

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 76**

L'hepatotoxicite des anti-inflammatoires  
non steroïdiens

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mme. Hanane MOUL EL BAB**

*Née le 18 Janvier 1983 à Tanger*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Pharmacie

**MOTS CLES:** AINS – Foie – Hépatotoxicité – Mécanisme d'Hépatotoxicité.

JURY

**Mr. Y. CHERRAH**  
Professeur de Pharmacologie  
**Mr. T. DAKKA**

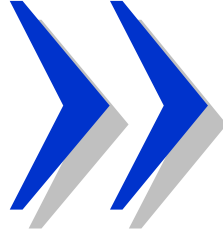
**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

Professeur Habilité de Physiologie  
**Mr. W. MAAZOUZI**  
Professeur d'Anesthésie Réanimation  
**Mr. A. AOURARH**  
Professeur de Gastro-Entérologie

}

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNANOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHE Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOUI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

#### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### PROFESSEURS AGREGES :

##### Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOUACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Saïd  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHAH Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUIJLAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Btissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# **Dédicaces et Remerciements**

Je dédie ce travail...

A mes adorables parents et mon petit frère pour leur soutien infini, leur patience incomparable, leur amour. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances. Je tiens à vous dire que je ne pourrais jamais rendre ne serait ce qu'une partie infime de ce que je vous dois.

A mon cher mari pour sa compréhension et sa générosité infinie. Merci d'avoir été toujours à mes cotés.

A ma petite fille Doha que j'adore. Que dieu la protège.

A toute ma famille et mes amies sans exception.

**A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Mesieur le Professeur Yahya CHERRAH**

**Professeur de Pharmacologie**

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

**A MON MAITRE ET RAPORTEUR DE THESE**

**Monsieur le professeur Taoufiq DAKKA**

**Professeur de Physiologie**

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ;  
nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques  
judicieuses ont permis de l'affiner.

Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Monsieur le professeur Wajdi MAAZOUZI**

**Professeur de réanimation et anesthésie**

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**Monsieur le professeur Abdelaziz AOURARH**

**Professeur d'hépatogastroentérologie**

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury. C'est un vrai honneur pour  
moi.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes  
remerciements les plus sincères.

# Liste des abréviations

- AINS : anti inflammatoire non stéroïdien
- CYP : cytochrome P
- UDPGT : Uridine Di Phosphate glucuronyl-transferase
- NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogéné
- ATP : Adénosine tri phosphate
- ADP : Adénosine Di Phosphate
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- HLA : human leukocyte antigen
- MRAH : médicaments responsables d'atteintes hépatiques
- CMH : Complexe Majeur d'Histocomptabilité
- COX : cyclo oxygénase
- PG : prostaglandine
- TX : thromboxanes
- PGI<sub>2</sub> : prostacycline
- HPETE : Acide Hydroperoxyeicosatetraenoïques
- PAL : phosphatases alcalines
- ALAT : alanine aminotransférase
- Cp : comprimé
- Suppo : suppositoire
- IM : intra musculaire

# Liste des tableaux

- Tableau I : Les AINS liés à l'hépatotoxicité selon une large série d'étude des MRAH
- Tableau II : Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique
- Tableau III : Facteurs de risque de l'hépatotoxicité médicamenteuses
- Tableau IV : Principales formes d'AINS destinées à l'adulte, commercialisées au Maroc.
- Tableau V : AINS hépatotoxiques.
- Tableau VI: Examens complémentaires systématiques, à l'exclusion de situations particulières
- Tableau VII : Caractéristiques des hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques et mixtes et de la cholestase pure d'origine médicamenteuse
- Tableau VIII : Caractéristiques des cas d'hepatotoxicité au nimésulide rapportés dans la littérature

# Table de Matière

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>3</b>
<b>Résultats et Discussion .....</b>	<b>5</b>
<b>I - Foie et médicaments : .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Rappel anatomo-physiologique du foie .....</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomie du foie .....	5
1.1.1 Anatomie descriptive.....	5
1.1.2 Anatomie fonctionnelle .....	6
1.2 Anatomie des voies biliaires.....	7
1.3 Physiologie du foie et des voies biliaires .....	8
<b>2. Métabolisme hépatique des médicaments .....</b>	<b>11</b>
2.1 Mécanisme généraux du métabolisme hépatique des médicaments.....	11
2.1.1 Extraction hépatique des médicaments .....	11
2.1.2 Métabolisation hépatique des médicaments .....	12
2.1.3 Elimination des médicaments.....	15
2.2 Particularités du métabolisme des AINS .....	16
2.2.1 Extraction hépatique des AINS .....	16
2.2.2 Métabolisation des AINS .....	16
2.2.3 Elimination des AINS .....	18

<b>II - Hépatotoxicité des AINS.....</b>	<b>19</b>
<b>1 Généralités .....</b>	<b>19</b>
1.1 Définition.....	19
1.2 Epidémiologie.....	20
<b>2 Mécanismes de l'hépatotoxicité : .....</b>	<b>24</b>
2.1 Mécanismes généraux des médicaments :.....	24
2.1.1 Hépatotoxicité dose dépendante .....	24
2.1.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique .....	24
2.2 Particularités de l'hépatotoxicité liée aux AINS .....	29
2.2.1 Hépatotoxicité dose dépendante : .....	29
2.2.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique .....	29
2.2.2.1 L' hépatotoxicité par atteinte mitochondriale : .....	29
2.2.2.2 Polymorphisme génétique .....	30
<b>3 AINS hépatotoxiques.....</b>	<b>32</b>
3.1 Généralités :.....	32
3.1.1 Mécanisme d'action des AINS.....	32
3.1.2 Classification des AINS .....	33
3.1.3 Pharmacocinétique des AINS.....	41
3.1.4 Principales formes d'AINS au Maroc .....	43
3.2 AINS hépatotoxiques.....	45
<b>4 Diagnostic de l'hépatotoxicité des AINS : .....</b>	<b>49</b>
4.1 Enquête chronologique.....	49

4.2	Enquête étiologique .....	50
4.3	Diagnostic des atteintes hépatiques aiguës .....	52
4.3.1	Diagnostic des atteintes hépatiques cytolytiques .....	52
4.3.2	Diagnostic des atteintes hépatiques cholestatiques et mixtes.....	55
4.4	Diagnostic des atteintes hépatiques chroniques .....	56
4.4.1	Hépatites subaiguës .....	56
4.4.2	Hépatites chroniques .....	56
4.4.3	Cirrhoses.....	57
4.5	Diagnostic des hépatites granulomateuses .....	57
4.5.1	Diagnostic de la Stéatose .....	58
<b>5</b>	<b>Prise en charge thérapeutique et suivi de l'hépatotoxicité des AINS .....</b>	<b>59</b>
5.1	prise en charge thérapeutique .....	59
5.1.1	L'interruption du traitement.....	59
5.1.2	Traitement médicamenteux .....	61
5.2	Suivi des hépatites aiguës liées aux AINS .....	62
<b>6</b>	<b>Pronostic de l'hépatotoxicité des AINS .....</b>	<b>64</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>67</b>
	<b>Annexes</b>	
	<b>Références bibliographiques</b>	

# Introduction

Les AINS sont une classe thérapeutique caractérisée par une structure chimique hétérogène et des effets thérapeutiques communs. Ce sont des produits de synthèse, tous anti-inflammatoires mais dénués d'action stéroïdienne.

Les AINS représentent l'une des classes médicamenteuses les plus consommées dans le monde entier (sur prescription ou par automédication). En raison de leurs actions diverses : antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire. Cependant, le bénéfice thérapeutique des AINS est limité par la survenue de plusieurs effets indésirables parfois potentiellement graves, notamment hépatiques, qui les placent au premier rang de l'iatrogénie médicamenteuse.

Les AINS sont essentiellement métabolisés par le foie d'où leur imputation dans la survenue de presque tous les types d'atteinte hépatique.

Malgré les progrès de la toxicologie et l'ampleur des études cliniques effectuées avant leur commercialisation, la toxicité hépatique liée aux AINS demeure la première cause de mortalité d'origine médicamenteuse et de retrait du médicament du marché.

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des toxicités hépatiques liées aux AINS est une tâche laborieuse, étant donné les difficultés rencontrées pour établir un lien de causalité entre la prise d'un AINS donné et la pathologie hépatique observée. De même les mécanismes de

l'hépatotoxicité des AINS sont complexes et découlent de l'interférence de plusieurs réactions métaboliques et immunologiques. Ces mécanismes demeurent encore incomplètement dévoilés.

Il est néanmoins important de préciser que d'importants progrès ont été réalisés dernièrement dans la connaissance du métabolisme des AINS et de sa régulation ainsi que dans les mécanismes de la toxicité hépatique des AINS.

Nous voudrions à travers ce sujet de thèse de faire le point sur l'état des lieux de l'hépatotoxicité liée aux AINS. Ainsi, nous présenterons les données épidémiologiques, la nature de la toxicité hépatique liées aux AINS, les mécanismes actuellement incriminées ainsi que les bases de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hépatotoxicité liées aux AINS.

# Matériels et méthodes

- Matériels :

On a effectué une recherche bibliographique exhaustive principalement dans :

- les moteurs et sites de recherche suivants : Science direct, l'EMC-consulte, Medline, John Libbey Eurotext, BMJ, et Google scholar.
- Les ouvrages de références suivants : l'abrégé de pharmacologie, précis de chimie thérapeutique, Pharmacologie médicale, traité d'hépatologie clinique, principes fondamentaux de gastro entérologie.
- Les travaux de terrains nationaux : thèse de médecine (Les effets indésirables des AINS), thèses de pharmacie (la physiopathologie des hépatites médicamenteuse, les hépatopathies médicamenteuses)

Les mots clés utilisés dans cette recherche étaient : AINS, foie, hépatotoxicité, mécanismes d'hépatotoxicité.

Le mesh bilingue (medical subjects heading) a été utilisé pour la traduction des mots clés en anglais.

Les références bibliographiques utilisées dans cette thèse s'échelonnent entre 1998 (pour la plus ancienne) et 2009.

- Méthodes :

On est parti de 150 références qui traitent les atteintes hépatiques liées aux médicaments en général. On a sélectionné les plus pertinents, 111 références dont 58 qui traitent spécifiquement les atteintes hépatiques liées aux AINS.

# Résultats et Discussion

## I - Foie et médicaments

### 1. Rappel anatomo physiologique du foie

#### 1.1 Anatomie du foie

##### 1.1.1 Anatomie descriptive [1, 5]

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Son poids est de 1400 à 1500 g. Il occupe la région de l'hypocondre droit, s'étendant du 5<sup>ème</sup> espace intercostal vers le bas, dans l'alignement du centre de la clavicule, jusqu'au rebord costal droit. L'anatomie morphologique « classique » du foie individualise deux lobes principaux (droit et gauche) et deux lobes accessoires (carré et caudé ou de Spiegel). Il a trois faces :

- Face supérieure ou diaphragmatique
- Face inférieure ou viscérale : Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H
- Face postérieure

### **1.1.2 Anatomie fonctionnelle [1, 4, 5, 6]**

L'anatomie fonctionnelle est fondée sur la vascularisation à l'intérieur du parenchyme. Le foie est un organe porte, c'est-à-dire interposé entre deux circulations veineuses : la circulation porte et la circulation cave par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques.

L'apport sanguin hépatique est double par :

- La veine porte qui draine le territoire splanchnique (veine splénique, veine mésentérique supérieure et veine mésentérique inférieure) et apporte les 2/3 du volume sanguin hépatique ;
- L'artère hépatique issue du tronc cœliaque.

L'ensemble veine porte - artère hépatique constitue, avec le canal cholédoque, le pédicule hépatique. La ramification de ce pédicule permet d'isoler 8 segments. La numérotation de ces segments a été déterminée par Couinaud, en partant du centre vers la périphérie (Figure 1).

Le sang quitte le foie par trois veines sus-hépatiques principales (droite, médiane et gauche) et des veines accessoires qui drainent le segment 1 (ou lobe de Spiegel). Les veines sus-hépatiques principales délimitent 4 secteurs composés chacun de 1 à 2 segments : latéral gauche (segments 2 et 3), paramédian gauche (segment 4), paramédian droit (segments 5 et 8) et latéral (ou postérieur) droit (segments 6 et 7). Elles se jettent dans la veine cave inférieure.

L'organisation hépatique est lobulaire. La plus petite unité opérationnelle est l'acinus (figure 2). On y distingue les cellules suivantes :

- la cellule parenchymateuse : l'hépatocyte (représentent 60 % de la masse cellulaire)
- les cellules sinusoidales composées de :
  - cellules endothéliales,
  - cellules de Kupffer,

- cellules étoilées du foie également dénommées cellules de Ito ou cellules périsinusoïdales et
- Lymphocytes associés du foie.

La matrice extracellulaire, très structurée, est composée de collagène, de glycoprotéines, de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes. La synthèse de ces constituants se fait par toutes les cellules du foie à différents degrés, principalement les cellules étoilées [2].

L'innervation hépatique est assurée par un plexus de fibres sympathiques et parasympathiques, qui pénètre dans le foie avec l'axe artérioportale. Ce plexus se termine au contact de l'aire centro-lobulaire [4].

## **1.2 Anatomie des voies biliaires**

### **1.2.1 Les voies biliaires intra hépatiques**

Les cellules hépatiques déversent la bile dans les premières structures biliaires qui sont les ductules (également appelés cholangioles). La bile se déverse ensuite vers les canaux biliaires interlobulaires, puis dans les canaux biliaires septaux.

Ces petits canaux biliaires situés dans les espaces portes forment ensuite les premiers canaux biliaires de grande taille qui sont les canaux segmentaires.

### **1.2.2 Les voies biliaires extra hépatiques**

A la sortie du foie, les canaux biliaires droit et gauche forment la voie biliaire principale.

### **1.2.3 Voie biliaire accessoire**

Celle-ci comprend deux structures : la vésicule biliaire qui est un sac collecteur en forme de poire et le canal cystique qui en sort.

### **1.2.4 Le cholédoque**

C'est la réunion du canal cystique et du canal hépatique commun. Le cholédoque traverse la tête du pancréas et se termine au niveau de l'ampoule de Vater à la partie interne du deuxième duodénum.

