécessite une spectroscopie de masse
Pronostic/progression	HMGB1 MCSFR1 Ostéopontine Cytokératine 18 Acides biliaires	Risque de progression	– Avantage indéterminé comparé à ALT et bilirubinémie totale pour hépatite grave
Hépatite toxicité directe	Cytokératine 18, HMGB1, Micro-ARN 122, GLDH	Toxicité hépatique directe	– Les hépatites de mécanisme de toxicité directe sont souvent détectées au cours de la phase préclinique et donc rares dans les essais cliniques

sont hépato-spécifiques. Le micro-ARN 122 semble être un marqueur précoce de lésion hépatique (viral, alcool ou toxique). Dans les intoxications au paracétamol, le micro-ARN 122 est plus sensible et plus précoce que l'augmentation des transaminases. En cas de lésions musculaires, on n'observe pas d'augmentation du micro-ARN 122 dans le sang contrairement à l'ALAT. Il est donc plus spécifique dans cette situation.

- *Cytokératine 18*

C'est une protéine du cytosquelette très abondante au niveau hépatique mais non spécifique. Elle est relarguée en cas de nécrose hépatocytaire. Son augmentation est précoce en cas de toxicité hépatique, avant celle des ALAT.

- *HMGB-1* (High Mobility Group Box 1)

C'est une 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. Elle augmente précocement en cas de lésion hépatique, avant l'ALAT.

- *GLDH (glutamate dehydrogenase)*

C'est une enzyme présente dans la matrice mitochondriale hépatique mais aussi au niveau cérébral et rénal. Sa localisation est préférentielle au niveau centrolobulaire, lieu de la toxicité du paracétamol. Ce marqueur est plus sensible que d'autres enzymes cytosoliques.

> ***« Le micro-ARN 122 est un marqueur plus sensible et plus précoce que l'ALAT en cas d'hépatite médicamenteuse »***

Marqueurs d'un type de lésions hépatiques [12, 13]

- *MCSFR-1* (Macrophage Colony Stimulating Factor Receptor 1)

C'est un autre marqueur de l'activation du système immunitaire. Il est très augmenté dans les cas d'hépatotoxicité idiosyncrasique. Par exemple, il augmente en cas d'hépatotoxicité idiosyncrasique secondaire au flupirtine et non en cas de toxicité du paracétamol (toxicité directe) alors que les transaminases sont augmentées dans les deux cas.

Marqueurs pronostiques [12-14]

- *La cytokératine 18*

La cytokératine 18 pourrait également être un marqueur pronostique de l'atteinte hépatique car elle est plus augmentée chez les patients décédés ou transplantés après un surdosage en paracétamol en comparaison avec les patients ayant spontanément récupérés.

- *Les acides biliaires*

L'augmentation de certains acides biliaires (acide glycochenodéoxycholique, acide taurochenodeoxycholique, acide taurocholique) a été mise en évidence dans certains cas d'hépatotoxicité (flupirtine) même en l'absence de cholestase biologique. Ils sont associés à la gravité de l'hépatite car plus augmentés chez les patients avec hépatite fulminante [14].

- *MCSFR1 et ostéopontine*

MCSFR1 et ostéopontine sont plus élevées chez des patients avec hépatototoxicité et critères de gravité selon la règle « Hy's law » en comparaison a des patients n'ayant pas de critères de gravité (SAFE-T consortium, données non publiées).

- *HMGB1*

HMGB1 est aussi un marqueur pronostique.
En dehors des micro-ARN 122 et 192, ces biomarqueurs ne sont pas spécifiques du foie ou de médicaments particuliers et leur utilisation est peut-être difficile quand ils nécessitent la spectrométrie de masse. En attendant la confirmation de la validité de ces nouveaux biomarqueurs, l'association ALAT et bilirubine totale comme définie par la règle « Hy's law » reste actuellement la meilleure méthode pour prédire un évènement hépatotoxique grave dans un essai clinique.

Pharmacogénétique *(tableau 6)*

Depuis longtemps, un lien entre hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques, rares et imprévisibles, et facteurs génétiques est démontré de façon croissante à l'échelle d'une population. Cependant, peu d'associations robustes ont été mises en évidence entre pharmacogénétique et des médicaments spécifiques [15-17]. Jusqu'à présent, les études génétiques dans ce domaine reposaient sur l'hypothèse du gène candidat. Plus récemment, des études concernant tout le génome ont été réalisées chez les patients atteints d'hépatite médicamenteuse [16]. Cela a permis le développement d'un nouveau modèle de toxicité pour les hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques impliquant des voies métaboliques spécifiques du médicament qui génèrent des métabolites réactifs et des voies de signalisation communes conduisant à du stress cellulaire et de la nécrose (directement ou via des réactions immunitaires). Les variants génétiques identifiés sont

Tableau 6. Principaux gènes associés à une hépatotoxicité médicamenteuse, d'après [15-19].