## **1.3 Physiologie du foie et des voies biliaires [3, 4, 5, 7]**

### **1.3.1 Physiologie du foie**

- Réservoir de sang :

Le foie reçoit environ 1500 ml/min du sang. Il en contient en permanence 450 ml (10% du volume sanguin) et peut s'expandre (1,5 l) en cas d'insuffisance cardiaque.

- Rôle immunitaire :

Le foie joue un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire grâce au vaste réseau de vaisseaux lymphatiques qui le draine ainsi qu'aux macrophages hépatiques (cellules de Kupffer). Les cellules de Kupffer interviennent dans les fonctions immunitaires par leur propriété de phagocytose d'agents infectieux et de cellules tumorales.

Le foie est aussi un organe important pour le maintien de l'homéostasie systémique des lymphocytes T, régulant leur apoptose et permettant l'élimination des cellules activées devenues inutiles à l'issue d'une réaction immune.

▪ Fonction métabolique :

- *Métabolisme glucidique* : le foie joue un rôle important dans le maintien de la glycémie par :

- Le stockage du glucose sous forme de glycogène ;
- La libération du glucose à partir du glycogène (glycogénolyse) ;
- La synthèse du glucose à partir d'acides aminés et d'acides gras (néoglucogenèse)

- *Métabolisme lipidique* : le foie assure la synthèse et la dégradation des lipides par :

- L'oxydation des acides gras (production d'énergie) ;
- La synthèse des lipoprotéines (transport des lipides) ;
- La synthèse du cholestérol (hormones surrénaliennes, ovariennes et testiculaires) ;
- La transformation du glucose et des protéines en graisse (stockage).

- *Métabolisme protidique* : le foie assure :

- La désamination et la transamination ;
- La synthèse de l'urée (élimination de l'ammoniaque) ;
- La synthèse de près de 90% des protéines plasmatiques (albumine...).

- *Autres fonctions* : le foie joue aussi un rôle important dans :

- Le stockage de certaines vitamines : vitamine A, D, B12
- La synthèse de certains facteurs de la coagulation :
  - dépendants de la vitamine K : II, VII, IX, X
  - indépendants de la vitamine K : V
- le stockage du fer non contenu dans l'hémoglobine (lié à la ferritine)
- le métabolisme de certains médicaments et hormones (voir chapitre du métabolisme des médicaments)
- Excrétion biliaire : le foie est une glande digestive exocrine par sa sécrétion de bile, acheminée par les canaux biliaires vers le duodénum. Il synthétise environ 600 à 1200 ml de bile par jour.

### **1.3.2 Physiologie des voies biliaires [3, 5]**

La bile est une solution aqueuse, iso-osmotique par rapport au plasma, contenant moins de 5 % de solides. Elle est élaborée initialement dans les hépatocytes, puis modifiée par les activités de sécrétion et de réabsorption des cholangiocytes (cellules épithéliales biliaires). Le principal déterminant de la formation de la bile est un processus de filtration osmotique dû au transport actif des acides biliaires et de solutés osmotiquement actifs.

La fonction biliaire conditionne l'absorption intestinale des lipides, des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K, par exemple), assure l'homéostasie du cholestérol et l'élimination de différents produits de dégradation, comme ceux de l'hémoglobine, sous forme de bilirubine. La bile est la voie d'excrétion principale des métabolites toxiques.

## 2. Métabolisme hépatique des médicaments

### 2.1 Mécanismes généraux du métabolisme hépatique des médicaments

#### 2.1.1 Extraction hépatique des médicaments

La phase initiale d'extraction hépatique des médicaments présents dans le flux sanguin périphérique dépend de plusieurs facteurs :

- L'effet de premier passage hépatique :

Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et pour les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée par voie orale est captée lors du premier passage dans le sang porte, c'est-à-dire avant même d'atteindre la circulation générale. Lorsque l'extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale. C'est l'effet de premier passage hépatique que la voie d'administration intraveineuse permet de limiter [15].

- Le Flux sanguin hépatique :

Le foie élimine la totalité du substrat apporté par le flux sanguin hépatique dans le cas des médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique. L'extraction hépatique et la biodisponibilité (fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée) des médicaments fortement extraits par le foie dépendent donc en partie des paramètres hémodynamiques [15].

- La Fixation protéique :

De nombreux médicaments soumis au métabolisme hépatique et/ou à l'élimination hépatobiliaire sont initialement fortement liés aux protéines plasmatiques (l'exemple des AINS). Dans le plasma, les deux principales protéines responsables de la fixation des médicaments sont

l'albumine et l'alpha1-glycoprotéine acide (orosomucoïde). Ces deux protéines sont synthétisées par le foie. L'albumine, majoritaire, fixe les médicaments acides alors que l'orosomucoïde, moins concentrée dans le plasma, fixe préférentiellement les substances basiques [16, 17].

L'extraction hépatique dépend non seulement de la fixation protéique extracellulaire, mais aussi de la fixation intracellulaire. Après extraction du flux sanguin, les médicaments, anioniques ou cationiques sont fixés par les protéines et organites intracellulaires [15,16].

### **2.1.2 Métabolisation hépatique des médicaments**

Après extraction hépatique, le métabolisme hépatique du médicament est considéré comme un processus de détoxification puisqu'il transforme un composé actif en un métabolite inactif [16,18].

Le métabolisme hépatique permet la transformation par des réactions enzymatiques, des composants lipophiles (seuls à pouvoir traverser les membranes biologiques et avoir accès à leurs tissus cibles) en composés hydrophiles dont l'élimination est par conséquent possible (Figure 3) [16].

Le métabolisme hépatique des médicaments est classiquement divisé en deux phases successives. La phase I, dite de fonctionnalisation. La phase II, dite de détoxification et des réactions de conjugaison (figure 3).

#### **2.1.2.1 Réactions de phase I**

La première phase dépend du CYP450. Ce système enzymatique est à l'origine de réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ces réactions conduisent à des dérivés dont

les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (-COOH) [9].

Les CYP450 sont des protéines contenant de l'hème qui cohabitent dans la membrane du réticulum endoplasmique (« microsomes ») des hépatocytes ou dans la membrane interne des mitochondries avec la NADPH-CYP-450 réductase [7].

Il existe une nomenclature qui permet de regrouper les systèmes enzymatiques concernés en grandes classes. Les CYP1, CYP2 et CYP3 sont les trois principales familles responsables du métabolisme des médicaments. Parmi celles-ci, le CYP3A constitue l'enzyme la plus abondamment exprimée au niveau hépatique et la plus impliquée dans la biotransformation des médicaments [14].

- *Réactions d'oxydation*

Elles sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH, de l'oxygène moléculaire et passent par les CYP450 (Figure 4).

- *Réactions de réduction*

Elles sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne [8].

- *Réactions d'Hydrolyse*

C'est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide est très rapide chez l'homme [8].

### 2.1.2.2 Réactions de phase II :

Les médicaments ou métabolites de phase I qui ne sont pas suffisamment polaires pour pouvoir être excrétés par le rein; sont rendus plus hydrophiles par conjugaison avec des substituants endogènes dans le foie [11].

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycofolle, au sulfate ou à l'acétyl.

- *Glucuroconjugaison*

La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase [8]. Ce sont des transférases membranaires et cytosoliques dont les UDPGT sont les plus représentatives. Exclusivement localisées dans les membranes des hépatocytes, elles sont strictement phospholipidodépendantes et inactivées lors de toute perturbation de l'édifice membranaire [4].

Les glucuroconjugés sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile.

### 2.1.2.3 Les énantiomères

De nombreux médicaments possèdent dans leur structure chimique un carbone asymétrique, de sorte qu'ils ne sont pas uniques mais existent sous forme racémique. Les énantiomères, qui au plan physico-chimique ne diffèrent que par leur pouvoir rotatoire, ont souvent des propriétés pharmacodynamiques très différentes, en terme d'activité. Les voies métaboliques ne sont pas les mêmes pour chaque énantiomère [8].

### 2.1.3 Elimination des médicaments

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie. Ce dernier participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. La quantité de médicament éliminé par le foie dépend à la fois du nombre de molécules qui y parviennent et de l'efficacité du tissu hépatique à les métaboliser [9].

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la demi-vie. La  $t_{1/2}$  correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration [10].

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, elle établit une relation mathématique entre la concentration de la substance (dans le plasma) et la quantité éliminée par unité de temps, soit :

$$\text{Quantité éliminée par minute} = \text{clairance} \times \text{concentrations plasmatique}$$

Elle s'exprime en volume de plasma totalement épuré par unité de temps.

La clairance s'exprime aussi en fonction de l'organe éliminateur (clairance rénale, clairance hépatique...). La clairance hépatique se décompose en deux :

- *La clairance métabolique :*

Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple). Elle traduit la fonction brute du foie. Elle dépend d'autre part de la fraction libre plasmatique du médicament qui est fonction du degré de fixation protéique.

- *La clairance biliaire :*

C'est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine principalement les molécules de forte masse moléculaire. La sécrétion biliaire est le plus souvent active par le biais de transporteurs.

## **2.2 Particularités du métabolisme des AINS**

### **2.2.1 Extraction hépatique des AINS [10,18]**

Les AINS sont des acides faibles, d'où leur bas coefficient d'extraction hépatique ( $E_h < 0,3$ ). L'aspirine est par contre moyennement extraite ( $0,3 < E_h < 0,7$ ). Ces médicaments sont également connus être « enzymes dépendants ».

La clairance hépatique des AINS dépend surtout des capacités enzymatiques hépatiques et de leur liaison aux protéines plasmatiques, surtout qu'ils sont fortement liés (99%). L'effet de premier passage hépatique des AINS n'est pas susceptible d'être important. En revanche, ils sont plus sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques impliquées lors de la métabolisation hépatique des médicaments [18].

### **2.2.2 Métabolisation hépatique des AINS**

- Les salicylés : Acide acétylsalicylique (Aspirine)

L'Aspirine est hydrolysée dans le foie en acide salicylique [33].

- Les arylcarboxyliques :

Les AINS appartenant à la classe des dérivés carboxyliques ont la particularité de se conjuguer avec des acides aminés endogènes tels que la glycine. La réaction aboutissant à la

formation d'une liaison amide nécessite l'activation du groupement carboxylique en son dérivé acyl-coenzyme A [13].

- Les Aryl acétate : Diclofenac

Le Diclofenac est majoritairement transformés en 4'-hydroxy diclofenac par CYP2C9 [33,23]. Il subit aussi une glucuronidation par UGT2B7 pour former Diclofenac acylglucuronide (figure 5) [19].

- Les Aryl propionique : Ibuprofène

L'ibuprofène subit une importante bioconversion énantiomérique. Il est largement (90 % de la dose) métabolisé au niveau hépatique en composés inactifs par hydroxylation ou oxydation de la chaîne isobutyle puis formation de dérivés conjugués. Une quantité inférieure à 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée [12].

- Les pyrazolés : Phénylbutazone

Pour la majorité des AINS, il existe un métabolisme hépatique aboutissant à la formation de métabolites inactifs. Il y a une exception pour les pro-médicaments.

La phénylbutazone est transformée au niveau du foie en oxyphenbutazone qui possède une activité anti-inflammatoire. Elle subit une bioconversion énantiomérique [8, 12, 13].

- Les indolés : Sulindac

Le Sulindac est aussi un pro-médicament qui nécessite une biotransformation dans le foie pour se transformés en produit actif [8, 12, 13].

- Les coxibs : Rofécoxib, Célécoxib

Ils subissent un métabolisme hépatique. Le Rofécoxib (retiré du marché) subit une réduction cytosolique et le Célécoxib subit une oxydation par le cytochrome P450 2 C9, 3A4 (figure 4) [21].

### **2.2.3 Elimination des AINS**

La plupart des AINS sont éliminés par les reins sous forme active et de métabolites. Certains ont en outre une excrétion biliaire avec un cycle hépatique (indométacine, diclofenac, piroxicam) [13].

## II - Hépatotoxicité des AINS

### 1. Généralités :

#### 1.1 Définition de l'hépatotoxicité:

Le foie est l'organe principal de clairance, de biotransformation et d'excrétion des médicaments ce qui le rend une cible privilégiée de la toxicité liée aux médicaments.

Les hépatites médicamenteuses peuvent être liées soit à une toxicité directe, soit à une réaction immuno-allergique ou auto-immune. Dans les 2 cas, l'élément déterminant est la formation d'un métabolite réactif du médicament par une enzyme de la famille du CYP-450. Ces métabolites sont chimiquement instables et réagissent spontanément in situ, avec des molécules de leur environnement qu'ils modifient (protéines, lipides insaturés, glutathion). L'hépatocyte possède néanmoins plusieurs systèmes de protection capables d'inactiver ces métabolites réactifs instables ou de s'opposer à leurs effets toxiques. Une hépatite d'origine toxique survient lorsque le métabolite réactif est formé en grande quantité, débordant ainsi les systèmes protecteurs. Le métabolite provoque alors des lésions moléculaires variées, pratiquement toutes les cellules présentes dans le foie peuvent être affectées par les médicaments. L'atteinte des hépatocyte provoque une hépatite aiguë, une stéatose, une phospholipidose, une stéatohépatite et une hépatite granulomateuse. L'atteinte des cholangiocytes provoque une cholangite. L'atteinte des Cellules endothéliale donne La maladie veino-occlusive et la dilatation sinusoidale. Enfin l'atteinte des cellules d'Ito engendre une fibrose périsinusoïdale (figure 6) [20, 25, 55].

## **1.2 Epidémiologie de l'hépatotoxicité médicamenteuse :**

L'iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé majeur comme le révèlent deux études récentes faites en France. La première réalisée sur la base d'une enquête un jour donné, au groupe hospitalier Bichat Claude Bernard, montrait que les accidents iatrogènes essentiellement médicamenteux sont d'environ 10 % [35]. De façon voisine, dans une étude prospective effectuée sur 6 mois dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Montpellier en 2003, on constatait une hospitalisation pour cause iatrogène de 11 %, en grande majorité représentée par des effets secondaires médicamenteux [26]. La contribution hépatique, sans être la plus fréquente, est importante à prendre en considération par sa gravité. En effet, les atteintes hépatiques représentent la première cause de mortalité liée à la prise de médicaments et la principale cause de retrait de ceux-ci du marché pharmaceutique.

Le paysage de l'hépatotoxicité médicamenteuse est en perpétuelle évolution et les deux dernières années l'ont bien confirmé. Malgré une littérature très abondante dans ce domaine, on constate que les données épidémiologiques sont finalement très limitées et basées essentiellement sur des analyses rétrospectives faites à partir des notifications spontanées d'atteintes hépatiques recueillies dans les centres de pharmacovigilance [36]. Ce n'est que très récemment que deux études prospectives viennent d'apporter des informations plus précises sur l'épidémiologie de la toxicité hépatique médicamenteuse [37, 54].

La première étude prospective a été centrée sur les causes d'insuffisance hépatocellulaire aiguë à partir de 17 centres de soins intensifs aux Etats-Unis, regroupant 308 malades sur une période de 41 mois [37]. Cette étude montre que la première cause est l'intoxication massive au

paracétamol (39 % des cas). Les causes médicamenteuses idiosyncrasiques sont de l'ordre de 13 % des cas, juste au même niveau que les hépatites virales A et B combinées (12 %). Dans 17 % des cas, la cause reste indéterminée [28,30, 31].

La seconde étude, réalisée en France dans la Nièvre sur la période 1997-2000 et concernant un bassin de population de 81 000 personnes, a permis d'évaluer l'incidence de l'hépatotoxicité à près de 14 p. 100.000 [54]. Cette étude montre aussi que la prévalence des accidents hépatiques médicamenteux dans la population française pourrait être 16 fois plus élevée que celle évaluée d'après les notifications spontanées aux centres de Pharmacovigilance [54]. Cela indique donc une très large sous-estimation de l'hépatotoxicité des médicaments.

Dans la 14<sup>ème</sup> mise à jour du fichier Hépatox® (banque de données exhaustive des cas d'atteinte hépatique médicamenteuse publiés dans la littérature internationale), La liste des principes actifs incriminables, dans la survenue d'atteinte hépatique comporte 1216 dénominations communes internationales [27].

Au Maroc, une étude rétrospective réalisée par le centre marocain de pharmacovigilance (CMPV), entre Janvier 1994 et Décembre 2002, a retrouvé 130 cas d'hépatotoxicité médicamenteuses. Les médicaments les plus impliqués ont été les antituberculeux (73.07%), les AINS (3.85%), les antibiotiques (3.85%) et les antiépileptiques (3.07%) [22].

Selon l'ouvrage de référence Davies' Textbook of Adverse Drug Reactions [56], l'incidence des atteintes hépatiques symptomatiques liées aux AINS est estimée entre 1 et 50 pour 100.000 patients traités. Une élévation asymptomatique des transaminases est cependant plus fréquente (incidence de l'ordre de 15%). Les

données recueillies par les systèmes de notification spontanée ne permettent pas de comparer le risque d'hépatotoxicité des différents AINS. Des études épidémiologiques s'avèrent donc nécessaires pour obtenir cette information [56].

Selon une large série d'études publiées récemment à propos des médicaments responsables d'atteintes hépatiques (MRAH), les AINS sont classés parmi les médicaments les plus incriminés dans les atteintes hépatiques comme indiqué dans le tableau I [33].

**Tableau I :** Les AINS liés à l'hépatotoxicité selon une large série d'études des MRAH [33].

<b>Auteur de l'étude</b>	<b>Base de données</b>	<b>Classe</b>	<b>Nb des cas /Nb total</b>
Lucena et al, 2001 [24]	Registre régionale, Espagne	1 <sup>er</sup>	36/185
Sgro et al, 2002 [37]	Bassin de population, Espagne	4 <sup>ème</sup>	4/34
Ibanez et al, 2002 [59]	Bassin de population, France	1 <sup>er</sup> des tops 20	39/107
Andrade et al, 2005 [32]	Registre régionale, Espagne	2 <sup>ème</sup> des tops 19	39/446
de Abajo et al, 2004 [63]	GPRD, UK	2 <sup>ème</sup> des 14	10/128
Meier et al, 2005 [60]	Hôpital des patients, Suisse	4 <sup>ème</sup> des 9 groupes	5/88
Bjornsson et al, 2005 [61]	SADRAC	4 <sup>ème</sup> cause des MRAH sévère	9/103 morts
Bjornsson et Olsson, 2005 [62]	SADRAC, MRAH avec ictère	2 <sup>ème</sup> des 5 groupes	38/784
Bjornsson et Olsson, 2006 [29]	Base données de l'OMS des MRAH fatales	14 <sup>ème</sup> des tops 21 paracétamol inclus	56/4690 paracétamol inclus

SADRAC : Swedish ADR Advisory Committee (comité consultatif des effets indésirables des médicaments en Suède)

Selon une étude cas-témoins publiée en 1994 [57], le Sulindac (CLINORIL) est l'AINS pour lequel le risque d' hépatotoxicité aiguë observé était le plus élevé (148,1 cas pour 100.000 patients traités). Pour les AINS en général, une incidence de 3,7 cas pour 100.000 patients a été calculée sur base des résultats de cette étude; le risque le plus faible fut observé avec l'ibuprofène: 1,6 cas pour 100.000 patients. D'autres facteurs de risque étaient l'exposition à d'autres médicaments hépatotoxiques et une arthrite rhumatoïde [57]. D'autres sources mentionnent qu'outre le Sulindac, le diclofénac présente aussi un risque important d' hépatotoxicité [58].

## **2. Mécanismes de l'hépatotoxicité**

### **2.1 Mécanismes généraux des médicaments**

#### **2.1.1 Hépatotoxicité dose dépendante :**

L'hépatotoxicité dose-dépendante est prévisible, apparaissant après un court délai (1-12 semaines) après exposition au toxique [34]. Elle peut être directe ou par surcharge.

On parle de toxicité directe quand l'effet de toxicité est lié à la substance elle-même ou à un de ses métabolites. Dans le cas d'une toxicité liée à un métabolite dit «réactif», la gravité en est modulée par la quantité de métabolite formé.

On parle de toxicité par surcharge et/ou accumulation dans le cas de médications qui ont la propriété d'être accumulées dans certaines cellules du foie ou qui induisent l'accumulation, en quantités anormales, de divers produits de métabolisme ou de dégradation [38, 39, 41].

#### **2.1.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique : (Figure 7) [41,42]**

L'hépatotoxicité idiosyncrasique est dose-indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Ce type d'hépatotoxicité n'est pas prévisible et ne touche qu'une petite proportion des sujets traités, en général 1/100 à 1/100 000 [34].

Il s'agit de toxicité indirecte, l'effet toxique de la substance est non reproductible chez l'animal et vraisemblablement d'ordre immunologique [38]. Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire (Tableau II).

**Tableau II** : Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique (ils sont souvent multiples et associés pour un même toxique) [34].

<b>Mécanisme</b>	<b>Commentaires et exemples</b>
Formation de liaisons covalentes	Formation d'adduits par liaison d'un toxique ou de son métabolite réactif à des protéines ou autres macromolécules intracellulaires à l'origine de lésions directes (exemple : paracétamol en phase initiale) ou d'une réactivité immunologique (exemple : halothane)
Peroxydation lipidique	Réaction de radicaux libres avec les acides gras polyinsaturés des membranes, à l'origine de troubles de la fluidité, de la perméabilité et de la stabilité des membranes (exemple : tétrachlorure de carbone)
Déplétion en ATP	Découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale (exemple : acide valproïque) ou altération de l'homéostasie calcique cytoplasmique (exemple : fer)
Lésions de l'AND	Lésions directes ou activation de la poly (ADP-ribose) polymérase, conduisant à la mort cellulaire (exemple : agents alkylants) ou à la transformation néoplasique (exemple : stéroïdes)
Apoptose	Voies du récepteur au TNF- $\alpha$ /Fas/caspases ou par d'autres cytokines pro-inflammatoires (exemple : paracétamol en phase tardive)
Lésion des organelles intracellulaires	Réticulum (exemple : tétrachlorure de carbone), lysosome (exemple : amiodarone) ou mitochondrie (exemple : hydrazine)
Inhibition enzymatique directe	Blocage d'une enzyme (exemple : amanite phalloïde)
Ischémie	Trouble de l'apport d'oxygène, de nutriments et/ou réduction du débit sanguin hépatique (exemple : cocaïne)
Trouble de l'excrétion biliaire	Inhibition du cytosquelette, des microfilaments d'actine ou des pompes de transport (exemple : chlorpromazine)

La toxicité indirecte a plusieurs mécanismes :

- mécanisme immunoallergique :

Un mécanisme immunoallergique ou d'hypersensibilité apparaît souvent avec un délai, favorisé par une réexposition et associé à une fièvre, une éruption cutanée ou une hyperéosinophilie [34].

Les Hépatites immunoallergiques sont fréquemment liées à une réaction dirigée contre un néoantigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur des constituants de l'hépatocyte présents sur la membrane plasmique. Des phénomènes auto-immunitaires peuvent survenir conduisant à la formation d'autoanticorps sériques. Certains de ces autoanticorps, tels que les antimuscles lisses, les anticorps antinoyaux ne sont pas spécifiques [20].

- Une toxicité mitochondriale :

Le dysfonctionnement mitochondrial est l'un des mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse. Les médicaments provoquent des dysfonctions mitochondriales hépatiques en perturbant la production mitochondriale d'énergie ou en activant les mécanismes mitochondriaux impliqués dans l'apoptose cellulaire.

Les médicaments peuvent agir en entraînant :

- une dysfonction respiratoire (lésion ADN mitochondrial ou effet découplant) par exemple (alcool, tacrine, cordarone...);

- l'inhibition de la b-oxydation (AINS, aspirine, acide valproïque);

- l'inhibition de la respiration et la b-oxydation (buprénorphine, cordarone...);

- et la transition de la perméabilité mitochondriale (aspirine, ...) par toxicité directe des métabolites réactifs (Figure 8) ou par réactions immunitaires (Figure 9).

Une atteinte mitochondriale est impliquée dans la majorité des hépatites médicamenteuses et doit être recherchée systématiquement lors de la phase préclinique du développement d'un nouveau médicament [43, 42, 40].

- La prédisposition génétique :

L'hépatotoxicité des médicaments peut être favorisée par différents facteurs :

- Les facteurs génétiques
  - Enzymes métabolisant les médicaments : CYP450

Les CYP sont parmi les enzymes les plus efficaces de la détoxification [46, 47]. Certaines d'entre elles subissent de fortes variations génétiques, en particulier les sousfamilles CYP 2D et CYP 2C [45].

- Modulation immunologique

De très nombreuses hépatites médicamenteuses sont associées à des signes d'hypersensibilité en faveur d'un mécanisme immunoallergique. Les molécules HLA de classes I et II participent à la présentation des antigènes peptidiques, aux cellules immunologiques et à la régulation de la réponse immunitaire. L'expression des cellules HLA étant génétiquement polymorphe, il est concevable que certains haplotypes HLA puissent moduler l'hépatotoxicité.

- Les facteurs acquis : peuvent être des facteurs thérapeutiques, physiologiques, ou nutritionnels comme indiqué dans le tableau III [44, 45, 48].

**Tableau III** : Facteurs de risque de l'hépatotoxicité médicamenteuses [48].

Facteurs		Médicaments
Age > 60 ans		Isoniazide, nitrofurantoine
Enfant		Acide valproïque, salicyclates
Sexe - Femme		Méthildopa, nitrofurantoine, flucloxacilline
- Homme		Azathioprine, co-amoxiclav
Obésité		Halothane
Jeune/malnutrition		Paracétamol
Grossesse		Paracétamol et tétracycline
Obésité et diabète		Médicaments responsables de stéatohépatie
Infection HIV		Co-trimoxazole et sulfonamides
Consommation chronique d'alcool		Paracétamol et méthotrexate
- Inhibiteurs enzymatiques - Inducteurs enzymatiques		- Rifampicine et isoniazide - Œstrogènes
Polymorphismes métaboliques	Détoxification	- N-acétyltransférase - Glucuronosyltransférase - Sulfoxydation - Glutathion synthétase - Glutathion S transférase
	Oxydation	- CYP2D6 ou CYP2C19 fffff - Polymorphismes de HLA fffff - Transporteurs biliaires
		- Sulfonamides, dihydralazine - Paracétamol - Chlorpromazine - Paracétamol - Tacrine, paracétamol
		- Perhexilene et barbituriques, phénytoïne, carbamazépine et sulfonamides - Halothane, antidépresseurs tricycliques, diclofenac, nitrofurantoin et chlorpromazine - Rifampicine, glibenclamide et œstrogènes

## **2.2 Particularités de l'hépatotoxicité liée aux AINS**

### **2.2.1 Hépatotoxicité dose dépendante :**

L'aspirine est associée à un type d'hépatotoxicité (dose dépendante) différent de celui induit par le reste des AINS [33]. Il s'agit d'une hépatotoxine intrinsèque [49].

En cas de consommation importante d'aspirine, elle induit une stéatose microvésiculaire.

Des doses thérapeutiques d'aspirine peuvent induire un syndrome de Reye chez des enfants atteints d'infections virales, comme une grippe ou une varicelle, stimulant la production de cytokines inflammatoires inductrices de dysfonctions mitochondriales (INF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , oxyde nitrique) [33, 40, 43].

### **2.2.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique**

Les AINS, y compris les molécules sélectives de la COX2 (célécoxib et rofécoxib) peuvent être à l'origine de complications hépatiques graves. Les mécanismes de toxicité qui ont été avancés sont:

#### 2.2.2.1 L' hépatotoxicité par atteinte mitochondriale :

Les AINS induisent une dysfonction mitochondriale par les mécanismes suivant :

- Transition de perméabilité mitochondriale :

L'Aspirine induit directement l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM). L'ouverture du PTPM provoque l'augmentation du volume matriciel et la rupture de la membrane mitochondriale externe, permettant la libération cytosolique de

facteurs apoptotiques tels que l'AIF (*apoptosis inducing factor*) et le cytochrome c. L'association du cytochrome c avec l'apaf-1 (*apoptosis stimulating factor*) active la procaspase 9 en caspase 9 qui induit à son tour l'activation des procaspases effectrices de l'apoptose (dont la caspase 3) [43].