Gènes impliqués	Xénobiotiques
Cytochromes P450 (CYP)	
CYP 2D6	Perhexiline
CYP 2C8	Diclofénac
CYP 2E1	Isoniazide
Déficit en N-acétyltransférase de type 2 (NAT2)	Sulfamides Dihydralazine Isoniazide
Glutathion S Transférase (GST)	
GST M1	Tacrine Troglitazone Anti-tuberculeux Carbamazépine Amoxicilline-acide clavulanique
GST T1	Anti-tuberculeux Troglitazone
MnSOD	Anti-tuberculeux
UDP-Glucuronosyltransférase (UGT)	
UGT 1 A	Tolcapone
UGT 2B7	Diclofénac
Transporteurs hépatobiliaires	
ABCC2	Diclofénac
Cytokines	
Il4, Il10	Diclofénac
Il6	Tacrine
POLG	Valproate
Complexes d'histocompatibilité MHC	
HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602	Amoxiciline-acide clavulanique
HLA B*5701 HLA DRB1*0701	Flucoxacilline
HLA DRB1 * 0701-DQA1*02	Ximelagatran
HLA DRB1*1501	Lumiracoxib
HLA DRB1*0701, DQA1*0201	Lapatinib
HLA A*3301	Hépatite cholestatique ou mixte
HLA A*3301	Terbinafine Fenofibrate Ticlodipine
HLA B*5701	Abacavir
HLA DRB1*1601-DQB1*0502	Flupirtine
HLA B*3502	Minocycline

présentés en fonction de leur rôle dans le métabolisme du médicament.

Les enzymes du métabolisme de la phase 1

La formation de métabolites réactifs par le cytochrome P450 joue un rôle clé dans la physiopathologie des hépatites médicamenteuses. De nombreuses études se sont intéressées aux différents variants du cytochrome et leur implication mais un lien robuste a été établi seulement dans de rares cas [15-17].

Les enzymes de détoxification de la phase 2

La N acétyltransférase 2 (NAT2) est impliquée dans les hépatites médicamenteuses. Il existe plusieurs variants avec une activité d'acétylation différente. Une faible capacité d'acétylation est associée à une augmentation du risque d'hépatotoxicité due aux sulfamides et à l'isoniazide [15]. Les glutathion transférases T1 et M1 sont des enzymes cytosoliques qui protègent la cellule du stress oxydatif, une réduction de son activité (génotype GST T1 et M1 null) est associée à un risque plus élevé d'hépatotoxicité des antibiotiques et des AINS par exemple [16]. La manganèse-superoxide-dismutase (MnSOD) est une enzyme mitochondriale elle aussi impliquée dans la protection de la cellule vis-à-vis du stress oxydatif. L'augmentation de l'activité de cette enzyme est associée à un risque accru d'hépatotoxicité. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé, peut-être via l'augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène [16]. Bien que la gluco-conjugaison soit un mécanisme de détoxification, elle peut parfois conduire à la production de métabolites toxiques réactifs. C'est le cas par exemple du diclofénac qui, lorsqu'il est gluco-conjugué par l'UGT2B7, produit des acyl-glucuronides qui peuvent être toxiques pour les hépatocytes. Le diclofénac est principalement métabolisé par le CYP2C9 mais la présence d'au moins un allèle du variant UGT2B7*2 est associée à un risque élevé d'hépatotoxicité [15-17].

Transporteurs hépatobiliaires

La détoxification hépatique des xénobiotiques se fait via leur conjugaison avec le glutathion, les sulfates ou les glucuronates. Ces métabolites conjugués sont ensuite transportés par les transporteurs hépatobiliaires à l'extérieur de l'hépatocyte, cette étape constitue une cible d'hépatotoxicité. L'excrétion des xénobiotiques dans la bile implique les transporteurs de la famille MRP : MDR1 (ABCB1), MDR3 (ABCB4), MRP2 (ABCC2) et BSEP (ABCB11). Les hépatites cholestatiques secondaires au sulindac, à la flucloxaciline, au terbinafine et au bosentan sont associées à une inhibition du BSEP canaliculaire. Les patients présentant des mutations des gènes codants pour BSEP et MDR3 ont trois fois plus de risques de développer une hépatite cholestatique secondaire à la prise de contraception orale, de certains antibiotiques, des inhibiteurs de la pompe à proton et des psychotropes [15, 16].