- Séquestration du coenzyme A et/ou inhibition directe de la b-oxydation :

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est hydrolysé en acide salicylique puis activé en salicylyl-CoA au niveau de la membrane mitochondriale externe. En cas de consommation importante d'aspirine (en cas de tentative de suicide par exemple), le salicylyl-CoA provoque une séquestration extramitochondriale du coenzyme A qui inhibe la b-oxydation et induit une stéatose microvésiculaire [3].

Les 2-arylpropionates : (ibuprofène, pirprofène, acide tiaprofénique, flurbiprofène) induisent des stéatoses microvésiculaires. Les lésions observées sont soit isolées, soit associées à une nécrose hépatocytaire, en particulier pour le pirprofène et l'ibuprofène [40].

Ces AINS inhibent la b-oxydation des acides gras en formant un arylpropionyl-CoA qui séquestre le coenzyme A mitochondrial et en inhibant directement les enzymes de la b-oxydation [43,40]

#### 2.2.2.2 Polymorphisme génétique

Ce mécanisme de toxicité a été avancé surtout pour le Diclofénac. Le N-5 dihydroxydiclofenac joue un rôle particulier dans ce mécanisme de toxicité. Celui-ci induit la production de radicaux libres, une oxydation du NADP et une atteinte spécifique de la perméabilité mitochondriale [23,33, 50, 53].

Daly A et al [23] ont effectué un travail en 2007 dont le but était d'étudier le polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme du diclofénac (Figure 7) ainsi que le rôle de certains polymorphismes dans la production ou l'accumulation hépatique de métabolites réactifs. L'étude a porté sur le polymorphisme :

1) du gène UGT2B7, codant pour une enzyme impliquée dans la glucuronidation ;

2) du gène CYP450 2C8 et

3) du gène ABCC2, codant pour le transporteur biliaire MRP2 permettant l'excrétion biliaire du diclofénac glucuronidé.

Pratiquement tous les patients (23/24) ayant eu une hépatite toxique au diclofénac avaient le variant pour UGT2B7 (T en position 161 au moins hétérozygote) (OR = 8.5 par rapport à la population contrôle diclofénac et OR = 7,7 par rapport à la population générale). Les patients ayant ce génotype seraient des glucuronideurs rapides. Concernant le transporteur biliaire ABCC2, Le variant (C 24 T) était plus fréquent chez les patients ayant eu une hépatotoxicité que chez les témoins. Ce variant est moins efficace pour la sécrétion biliaire, entraînant une accumulation du métabolite glucuronidé du diclofénac. Aucun polymorphisme n'était retrouvé pour le CYP450 2C8 [52].

Cette équipe a montré précédemment que certains génotypes d'IL4 et d'IL10 favorisaient aussi l'hépatotoxicité du diclofénac [51].

## 3. AINS hépatotoxiques

### 3.1 Généralités :

Les AINS sont des médicaments dépourvus de noyau stéroïde, ayant une action anti inflammatoire, antalgique et antipyrétique.

#### 3.1.1 Mécanisme d'action des AINS

Malgré leur hétérogénéité chimique, les AINS présentent un mode d'action commun. Les AINS inhibe l'action des COX, ce qui entraîne une diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) en particulier vasodilatatrices, pro-inflammatoires et pyrogènes et de thromboxanes (TX). Sous l'action de divers stimuli, les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique par activation de la phospholipase A2 (PL A2). Puis en fonction des types cellulaires, la formation d'éicosanoïdes se déroule selon deux voies [64, 65] (figure10).

- La voie de la lipo oxygénase qui aboutit à la formation des lipoxynes (inhibitrices des lymphocytes Teyto-toxiques) et à la formation des leucotriènes (chimiotactiques, bronchoconstrictrices, vasomotrices et accroissent la perméabilité capillaire) ;
- Et la voie des COX qui aboutit à la formation des PG (PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-alpha) et de TX.

Il existe deux iso-enzymes de Cox :

- Cox-1, constitutive et ubiquitaire, enzyme de régulation (fonctions rénales, gastriques, homéostasie vasculaire) ;
- et Cox-2, inductible dans les monocytes, macro phages, polynucléaires, cellules synoviales, chondrocytes. La Cox-2 est une enzyme d'adaptation impliquée dans la réaction inflammatoire.

Les prostaglandines ont une action locale sur les lieux même de leur création, et leur distribution ubiquitaire dans l'organisme rendent compte de nombreuses propriétés des AINS.

L'aspirine se différencie des autres AINS par le caractère irréversible de son action sur la COX. L'inhibition est liée à l'acétylation définitive d'une sérine proche du site actif de l'enzyme. Cette particularité explique l'effet antiagrégant plaquettaire prolongé de l'aspirine, qui est lié à l'inhibition de la synthèse de TXA2 par la COX1 plaquettaire. Les plaquettes n'ayant pas la capacité de synthétiser de nouvelles protéines, elles ne peuvent renouveler la COX1 inhibée par l'aspirine [64, 72].

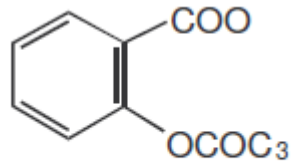
### **3.1.2 Classification des AINS**

Avant la découverte des isoenzymes COX1 et COX2, les AINS étaient classés selon leurs caractéristiques chimiques. Désormais, ils sont classés selon leur sélectivité vis-à-vis de la COX1 et de la COX2.

#### **3.1.2.1 Classification chimique [66, 68, 71]**

C'est la plus ancienne des classifications. Les AINS sont scindés en huit groupes, selon leur noyau de base :

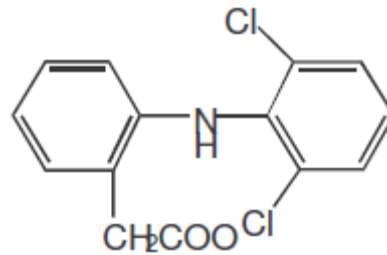
- Les salicylés : Acide acétylsalicylique, Acétylsalicylate de lysine



Acide acétylsalicylique

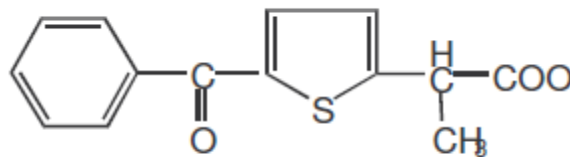
- Les arylcarboxiliques :

- Aryl acétate : Diclofenac

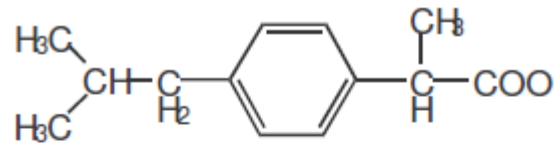


Diclofénaç

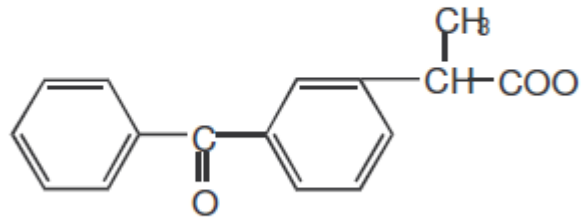
- Aryl propionoque : Acide tiaprofénique, kétoprofène, alminoprofène, ibuprofène, naproxène, fénoprofène, flurbiprofène.



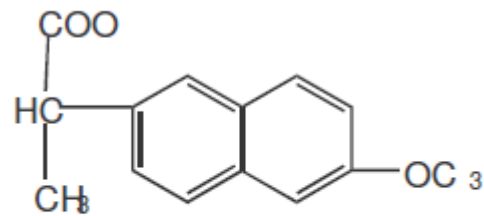
Acide thiaprofénique



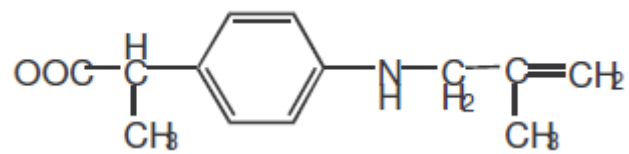
Ibuprofène



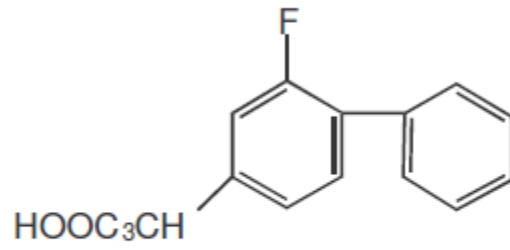
Kétoprofène



Naproxène

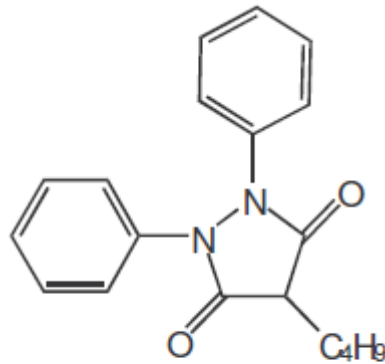


Alminoprofène



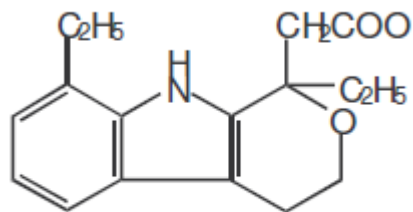
Flurbiprofene

- Les pyrazolés : Phénylbutazone

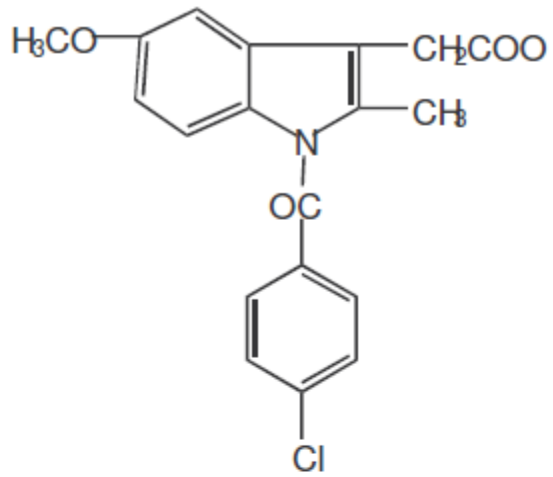


Phénylbutazone

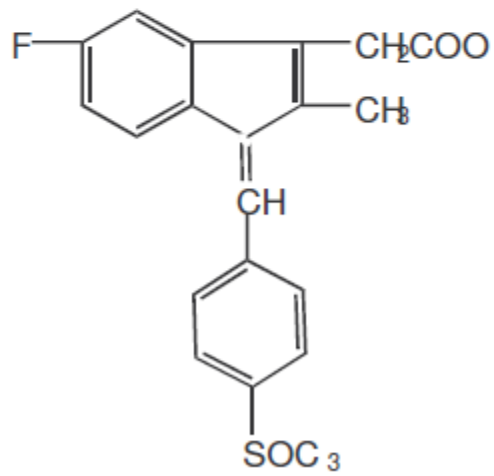
- Les indolés : Étodolac, Indométacine, Sulindac



Etodolac

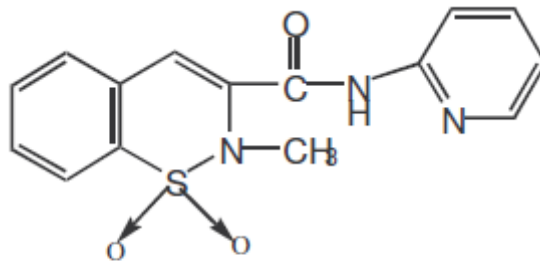


Indométacine

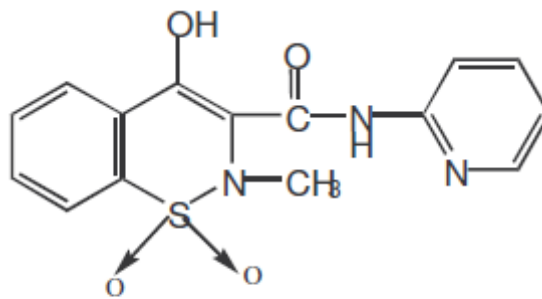


Sulindac

- Les oxicams : Méloxicam, Piroxicam, Ténoxicam

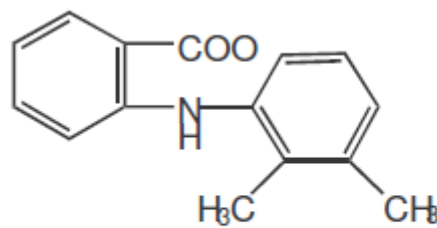


Piroxicam



Tenoxicam

- Les fénémates : Acide méfénamique, acide niflumique



Acide méfénamique



Les AINS sont classés en quatre groupes selon leur degré de sélectivité aux doses thérapeutiques habituelles :

- inhibiteurs spécifiques de la COX1 : c'est le cas de l'aspirine à faible dose (100 à 300 mg).
- AINS non sélectifs : ces molécules inhibent l'activité des deux isoenzymes COX1 et COX2 sans sélectivité significative, à toutes les doses thérapeutiques utilisées ; c'est le cas de la majorité des AINS classiques.
- inhibiteurs sélectifs de la COX2 : ces molécules inhibent l'activité de la COX2, mais n'ont pas d'effet sur l'activité de la COX1, à toutes les doses thérapeutiques utilisées (le célécoxib et le rofécoxib)
- inhibiteurs préférentiels de la COX2 : ces molécules inhibent l'activité de la COX2 sans affecter significativement l'activité de la COX1 aux doses thérapeutiques les plus faibles, mais ils perdent au moins partiellement cette sélectivité aux doses thérapeutiques les plus élevées. Il existe des controverses sur l'appartenance de telle ou telle autre molécule à cette classe. Le nimésulide et le méloxicam font partie de cette classe. La sélectivité de l'étodolac a été évaluée de façon variable selon les modèles.

### 3.1.2.3 Classification selon la demi-vie

Une troisième classification tient compte de la demi-vie d'élimination d'un AINS, laquelle conditionne en partie son rythme d'administration. Sur ce on sépare les AINS en 3 groupes :

- Demi-vie courte (2 à 6 heures) : la plupart des dérivés propioniques (ibuprofène, kétoprofène, flurbiprofène), diclofénac, étodolac, acide niflumique, indométacine. Ils nécessitent en principe trois prises quotidiennes ;
- Demi-vie plasmatique intermédiaire (10 à 18 heures) : naproxène, sulindac. Deux prises par jour sont généralement nécessaires ;
- Demi-vie plasmatique longue (> 24 heures) : phénylbutazone, oxicams. Généralement ils sont administrés en une seule prise quotidienne [64, 69].