Complexes d'histocompatibilité MHC

Il y a une association établie entre certains polymorphismes HLA et les effets secondaires médicamenteux hépatiques ou non hépatiques. Une des premières associations mises en évidence est celle entre HLAB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 et amoxicilline-acide clavulanique, elle concerne 57 % des patients avec hépatites à l'association amoxicilline-acide clavulanique contre 12 % des patients sains [16].

Andrade *et al.* ont mis en évidence que les hépatites cholestatiques ou mixtes avaient plus fréquemment l'haplotype HLA-DRB1*15 et HLA-DQB1*06 et moins fréquemment l'haplotype DRB1*07 et DQB1*02 en comparaison aux hépatites cytolytiques [16].

Plus récemment, le ximelagatran, un anticoagulant oral, a été retiré du marché en raison de son hépatotoxicité. L'analyse du génome a mis en évidence un haplotype HLA DRB1*07 (OR 4,41) et DQA1*02 (OR 4,41) chez les patients avec hépatite médicamenteuse. De la même façon, une association très forte entre hépatotoxicité du flucloxacilline et HLA-B*5701 (OR 80,6) a été mise en évidence [18].

Le génotype HLA-B*35 : 02 est un test de diagnostic utile dans le cadre des hépatites secondaires à la minocycline car il permet de différencier une hépatite auto-immune idiopathique d'une hépatite auto-immune médicamenteuse alors que les marqueurs sérologiques (Ac anti-nucléaire et anti-muscle lisse) peuvent être présents dans les deux cas [19].

Dérégulation des cytokines

La dérégulation de la production de cytokines peut intervenir dans la pathogénèse des hépatites médicamenteuses. Des variants de l'interleukine 10 et 4 sont associés à l'hépatotoxicité secondaire au diclofénac [17].

ADN mitochondrial

Certains médicaments (valproate, salicylate, antirétroviraux) peuvent être hépatotoxiques via une toxicité mitochondriale. Une étude a mis en évidence une association entre la toxicité du valproate et des variants génétiques du gène codant pour l'ADN polymerase gamma mitochondrial [15].

> ***« Il y a une association établie entre certains polymorphismes HLA et les effets secondaires médicamenteux hépatiques »***

Autres outils [20, 21]

Parmi les autres outils mis au point pour diagnostiquer ou prédire les hépatites médicamenteuses, on peut signaler le logiciel DILIsym®. Ce logiciel mathématique intègre de nombreux paramètres (différentes cellules hépatiques, systèmes biochimiques intracellulaires, distribution et métabolisme des médicaments, variabilité interindividuelle…) pour prédire les risques d'hépatotoxicité des médicaments en cours de développement. Il a par exemple été utilisé avec succès pour explorer les réponses toxicologiques divergentes pour la tolcapone et l'entecapone, deux médicaments utilisés dans les études cliniques de la maladie de Parkinson chez l'homme.

Applications pratiques actuelles

L'association haplotype HLA et hépatotoxicité a parfois une valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 0,95. Dans ce cas, le génotypage pourrait être utilisé pour exclure l'implication d'un médicament incriminé et ainsi considérer d'autres diagnostics. La VPN peut aussi être utile pour différencier deux médicaments possiblement toxiques quand ils sont administrés de façon concomitante. Le génotype peut également être utilisé pour différencier les cas d'hépatite auto-immune idiopathique de celle induite par un médicament [18]. Dans les cas d'association forte avec un médicament spécifique, le génotypage a contribué à mieux déterminer le mécanisme d'hépatotoxicité du lumiracoxib et de la flucoxacilline [18, 22].

La capacité de prédire si un médicament peut être hépatotoxique chez un individu donné est un enjeu essentiel. Cela n'est pas encore possible mais les progrès sont en marche. Les tests prédictifs vont être d'interprétation de plus en plus rapide et de moins en moins coûteux. Dans un avenir proche, il est concevable de créer une carte métabolique génétiquement déterminée qui pourrait être utilisable par le prescripteur avant l'introduction d'un traitement.

Take home messages

- Les hépatites médicamenteuses sont la principale cause de retrait du marché des médicaments.
- Les tests hépatiques simples (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubinémie) permettent de définir l'existence d'une atteinte hépatique, son type et sa sévérité.
- Les marqueurs diagnostiques spécifiques sont rares : auto-anticorps, détection sérique d'adduits réactifs ou le dosage sanguin du médicament.
- De nouveaux biomarqueurs sanguins permettant une détection précoce du risque d'hépatotoxicité et sa gravité sont en développement et en cours de validation.
- Il existe une association entre pharmacogénétique et hépatotoxicité.

Conclusion

Les outils actuellement utilisés pour établir le diagnostic, le pronostic ou la gravité d'une hépatite médicamenteuse sont insuffisants. De grands progrès ont été faits pour découvrir de nouveaux biomarqueurs d'hépatotoxicité mais la plupart de ceux étudiés ont une valeur limitée parce qu'ils ne sont basés sur des études animales, qu'ils manquent de validation chez les humains, et qu'ils ne sont pas facilement disponibles dans pratique clinique. Des tests génétiques commencent à améliorer les possibilités diagnostiques des hépatites médicamenteuses. Dans un avenir proche, ils devraient permettre la prédiction du risque hépatique.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Larrey D, Ursic-Bedoya J, Meunier L. Drug-Induced hepatotoxicity. In: ER Schiff, WM Maddrey, R Kenjender Reddy (Eds), *Schiff's Diseases of the Liver*. New York : Wiley- Blackwell ; 2018 : 740-777.

2. LiverTox : http ://livertox.nlm.nih.gov.

3. Larrey D, Meunier L, Ursic-Bedoya J. Liver biopsy in chronic liver diseases: Is there a favorable benefit/risk balance? *Ann Hepatol* 2017 ; 16 : 487-9.

4. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, *et al*. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; 89 : 806-15.

5. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, *et al*. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatol Baltim Md* 2010 ; 52 : 730-42.

6. Mayoral W, Lewis JH, Zimmerman H. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1999 ; 15 : 208-16.

7. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, *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 : 243-52.

8. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci* 2015 ; 17 pii : E14. doi : 10.3390/ijms17010014.

9. Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: A new step with development of specific biomarkers. *J Hepatol* 2011 ; 4 : 599-601.

10. Teschke R, Larrey D, Melchart D, Danan G. Traditional Chinese Medicine (TCM) and Herbal Hepatotoxicity : RUCAM and the Role of Novel Diagnostic Biomarkers Such as MicroRNAs. Med Basel Switz. Medicine 2016 ; 3. pii : E18. doi : 10.3390/medicines3030018.

11. Lin G, Wang JY, Li N, *et al.* Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of Gynura segetum. *J Hepatol* 2011 ; 4 : 666-73.

12. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, *et al*. Drug-induced liver injury: Recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017 ; 6 : 1154-64.

13. Teschke R, Schulze J, Eickhoff A, Danan G. Drug induced liver injury: Can biomarkers assist RUCAM in causality assessment? *Int J Mol Sci* 2017 ; 18. pii : E803. doi : 10.3390/ijms18040803.

14. Woolbright BL, McGill MR, Staggs VS, *et al.* Glycodeoxycholic acid levels as prognostic biomarker in acetaminophen-induced acute liver failure patients. *Toxicol Sci* 2014 ; 142 : 436-44.

15. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2246-59.

16. Andrade RJ, Robles M, Ulzurrun E, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Insights from genetic studies. *Pharmacogenomics* 2009 ; 10 : 1467-87.

17. Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, *et al.* Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology* 2004 ; 39 : 1430-40.

18. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, *et al.* HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 816-9.

19. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, Serrano J, Stolz A, Daly AK, *et al.* Minocycline hepatotoxicity : Clinical characterization and identification of HLA-B∗35 : 02 as a risk factor. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 137-44.

20. http://www.dilisym.com.

21. Longo D, Yang Y, Watkins P, Howell B, Siler S. Elucidating Differences in the Hepatotoxic Potential of Tolcapone and Entacapone With DILIsym®, a Mechanistic Model of Drug-Induced Liver Injury. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2016 ; 5 : 31-9.

22. Pillans PI, Ghiculescu RA, Lampe G, Wilson R, Wong R, Macdonald GA. Severe acute liver injury associated with lumiracoxib. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 27 : 1102-5.