### **3.1.3 Pharmacocinétique des AINS**

Les AINS (aspirine exclue) sont des acides faibles (PKA compris entre 3 et 4,5) relativement liposolubles.

- *Absorption* : L'absorption digestive des AINS (qui sont des acides faibles) est excellente, ce qui leur confère une bonne disponibilité par voie orale et limite considérablement l'intérêt des formes parentales. Après administration orale, la concentration maximale (C.max) est obtenue en 1 à 2 heures en général sauf pour certains pyrazolés dont le T.max (temps où on obtient la concentration maximale) est plus tardif (2 à 6 heures) et pour les formes à libération prolongée (Kétoprofène, diclofénac) dont le T.max est environ 3 – 6 heures. Par voie rectale la bio disponibilité est souvent moins bonne, même si le T.max est plus précoce. Certains AINS peuvent être administrés par voie intramusculaire, ce qui permet d'obtenir un effet antalgique plus rapide (Ketoprofène, Diclofénac, Indométacine) [10, 64].

- *Distribution* : Les AINS ont un faible volume apparent de distribution (Vd) 0,11 / kg, dû à leur très forte fixation aux albumines plasmatiques. Ainsi, leur concentration libre, pharmacologiquement active, représente souvent moins de 1% de leur concentration totale. Cette importante liaison protéique rend compte d'un certain nombre d'interaction avec d'autres substances fixées sur les mêmes sites, comme les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémiant, le methotrexate, dont la fraction libre est augmentée (risque de surdosage subit) [10, 64].

Les AINS diffusent bien à travers la membrane synoviale et dans le tissu synovial et leur demi-vie d'élimination articulaire est supérieure à leur demi-vie d'élimination plasmatique.

Les AINS passent dans le lait maternel à travers la barrière placentaire et plus ou moins rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique [64].

- *Métabolisme et élimination*: (voir chapitre métabolisme)

Le métabolisme des AINS est généralement hépatique précédant une élimination rénale [10].

L'Aspirine possède des propriétés pharmacocinétiques complexes [10].

- *La résorption*: se fait dans l'estomac et dans l'intestin grêle; elle dépend à la fois de la solubilisation et du pourcentage de forme non ionisée; ainsi dans l'estomac le pH acide diminue l'ionisation et favorise la résorption, mais dans le grêle, l'alcalinisation favorise une meilleure solubilisation et c'est finalement dans le grêle que la résorption est la plus abondante.

- *La distribution* : se fait dans tout l'organisme, y compris dans le système nerveux central et à travers le placenta ; 80 à 90% de la quantité présente dans le sang est liée à l'albumine plasmatique.

- *Le métabolisme et l'élimination* : (voir chapitre métabolisme)

L'aspirine est très vite transformée en acide salicylique (demi-vie : 15 minutes environ) ;  
puis :

- une partie assez faible (de 10 à 30%, suivant l'acidification urinaire faible ou forte) est éliminée dans les urines sous formes d'acide salicylique ;

- le reste est métabolisé, par processus hépatique actif, donc dose-dépendant : l'aspirine a une « cinétique d'ordre zéro », c'est-à-dire qu'à partir de fortes concentrations sanguines la vitesse d'élimination ne suit plus l'élévation des taux, la demi-vie (normalement de 2heures environ) tend à s'allonger (jusqu'à 20 heures : elle est donc « dose-dépendante »), les concentrations toxiques sont rapidement atteintes.

### **3.1.4 Principales formes d'AINS au Maroc**

**Tableau IV** : Principales formes d'AINS destinées à l'adulte, commercialisées au Maroc.

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités *	Présentation en mg	Posologie quotidienne en mg	
				D'attaque	D'entretien
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspirine Upsa	Cp eff 500-1000	6000	2000-3000
	Acétylsalicylate de lysine	Aspégic	Sachet 500-1000	6000	2000-3000
Pyrazolés	Phénylbutazone	Butazolidine	Cp 100 Suppo 250 IM 600	600	100 - 300
Indolés	Indométacine	Indocid	Gel 25 Suppo 50-100	150	75
	Sulindac	Arthrocline	Cp 200	400	200
Aryl carboxyliques	Diclofénac potassique	Cataflam	Cp 25-50	150	75-100
	Diclofénac sodique	Voltarène	Cp 25-50 Cp LP 100 Suppo 25-100 IM 75	150 <48 h	75-100
	Aceclofénac	Airtal	Cp 50	150	100
	Acide tiaprofénique	Surgam	Cp 100-200	600	300-400
	Kétoprofène	Profénid	Cp 50 Cp 100 Cp LP 200 Suppo 100 IM 100	300 <48 h	100-200
	Alminoprofène	Minalfène	Cp 300	900	300 à 600
	Fénoprofène	Nalgésic	Cp 300	1500	900
	Ibuprofène	Algantil	Cp 200 Suppo 250	2400	1200
	Naproxène	Naprosyne	Cp 500-1000 Suppo 500	1000	500
	Flurbiprofène	Cébutid	Gel 50-100 Suppo 100 Gel LP 200	400	200
Fénamates	Acide méfénamique	Ponstyl	Cp 500	1500	750
	Acide niflumique	Nifluril	Gel 250	1500	750

**Tableau IV – Suite**

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités*	Présentation en mg	Posologie quotidienne en mg	
				D'attaque	D'entretien
Oxicams	Piroxicam	Feldène	Gel 10-20 Cp disp 20 Suppo 20 IM 20	40 <48 h	10 à 20
	Ténoxicom	Tilcotil	Cp 20 Suppo 20 IM 20	20	10
	Méloxicom	Mobic	Cp 7,5-15	15	7,5
Coxibs	Célécoxib	Célebrex	Cp 100-200	400	200
	Étoricoxib	Arcoxia	Cp 60-90-120	90	60

### 3.2 AINS hépatotoxiques

Les AINS sont les médicaments les plus associés aux hépatopathies. Nimesulide, Sulindac, et Diclofenac sont les plus pourvoyeurs d'hépatopathies toxiques [33].

Les AINS hépatotoxiques sont présentés dans le tableau V [70]. Pour chaque médicament, sont mentionnés :

- les lésions anatomopathologiques et les éventuelles particularités ;
- l'existence ou non de signes immunoallergiques ;
- l'imputabilité classée selon son caractère hasardeux : 0/+, probable : +, communément admise : ++ (cette notion ne préjuge pas de la fréquence des atteintes hépatiques chez les sujets traités) ;

– le délai de survenue des troubles par rapport au début du traitement. De nombreux appels chiffrés signalent une particularité remarquable, clinique, épidémiologique, etc [70].

**Tableau V** : AINS hépatotoxiques.

Médicaments		HA cyt	HA cho	HA m	H F	H C	Cir	Autres lésions	Mécanisme	Impu tabili té	Délais de survenue
Salicylés	Aspirine (1)	+			+	+	+	HG St m (2)	TDD	++	1 à plusieurs mois
	Diflunisal			+				HG		0/+	1 à 4 semaines
pyrazolés	Phényl butazone (3)	+	+	+	+		+	HG CC	IA	++	1 jour à 8 ans généralement quelques semaines
indolés	Indométacine	+	+	+	+	+		St		+	3 jours à 1 an généralement quelques semaines
	Sulindac	+	+	+				St CA CC	IA	++	1 jour à 6 mois
Dérivés arylalcanoïques (4) (5)	Ibuprofène	+	+	+				St m	I	++	1 jour à 4 mois
	Diclofénac	+	+	+	+	+		HG CA	IA	++	2 jours à 3 ans généralement quelques semaines
	Acide tiaprofénique	+	+	+					IA	+	3 à 8 semaines
	Kétoprofène	+	+					St m (6)	IA	+	2 à 14 jours
	Naproxène	+	+	+				HG	IA	+	2 jours à 2 mois

**Tableau VI - Suite**

Médicaments		HA cyt	HA cho	HA m	H F	H C	Cir	Autres lésions	mécanisme	impu tabili té	Délais de survenue
oxicams	Méloxicam	+							IA	0/+	3 semaines
	Piroxicam	+	+	+	+			HG	IA	++	3 jours à 3 mois
	Ténoxiam	+	+	+					I	0/+	3 à 5 jours
Fénémates	Acide niflumique	+							I	0/+	1 à 3 semaines
	Acide méfénamique	+							I	0/+	1 à 3 semaines
Sélectifs anti-COX2	Nimésulide	+	+	+	+				I	+	1 semaine à 4 mois

HA : hépatite aiguë; cyt : cytolitique ; cho : cholestatiques ; m : mixte ; HF: hépatite fulminante; HC: hépatite chronique; Cir : cirrhose ; CA: cholangite aiguë; CC: cholangite chronique ; TDD : toxicité dose dépendante ; IA : Immunoallergique ; I : inconnu ; HG : hépatite granulomateuse ; St m: Stéatose microvésiculaire.

(1) Toxicité essentiellement dose-dépendante, survenant à des doses > 2 g/j et une salicylémie > 25 mg/dL.

(2) Rôle probable de l'inhibition de la b-oxydation mitochondriale des acides gras par l'aspirine. Rôle possible de l'aspirine dans le syndrome de Reye.

(3) L'atteinte hépatique peut être associée à une insuffisance rénale et/ou une agranulocytose, une thrombopénie, une myocardite.

(4) Forte prédominance féminine.

(5) Cas isolés d'hépatotoxicité croisée entre diclofénac et ibuprofène/acide tiaprofénique et entre fénoprofène et naproxène.

(6) La stéatose microvésiculaire observée avec le kétoprofène et l'ibuprofène semble due à une inhibition de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras.

## **4. Diagnostic de l'hépatotoxicité des AINS :**

Le lien de causalité pour un AINS donné face à une atteinte hépatique est analysé essentiellement sur des bases chronologiques et des critères cliniques permettant d'éliminer d'autres causes et de démontrer le rôle de l'AINS suspecté [20,73].

En pratique quotidienne, les hépatites aiguës représentent la complication la plus fréquente pour le praticien et doivent impérativement être reconnues précocement afin d'éviter la survenue d'une forme fulminante ou la constitution de lésions chroniques [85, 87].

### **4.1 Enquête chronologique [76, 89, 90]**

L'enquête chronologique constitue la première étape du diagnostic, quel que soit le type de l'atteinte.

L'interrogatoire s'attache à préciser la date des premières manifestations, qu'elles soient biologiques ou cliniques, en n'omettant pas de tenir compte des symptômes non spécifiques, tels qu'une asthénie, des nausées, des douleurs abdominales ou une fièvre. Les résultats d'éventuels tests biologiques hépatiques antérieurs doivent également être recueillis.

L'anamnèse doit ensuite établir, de façon très précise, la chronologie et la posologie des différentes prises médicamenteuses. Cette étape est souvent difficile, en particulier en cas de traitements multiples, intermittents, ou chez le sujet âgé. Aussi, afin de minimiser le risque d'erreur, il est recommandé de consulter les ordonnances antérieures, ou de confirmer les données de l'interrogatoire auprès des différents praticiens ayant suivi le malade. Dans tous les cas, il convient de s'enquérir d'une éventuelle automédication ou de la consommation de produits de phytothérapie ou de substances illicites (ecstasy ou cocaïne). Lorsque l'AINS ou une

molécule de la même classe thérapeutique a fait l'objet d'une administration antérieure, l'interrogatoire recherche d'éventuels antécédents de manifestations allergiques ou d'hépatotoxicité.

Cette enquête permet de rapporter l'évolution de l'atteinte hépatique à la chronologie des prises médicamenteuses et d'identifier le ou les médicaments suspects.

## **4.2 Enquête étiologique [89, 90]**

Elle constitue le deuxième temps de la démarche diagnostique et comporte la recherche d'arguments évocateurs d'une origine médicamenteuse, notamment de manifestations d'hypersensibilité qui peuvent accompagner les atteintes consécutives à une réaction immuno-allergique. A ce stade, un élément d'orientation peut être apporté par la comparaison entre les caractéristiques chronologiques et sémiologiques de l'atteinte et les données de la littérature concernant l'hépatotoxicité des différents médicaments pris par le malade.

L'enquête étiologique comporte toujours la recherche d'autres causes d'atteinte hépatique aiguë, orientée par la sémiologie (figure 6). Quel que soit le type de l'atteinte, l'interrogatoire précise l'existence d'antécédents de maladie hépatique ou biliaire, d'intoxication alcoolique, ainsi que de facteurs de risque de contagé viral, tandis que l'examen clinique recherche des signes d'hépatopathie chronique. A ce stade, il est recommandé d'interrompre immédiatement l'administration des médicaments dont la responsabilité est suspectée. La prolongation du traitement expose au risque d'hépatite sévère, voire fulminante, en cas d'hépatite cytolitique ou mixte [90].

Des investigations complémentaires sont simultanément entreprises (tableaux VI).

**Tableau VI:** Examens complémentaires systématiques, à l'exclusion de situations particulières [76].

Examens		Paramètres recherchés
Examens étoffant l'hypothèse médicamenteuse	Hémogramme	hyperéosinophilie ++, anémie hémolytique
	Auto-anticorps sériques	spécifiques et non spécifiques, mais valeur d'orientation si titre faible et disparition lors de la guérison : anticorps anti-muscle lisse et/ou anti-noyaux
Sévérité de l'atteinte (atteinte cytolytique ou mixte, en cas d'ictère)	Analyses biochimiques	Taux de prothrombine, facteur V
Diagnostic différentiel	Hépatite virale	-VHB : IgM anti-HBc -VHA : IgM anti-VHA -VHC : anticorps anti-VHC (prélèvement répété à distance ou recherche de l'ARN viral C par PCR) -VHD : chez les porteurs chroniques du VHB -Cytomégalovirus : IgM anti-cytomégalovirus ou antigénémie CMV -Virus d'Epstein-Barr : MNI test (inconstamment positif) ou positivité des IgM anti-VCA
	Echographie du foie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminer :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-pathologie tumoral</li> <li>-thrombose vasculaire (veine porte, veines sus-hépatiques)</li> <li>-pathologie biliaire (obstacle)</li> </ul> </li> <li>• Rechercher : signes d'hépatopathie chronique</li> </ul>

VHB : virus de l'hépatite B ; VHA : virus de l'hépatite A ; VHC : virus de l'hépatite C ;

VHD : virus de l'hépatite D ; CMV : cytomégalovirus ; MNI : mononucléose infectieuse.

Une hyperéosinophilie et, plus rarement, une anémie hémolytique ou une thrombopénie immunologique sont évocatrices d'une cause médicamenteuse. Des anticorps anti-noyaux et/ou anti-muscle lisse peuvent être observés, amenant à discuter une hépatite auto-immune. Néanmoins, leur positivité transitoire à un titre faible est un élément d'orientation en faveur d'une origine médicamenteuse. Une hépatite aiguë d'origine virale doit être exclue par les sérodiagnostics spécifiques.

Enfin, une échographie abdominale permet d'éliminer une pathologie biliaire, vasculaire ou tumorale. La ponction-biopsie hépatique n'est pas systématique. Elle est essentiellement indiquée en cas de difficulté diagnostique. Elle est recommandée lorsque l'hépatotoxicité du médicament n'a pas été rapportée ou revêt des caractéristiques atypiques [76].

### **4.3 Diagnostic des atteintes hépatiques aiguës [74, 75, 78,79]**

Les circonstances du diagnostic sont variées. L'atteinte peut être asymptomatique, découverte à l'occasion d'un bilan biologique hépatique, ou révélée par des symptômes non spécifiques, tels qu'une asthénie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou encore une fièvre. L'ictère est inconstant. Il est habituel de classer les atteintes hépatiques aiguës liées aux AINS en 3 groupes, cytolytiques, cholestatiques ou mixtes, en fonction du rapport entre les activités sériques de l'ALAT et des phosphatases alcalines (tableau VII).

#### **4.3.1 Diagnostic des atteintes hépatiques cytolytiques [77, 81]**

Les manifestations cliniques des hépatites cytolytiques sont conditionnées par la sévérité de l'hépatite. Les formes asymptomatiques ou révélées par des symptômes non spécifiques sont fréquentes (tableau VIII). La présence d'un ictère est associée à une nécrose plus importante.

Enfin, des manifestations d'encéphalopathie hépatique (flapping, voire confusion) témoignent d'une nécrose massive.

Le diagnostic différentiel est dominé par l'exclusion d'une étiologie virale ou auto-immune. Un foie anoxique doit systématiquement être écarté, notamment chez les sujets âgés.

L'arrêt de l'AINS responsable est habituellement suivi d'une amélioration nette des tests hépatiques dans les semaines suivantes, et d'une guérison dans un délai de 3 mois. Néanmoins, une insuffisance hépatique aiguë peut parfois apparaître dans les jours suivant l'arrêt du médicament. Cette évolution défavorable est favorisée par la poursuite du traitement après l'apparition des premières manifestations d'atteinte hépatique. En cas d'ictère, elle doit être dépistée par la recherche d'une encéphalopathie hépatique débutante attestée par un astérisis ou d'une chute des facteurs de la coagulation synthétisés par le foie, notamment du facteur V. La présence de l'un de ces signes de gravité impose une hospitalisation immédiate, de préférence en milieu spécialisé.

Le pronostic est habituellement sévère, et la transplantation hépatique est souvent le seul recours. Lorsque le médicament responsable est poursuivi, l'atteinte hépatique peut également évoluer vers la constitution de lésions chroniques, avec le développement d'une fibrose, voire d'une cirrhose.

**Tableau VII** : Caractéristiques des hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques et mixtes et de la cholestase pure d'origine médicamenteuse [76].

	<b>Atteinte cytolytique</b> <b>ALAT/PAL &lt; 5</b>	<b>Cholestase pure</b> <b>ALAT/PAL &lt;2,</b> <b>transaminases</b> <b>normales</b>	<b>Hépatite</b> <b>cholestatique</b> <b>ALAT/PAL &lt;2,</b> <b>transaminases</b> <b>élevées</b>	<b>Hépatite mixte</b> <b>2&lt;ALAT/PAL&lt;5</b>
<b>Manifestations cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non spécifiques : asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre</li> <li>• Eventuellement ictère</li> <li>• Rarement encéphalopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictère ± prurit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales ± fièvre ± ictère ± prurit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinaison variable des manifestations des atteintes cytolytiques et cholestatiques</li> <li>• Ictère fréquent</li> </ul>
<b>Lésions histologiques du foie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécrose hépatocytaire pan- ou centrolobulaire + infiltrat inflammatoire portal ou lobulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestase hépatocytaire et canaliculaire centrolobulaire sans nécrose ; absence d'infiltrat inflammatoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestase prédominante; nécrose hépatocytaire et infiltrat inflammatoire d'intensité modérée</li> <li>• Parfois, atteinte des petits canaux biliaires (cholangite ++ ou cholangiolite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécrose hépatocytaire + inflammation + cholestase</li> <li>• Parfois lésions des petits canaux biliaires</li> </ul>
<b>Diagnostic différentiel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatite virale, auto-immune</li> <li>• Anoxie hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruction biliaire</li> <li>• Hépatite virale A cholestatique</li> <li>• Hépatite alcoolique cholestatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruction biliaire</li> <li>• Hépatite virale, auto-immune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruction biliaire</li> <li>• Hépatite virale, auto-immune</li> </ul>
<b>Evolution à l'arrêt du médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison en 1 à 3 mois</li> <li>• Parfois, hépatite sévère (↓TP et facteur V) ou fulminante (encéphalopathie et facteur V &lt; 30 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison en 4 à 6 semaines sans séquelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison habituelle en 1 à 3 mois</li> <li>• Rarement, cholestase chronique (1 à 10 % des hépatites cholestatiques avec ictère)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guérison en 1 à 3 mois</li> <li>• Rarement : évolution fulminante ou cholestase chronique</li> </ul>

N : limite supérieure de la normale ; R : activité sérique de l'ALAT/activité sérique des PAL mesurées de façon contemporaine au début de l'atteinte

#### **4.3.2 Diagnostic des atteintes hépatiques cholestatiques et mixtes [80, 83]**

Les atteintes cholestatiques regroupent 2 types de lésions de présentation différente (tableau VIII).

Des manifestations d'hypersensibilité sont fréquemment associées. En leur absence, le diagnostic différentiel doit particulièrement s'attacher à éliminer une pathologie biliaire, notamment lithiasique, et une échoendoscopie ou une cholangiographie rétrograde peuvent être indiquées.

Les lésions histopathologiques comportent une cholestase hépatocytaire et canaliculaire, associée à une infiltration inflammatoire. Elles s'accompagnent souvent de lésions des petits canaux biliaires intra-hépatiques, touchant les ductules (cholangiolite) ou plus souvent les canaux biliaires interlobulaires (cholangites).

L'évolution est le plus souvent rapidement favorable, avec une guérison en moins de 3 mois. Dans certains cas, l'atteinte des canaux biliaires peut évoluer vers une ductopénie de degré varié. Dans leur forme mineure, ces ductopénies sont associées à la simple persistance d'une cholestase anictérique pendant plus de 6 mois après l'arrêt du médicament responsable. De façon plus exceptionnelle, on observe une aggravation de l'ictère, de la symptomatologie et de la cholestase biologique en rapport avec une diminution sévère du nombre de canaux biliaires interlobulaires, pouvant conduire à la transplantation hépatique.

Les atteintes mixtes associent les manifestations des atteintes cytolytiques et cholestatiques (tableau VII). Une évolution fulminante ou vers la cholangite chronique est rarement rencontrée.

## **4.4 Diagnostic des atteintes hépatiques chronique [20,86]**

### **4.4.1 Hépatites subaiguës**

Les manifestations cliniques et biochimiques persistent ou même s'aggravent en quelques semaines après le début de l'ictère. Une ascite, une encéphalopathie, une hypoalbuminémie, une hypoprothrombinémie peuvent apparaître.

Sur le plan histopathologique, il existe des lésions ayant différents stades d'évolution des lésions aiguës, des lésions secondaires constituées par une nécrose en pont reliant deux espaces portes ensemble ou un espace porte à une veine centrolobulaire, des lésions tardives suggestives d'un processus chronique avec une fibrose et un infiltrat inflammatoire dans les espaces portes et même, dans certains cas, des nodules de régénération.

L'hépatite subaiguë survient principalement lorsque l'administration du médicament responsable a été poursuivie en dépit de la survenue d'une atteinte hépatique symptomatique.

### **4.4.2 Hépatites chroniques**

Généralement, les symptômes sont absents ou non spécifiques pendant une longue période. Les transaminases sériques sont augmentées ainsi que la concentration sérique des gammaglobulines.

Les anomalies histologiques consistent en une nécrose hépatocytaire périportale, une inflammation et une fibrose portale qui peuvent s'étendre toutes deux dans le parenchyme périphérique.

#### **4.4.3 Cirrhoses [86, 88]**

Les manifestations cliniques sont très variables. La cirrhose peut être découverte fortuitement et être asymptomatique. Au contraire, elle peut être révélée par un ictère, une ascite, une encéphalopathie hépatique, une hépatomégalie ou des complications de l'hypertension portale.

L'activité sérique des transaminases est modérément augmentée. L'hypoalbuminémie et l'hypoprothrombinémie sont fréquentes.

Histologiquement, la cirrhose est caractérisée par une destruction de l'architecture lobulaire, une fibrose extensive et des nodules de régénération. Ces lésions peuvent être associées à celles d'une hépatite subaiguë ou d'une hépatite chronique.

Les trois types de lésions hépatiques décrits ci-dessus sont associés à des anomalies immunologiques, en particulier la présence d'autoanticorps sériques [20].

#### **4.5 Diagnostic des hépatites granulomateuses [82, 84]**

Elles sont caractérisées par la présence de granulomes non caséux dans le lobule et dans les espaces portes. Les granulomes peuvent être associés à une nécrose hépatocytaire ou une cholestase. Les hépatites granulomateuses peuvent être complètement asymptomatiques. Quand les granulomes sont nombreux, il peut y avoir une hépatomégalie, un ictère, voire un prurit.

Biologiquement, il existe une augmentation de l'activité sérique des PAL et de la GGT. Les transaminases sont généralement normales ou très peu augmentées. Il existe fréquemment des manifestations d'hypersensibilité associées.

Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique.

#### **4.5.1 Diagnostic de la Stéatose**

Elle est définie par l'accumulation de lipides, principalement des triglycérides, dans les hépatocytes. On en distingue deux types, macrovacolaire et microvésiculaire ayant des caractères cliniques et pronostiques différents.

Les stéatoses microvésiculaires modérées sont habituellement asymptomatiques. L'activité sérique des transaminases et la concentration de la bilirubine sont modérément augmentées. Quand les lésions sont étendues, on peut observer une insuffisance hépatocellulaire, une hypoglycémie et un coma avec une évolution fatale [20].

## **5. Prise en charge thérapeutique et suivie de l'hépatotoxicité des AINS**

### **5.1 prise en charge thérapeutique**

La responsabilité d'un AINS d'une hépatite cytolytique ou cholestatique repose sur un interrogatoire détaillé, une analyse précise de l'anamnèse et des examens complémentaires indispensables pour écarter une cause non toxique possible. Après éviction de l'AINS, La prise en charge de cette hépatite médicamenteuse est surtout symptomatique, basée sur une surveillance clinique et biologique rapprochée (enzymes hépatiques, TP et facteurs de la coagulation).

#### **5.1.1 L'interruption du traitement**

La première mesure est l'arrêt de l'AINS en cause et la déclaration de pharmacovigilance, s'il s'agit d'un effet secondaire. La majorité des atteintes hépatiques liées aux AINS guérissent quelques semaines après l'interruption du traitement [20].

- Pour l'atteinte cholestatiques : l'interruption de l'AINS en cause est suivie d'une disparition de la cholestase clinique et biologique en quelques semaines et sans séquelle pour la majorité des cas. Si non il faut passer au traitement proprement dit de la cholestase. Il est avant tout étiologique. Le traitement du prurit repose classiquement sur la colestyramine (Questran®) administrée en dehors des autres prises médicamenteuses. Les antihistaminiques ont une efficacité inconstante ; l'emploi du phénobarbital est déconseillé. L'utilisation de la rifampicine est très fréquemment efficace, cependant son emploi est sujet au

risque d'hypersensibilité. En cas de prurit réfractaire, l'emploi des antagonistes opiacés peut se discuter.

En cas de cholestase prolongée, avec dénutrition très importante, il peut être utile d'avoir recours à des acides gras à chaînes moyennes, dont l'absorption intestinale peut avoir lieu en l'absence d'acides biliaires. Par voie parentérale, il faut administrer, surtout si le malade est traité par colestyramine, de la vitamine K, de la vitamine A soluble, et de la vitamine D avec supplémentation en gluconate de calcium, de la vitamine E chez l'enfant [80].

- Pour l'atteinte cytolytique : Dans la plupart des cas, l'interruption de l'administration de l'AINS responsable est suivie d'une amélioration rapide de la symptomatologie clinique et d'une guérison complète clinique et biologique en quelques semaines, ceci sans nécessité de traitement particulier [20].

Néanmoins, une insuffisance hépatique aiguë peut parfois apparaître dans les jours suivant l'arrêt du médicament. Cette évolution défavorable est favorisée par la poursuite du traitement après l'apparition des premières manifestations d'atteinte hépatique. La présence d'un ictère impose une hospitalisation immédiate, de préférence en milieu spécialisé [76].

- En cas d'une insuffisance hépatique grave

En cas de défaillance hépatique grave, le contrôle hémodynamique ainsi que la prise en charge de l'œdème cérébral, des infections et des hémorragies, sont essentiels.

L'intérêt des techniques d'assistance hépatique extracorporelle doit être discuté au cas par cas.

L'hypothermie thérapeutique pourrait être bénéfique, permettant une protection cérébrale et un ralentissement du métabolisme lésionnel de certains toxiques.

La transplantation hépatique orthoptique ou auxiliaire demeure l'ultime recours pour les patients intoxiqués par le paracétamol, les AINS, ainsi que par d'autres toxiques [94].

Le Foie bioartificiel qui présente le concept de dialyse hépatique pour détoxification sanguine et synthèse biologique spécifique des hépatocytes est aussi très important. Des dispositifs biologiques qui contiennent des hépatocytes de porc (bioartificial liver, BAL) ou humains (extracorporeal liver assist device, ELAD) sont en cours d'évaluation clinique [93].

En parallèle, des systèmes non biologiques de type molecular absorbent recirculation system (MARS) permettent d'extraire des molécules liées aux protéines par un processus de dialyse, bien qu'étant en cours d'évaluation, donnent des résultats prometteurs [91]. Ces systèmes pourraient constituer une solution d'attente intéressante avant la transplantation hépatique. Mais il n'existe aucune indication formelle de ces techniques pour l'élimination des toxiques.

Il y a aussi la greffe d'hépatocytes. Cette technique consiste à la transplantation d'hépatocytes cryopréservés par injection intrasplénique ou intrahépatique via les artères splénique ou hépatique, ou bien la veine porte. Les succès obtenus chez l'animal doivent mener à des études contrôlées chez l'homme [92].

### **5.1.2 Traitement médicamenteux**

La corticothérapie par voie systémique (prednisolone 40 mg/j) peut être discutée au cas par cas, après avoir écarté formellement une étiologie infectieuse virale [34].

Les stéroïdes sont souvent administrés en cas de réactions cliniquement suspectes d'être de nature immunologique, ce qui semble plausible physiopathologiquement, mais les collectifs sont trop peu importants pour effectuer des études contrôlées et juger de l'efficacité de tels traitements [90].

Même chez les malades qui n'ont pas eu d'intoxication par le paracétamol, l'administration de N-acétylcystéine peut être bénéfique en améliorant l'oxygénation tissulaire et en favorisant la reconstitution du glutathion intrahépatique, composé ayant des propriétés anti oxydantes [94].

## **5.2 Suivi des hépatites aiguës liées aux AINS**

L'évolution de l'atteinte est un élément diagnostique important. En cas d'atteinte cytolytique, l'arrêt du traitement doit être suivi d'une amélioration rapide des anomalies des tests hépatiques, avec une diminution de moitié de l'activité sérique de l'ALAT dans un délai d'un mois.

L'amélioration des atteintes cholestatiques ou mixtes peut être plus lente. Lorsque l'évolution est anormalement prolongée ou, a fortiori, en cas d'aggravation, le diagnostic doit être remis en question, l'enquête doit être reprise et approfondie ; une ponction-biopsie hépatique est alors indiquée.

Il est indispensable d'avertir le malade et son médecin traitant du risque élevé de récurrence en cas de réadministration du médicament responsable. Lorsque l'atteinte est liée à une réaction immunologique dirigée contre le médicament, situation fréquente, la rechute peut intervenir très rapidement, parfois même après la prise d'un seul comprimé, et s'exprimer sur un mode plus sévère, voire fulminant en cas d'atteinte cytolytique ou mixte.

La réintroduction du médicament responsable est donc formellement déconseillée. Afin d'éviter une possible réaction croisée, l'administration de molécules ayant une parenté structurale doit également être évitée. Le phénomène d'hépatotoxicité croisée a été décrit avec les AINS, et

d'autres médicaments (les dérivés de l'érythromycine, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques halogénés ...) [76, 90].

Pour les AINS qui déclenchent souvent des anomalies enzymatiques hépatiques, ne se terminant que rarement en insuffisance hépatique fulminante, il est souvent recommandé de doser régulièrement les transaminases, au début du traitement surtout. L'efficacité de ce contrôle dépend de la compliance du patient et de son médecin, de la fréquence du contrôle des transaminases et de la rapidité de l'évolution vers une hépatopathie grave.

Pour les AINS ne provoquant que rarement des lésions hépatiques, les contrôles réguliers des transaminases ne semblent pas justifier leur coût. L'important est de doser les tests hépatiques dès les premiers symptômes faisant penser à une hépatopathie, ce qui signifie que le patient soit rendu attentif aux signaux annonciateurs de lésions hépatiques.

Avant de prescrire un nouveau médicament dans l'année suivant son introduction, le médecin doit être convaincu qu'il présente un avantage sur les médicaments sur le marché [90].

## **6. Pronostic de l'hépatotoxicité des AINS :**

Les médicaments sont responsables de 15 à 20 % de toutes les causes d'hépatites fulminantes ou subfulminantes dans les pays occidentaux et d'environ 10 % au Japon [20].

Le risque d'hépatite fulminante est de 20 % chez les patients avec hépatite médicamenteuse et ictère, ce qui est 20 fois supérieur au risque observé chez des patients atteints d'hépatite aiguë virale avec ictère (1 % pour l'hépatite B et 1/1 000 pour l'hépatite A). De plus, chez 70 % des patients avec hépatite médicamenteuse et encéphalopathie, la maladie a souvent une évolution subfulminante [95, 96].

Les insuffisances hépatiques fulminantes ou subfulminantes surviennent surtout dans le cadre d'hépatites cytolitiques et non lorsque le médicament induit une cholestase pure. Le risque de survenue d'une insuffisance hépatique fulminante est très largement accru lorsque le médicament n'est pas stoppé dès l'apparition des premiers signes de l'atteinte hépatique (ictère). Ainsi lors d'une réadministration d'un AINS responsable d'une atteinte immuno-allergique [79].

L'évolution de l'insuffisance hépatique aiguë dépend de l'extension des lésions hépatocytaires, de la rapidité d'installation de ces lésions, des capacités de régénération du parenchyme hépatique, d'éventuelles comorbidités et de la défaillance d'autres organes ou systèmes. Pour la majorité des malades, lorsqu'il n'existe pas d'encéphalopathie, l'évolution est marquée par une correction rapide de l'insuffisance hépatique, avec une réascension des facteurs de coagulation. Lorsqu'il existe une encéphalopathie, les chances d'amélioration sont plus faibles et la mortalité est de 60 % à 80 %. La cause la plus fréquente de décès est l'œdème cérébral, qui apparaît au stade le plus avancé de l'insuffisance hépatique.

Les principaux facteurs pronostiques sont l'âge, la valeur des tests de coagulation, l'encéphalopathie, la cause, la rapidité d'évolution (aiguë versus subaiguë), la bilirubinémie, la créatininémie et, pour certaines causes, le pH et les lactates plasmatiques.

D'autres facteurs pronostiques tels que la phosphorémie ou l'alpha-foetoprotéine ont été identifiés dans certaines séries, mais ils sont rarement utilisés en pratique courante [94].

Il n'existe pas de score pronostique spécifique aux insuffisances hépatiques aiguës et qui soit largement utilisé en pratique courante. Le score MELD, qui représente actuellement une référence pour les maladies chroniques du foie, a été testé dans des populations de malades atteints d'insuffisance hépatique aiguë. Le score MELD est globalement corrélé au pronostic. Toutefois, son utilisation est discutable car il ne prend pas en compte l'encéphalopathie qui a une valeur pronostique cruciale. Des scores de défaillance multiviscérale, tels que le score APACHE II, ont également été testés. Le score APACHE II semble particulièrement efficace chez les patients qui ont une insuffisance hépatique secondaire à une intoxication par le paracétamol [94]. De nombreux AINS peuvent induire une hépatite fulminante (Tableau I), mais le Nimésulide est le plus incriminé. La symptomatologie des atteintes hépatiques liées au nimésulide est polymorphe et de sévérité variable (Tableau VIII). Un ictère cholestatique associé à une cytolyse hépatique régressant à l'arrêt de l'exposition sont le plus souvent observés [107,110]. Plus rarement, des cas fatals ont été décrits [111]

**Tableau VIII** : Caractéristiques des cas d'hépatotoxicité au nimésulide rapportés dans la littérature

Observation	Nb de cas	Apparition des symptômes	Signes cliniques	Traitement	Evolution
Andrade et al. [100]	1	8 mois	Ictère, vomissements	Symptomatique	Décès
Dumortier et al. [101]	1	15 jours	Ictère, asthénie, encéphalopathie	Corticothérapie Transplantation	Guérison
McCormick et al. [102]	1	6 semaines	Ictère, nausées, confusion	Transplantation	Décès
Merlani et al. [103]	6	Entre 13 jours et 4 mois	Un patient : ictère, anorexie, infection d'ascite 2 patients : cytolyse asymptomatique 3 patients : asthénie, anorexie, nausées	Symptomatique	5 Guérisons Un décès
Ozgun et al. [104]	1	?	Ictère, confusion, douleurs abdominales	Symptomatique	Guérison
Rodrigo et al. [105]	1	15 jours	Ictère, anorexie, asthénie	Transplantation	Guérison
Romero-Gomez et al. [106]	1	?	Ictère, prurit, douleurs abdominales, fièvre	Symptomatique	Guérison
Schattner et al. [107]	1	2 semaines	Ictère, malaise	Corticothérapie hémodialyse	Décès
Tan et al. [108]	3	19 jours, 6 semaines	Ictère, nausées, somnolence	Symptomatique traitement par système MARS	2 Guérisons 1 décès
Van Steenberg et al. [109]	6	Entre 1 et 15 semaines	4 patients : ictère, asthénie 1 patient : cytolyse asymptomatique		Guérisons
Weiss et al. [110]	6	Entre 3 jours et 2 mois	2 patients : cytolyse asymptomatique 3 patients : asthénie, anorexie, nausées 1 patient : ictère, anorexie, douleurs abdominales, vomissements	Symptomatique	5 guérisons 1 décès par syndrome hépatorénal

# Conclusion

Les AINS peuvent reproduire pratiquement l'ensemble des maladies aiguës ou chroniques hépatiques.

Des différences individuelles dans la production et la détoxication de métabolites réactifs expliquent pourquoi la plupart des hépatopathies toxiques liées aux AINS se présentent sur le mode idiosyncrasique, et apparaissent avec une faible incidence.

Le diagnostic est souvent difficile et repose surtout sur des critères d'exclusion. Des manifestations d'hypersensibilité sont souvent présentes, ce qui facilite le diagnostic et suggère le rôle d'un mécanisme immunoallergique. Le diagnostic est étayé par le diagnostic différentiel, une anamnèse médicamenteuse chronologique détaillée et les renseignements de la littérature et des banques de données. Le temps de latence, les enzymes anormaux et les symptômes associés peuvent mettre sur la piste de l'AINS incriminé et du mécanisme lésionnel.

Le traitement est surtout symptomatique, reposant essentiellement sur l'interruption de l'administration de l'AINS responsable. Dans des situations critiques la prise en charge peut aller parfois jusqu'à la transplantation hépatique.

Le pronostic est variable. S'il s'agit d'une atteinte aigue la guérison s'établit avec le retrait du médicament incriminé. Parfois la nécrose aiguë grave évolue vers la cicatrisation postnécrotique. Pour l'atteinte chronique, l'aggravation de l'inflammation et de l'affection hépatocellulaire cède avec le retrait du médicament. La fibrose concomitante sera irréversible.

Les données recueillies par les systèmes de notification spontanée ne permettent pas de comparer le risque d'hépatotoxicité de différents AINS, de ce fait, des études épidémiologiques sont nécessaires pour obtenir cette information.

Pour pouvoir incriminer un AINS comme potentiellement hépatotoxique, il faut un certain nombre de cas bien documentés. Seule l'expérience collective fournira une base de données fiable, qui permettra le cas échéant de justifier les mesures à prendre dans l'intérêt du patient.

La connaissance du mécanisme moléculaire de la toxicité hépatique des AINS pourrait représenter une aide importante pour prédire l'évolutivité lésionnelle et envisager, dans l'avenir, la mise au point de thérapeutiques spécifiques innovantes.

La constellation génétique ainsi que certains facteurs environnementaux devraient expliciter les différences individuelles dans la sensibilité à l'égard des effets indésirables hépatotoxiques des médicaments.

Les progrès dans la génétique moléculaire devraient permettre de mieux comprendre le rôle de la génétique dans l'hépatotoxicité des médicaments et d'apporter des mesures préventives en testant les patients avant la mise en route des traitements. On pourrait espérer dans un avenir proche de disposer d'une cartographie génétique des principales réactions métaboliques. Ceci permettra certainement de diminuer l'incidence de l'hépatotoxicité liées aux AINS et en particulier des formes graves

# Résumé

Mots clés : AINS, foie, hépatotoxicité, mécanisme de l'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) demeure un problème majeur. L'incidence des atteintes hépatiques liées aux AINS est estimée entre 3,1 et 23,4 pour 100.000 patients traités par an. Le diclofénac, le nimésulide et le sulindac sont les plus pourvoyeurs d'hépatite toxique.

La nature de l'hépatotoxicité des AINS est très polymorphe. En effet les AINS peuvent causer tous les types d'hépatopathies aiguës et/ou chroniques. Les hépatites aiguës (cytolytiques, cholestatiques ou mixtes) restent néanmoins les formes les plus prédominantes.

Les 2 principaux mécanismes de l'hépatotoxicité des AINS sont l'hypersensibilité immunologique et l'aberration métabolique généralement associée à un polymorphisme génétique.

Le diagnostic est souvent difficile en raison de l'absence de signes spécifiques. Il nécessite la présence d'une chronologie compatible ou évocatrice ainsi que l'absence des autres diagnostics différentiels.

La prise en charge de l'hépatotoxicité des AINS est surtout symptomatique et peut aller jusqu'à la transplantation hépatique.

Malgré les progrès avancés en toxicologie et en génétique qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de l'hépatotoxicité liées aux AINS, de nombreux éléments inconnus restent à élucider par des recherches ultérieures.

# Abstract

Keys words: NSAIDs, liver, hepatotoxicity, mechanisms of hepatotoxicity

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widely used medications in the world. These medications are well known to cause hepatotoxicity. The incidence of NSAIDs' hepatotoxicity is estimated to vary between 3.1 and 23.4 per 100,000 patient per year. Diclofenac, nimesulide and sulindac seem to be associated with the highest risk of serious liver injury.

The nature of NSAIDs hepatotoxicity is various with predominance of acute hepatitis (cytolytic and or cholestatic).

Mechanisms of NSAID hepatotoxicity includes essentially immunological hypersensitivity and genetic susceptibility.

Generally, diagnosis is difficult because of the absence of specific signs in most cases. It requires a compatible chronology and the absence of other differential diagnosis.

Management of NSAIDs' hepatotoxicity is usually symptomatic and could require liver transplantation.

Despite of the significant research and progress in toxicology and genetic areas which provided better understanding of NSAIDs hepatotoxicity, many unknown things still need to be discovered by further research.

# ملخص

الكلمات الأساسية: AINS, الكبد, التسمم الكبدي, آليات التسمم الكبدي.

تعتبر مضادات الإلتهاب الغير ستيروبيدية (AINS) من بين الأدوية الأكثر استعمالا في العالم، وهذا ما يفسر تزايد نسبة حالات التسمم الكبدي الناتج عن استعمالها تتراوح هذه النسبة بين 1,3 و 23,4 لكل 100000 مريض معالج في السنة.

يعتبر الديكلوفيناك (Diclofenac) و النيميزليد (Nimésulide) والسولانداك (Sulindac) من أهم الأدوية المسببة للتسمم الكبدي.

يمكن لهذه الأدوية أن تتسبب في ظهور جميع الأمراض الكبدية مما يجعل الأعراض السريرية متعددة الأشكال ويبقى التهاب الكبد الحاد الأكثر هيمنة.

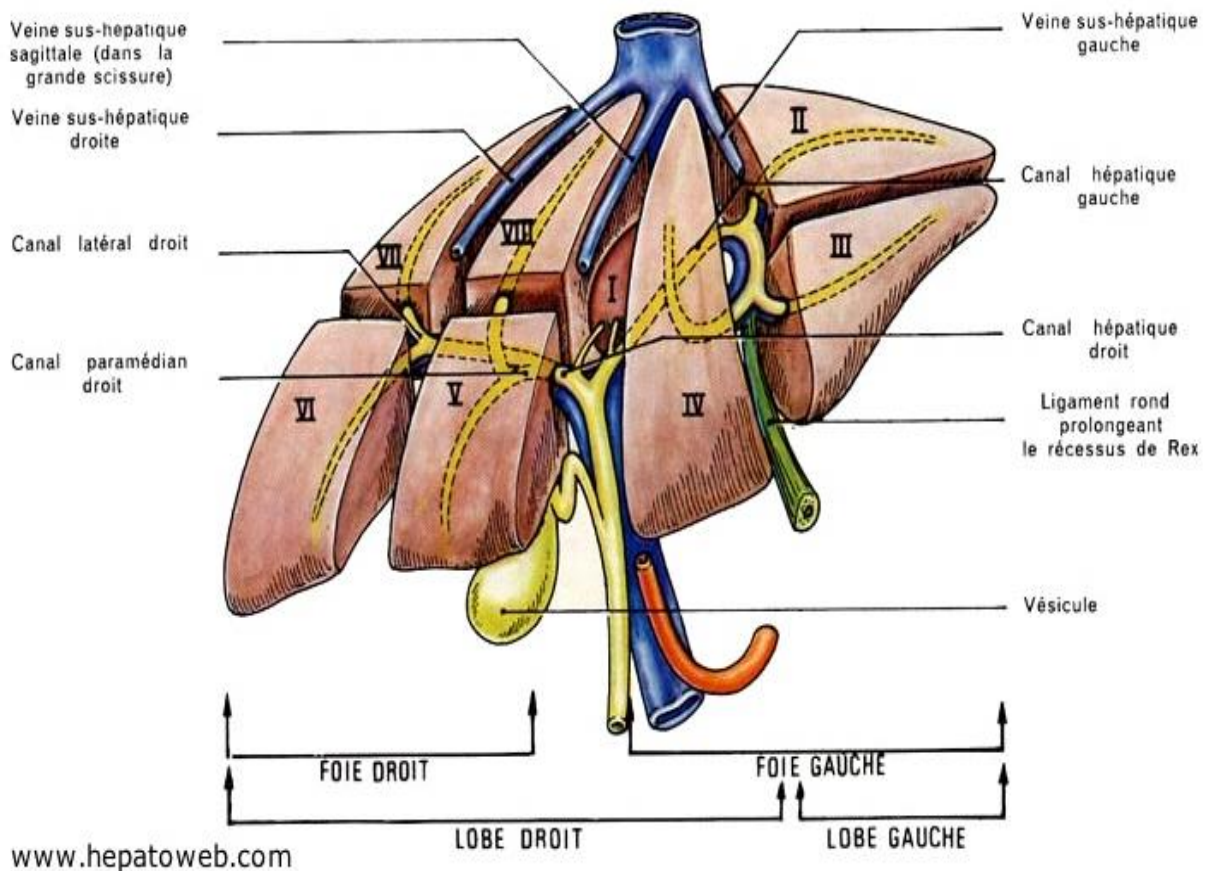
آليات هذه الأدوية المسببة للتسمم الكبدي الأكثر شيوعا هي السبب في الحساسية المفرطة لجهاز المناعة وتعد أشكال المورثات المهيئة فطريا للتسبب ببعض امراض الكبد والتي تختلف من شخص لآخر.

يعتبر تشخيص التسمم الكبدي الناتج عن استعمال هذه الادوية صعبا ، نظرا لغياب الأدلة الخاصة التي تؤكد ان هذا الدواء هو المسؤول الفعلي لهذا التسمم ، وبالتالي فالتشخيص يعتمد أساسا على استبعاد باقي مسببات أمراض الكبد.

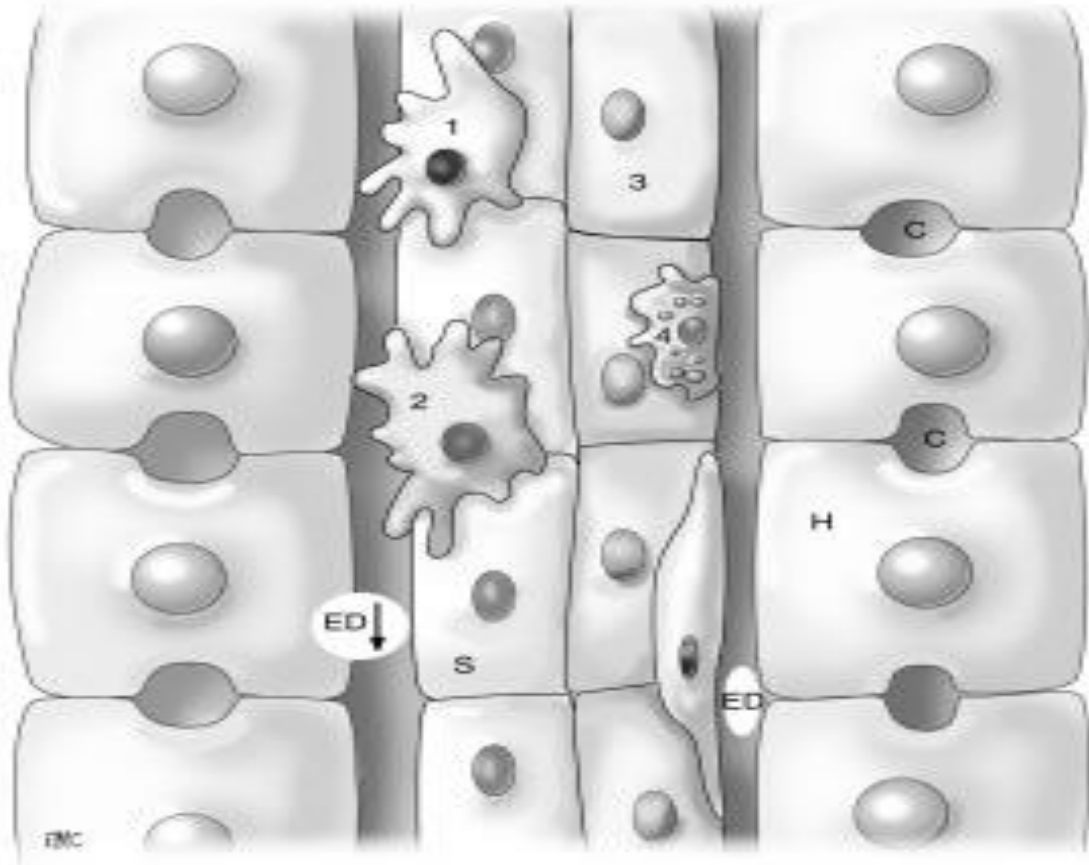
اما العلاج فهو عموما عرضي.

رغم تقدم الأبحاث في علم السموم وعلم الجينات، بحيث ساهما في معرفة وفهم آليات التسمم الكبدي الناتج عن استعمال هذه الأدوية، لا تزال عدة آليات غامضة وتحتاج إلى أبحاث لفهمها.

# **ANNEXE**

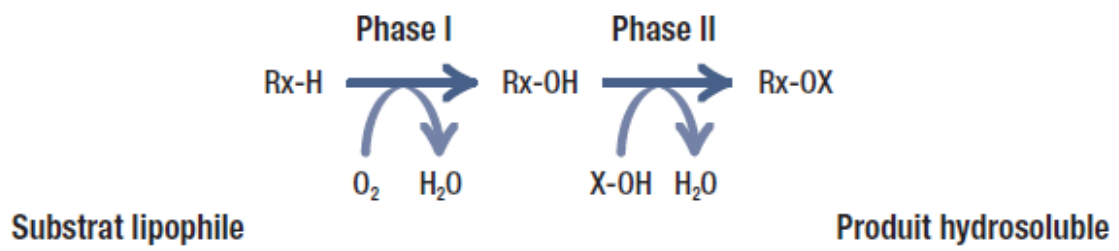


**Figure 1.** Segmentation hépatique (source : <http://www.hepatoweb.com>)

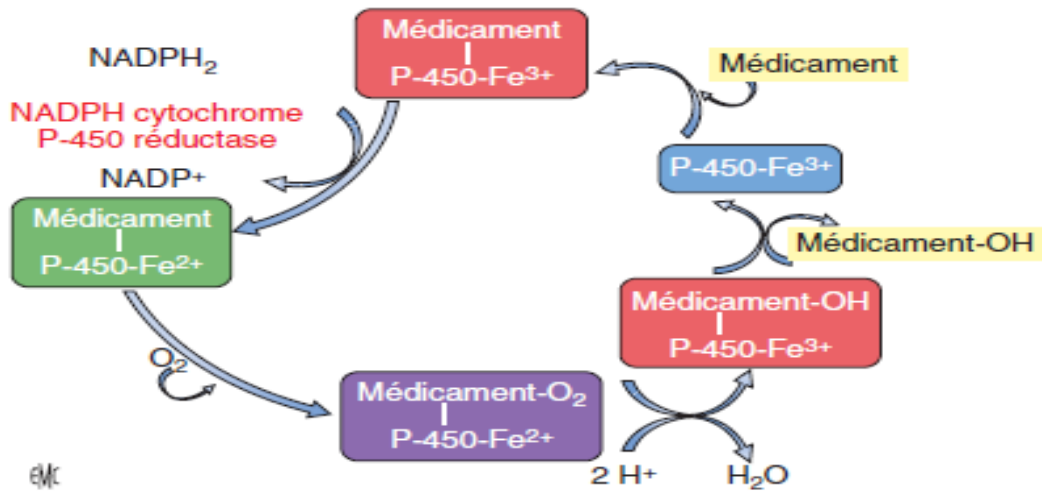


**Figure 2 : Architecture hépatique [4]**

- 1. Cellule de Pit ;
- 2. cellule de Kupffer ;
- 3. cellule endothéliale ;
- 4. cellule d'Ito ;
- C. canalicule biliaire ;
- H : hépatocytes ;
- S : sinusoïde ;
- ED : espace de Disse.

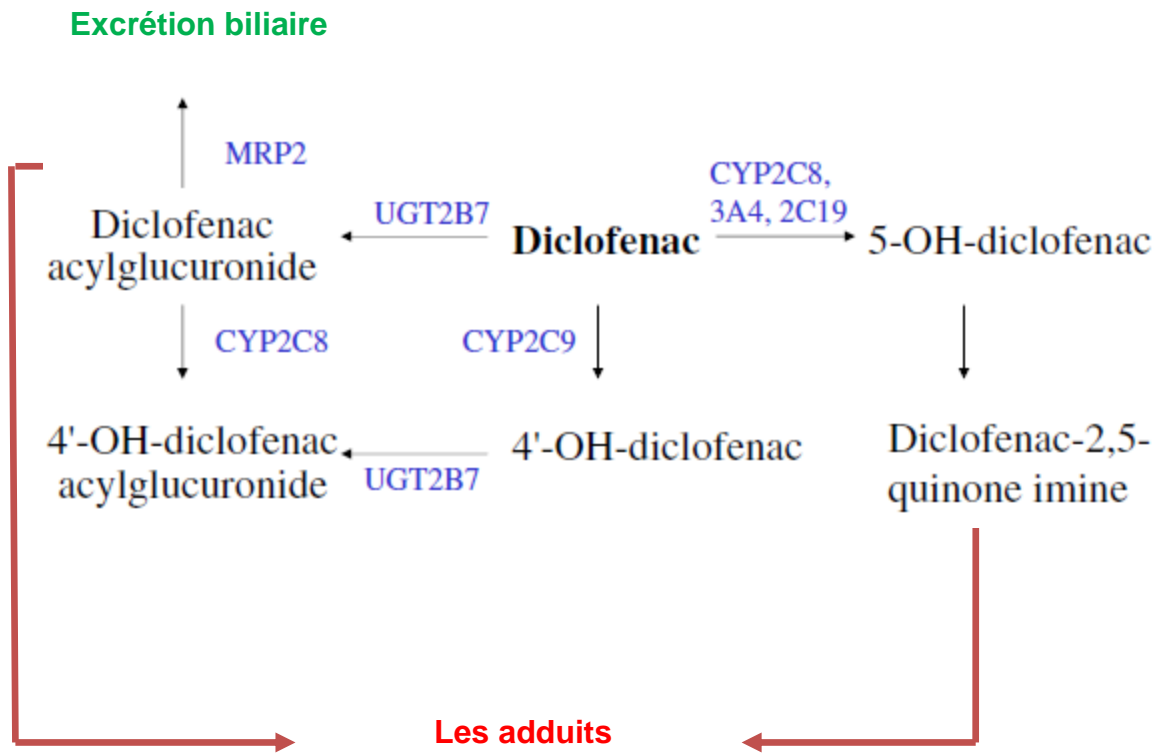


**Figure 3.** Schéma général du métabolisme des médicaments [14].

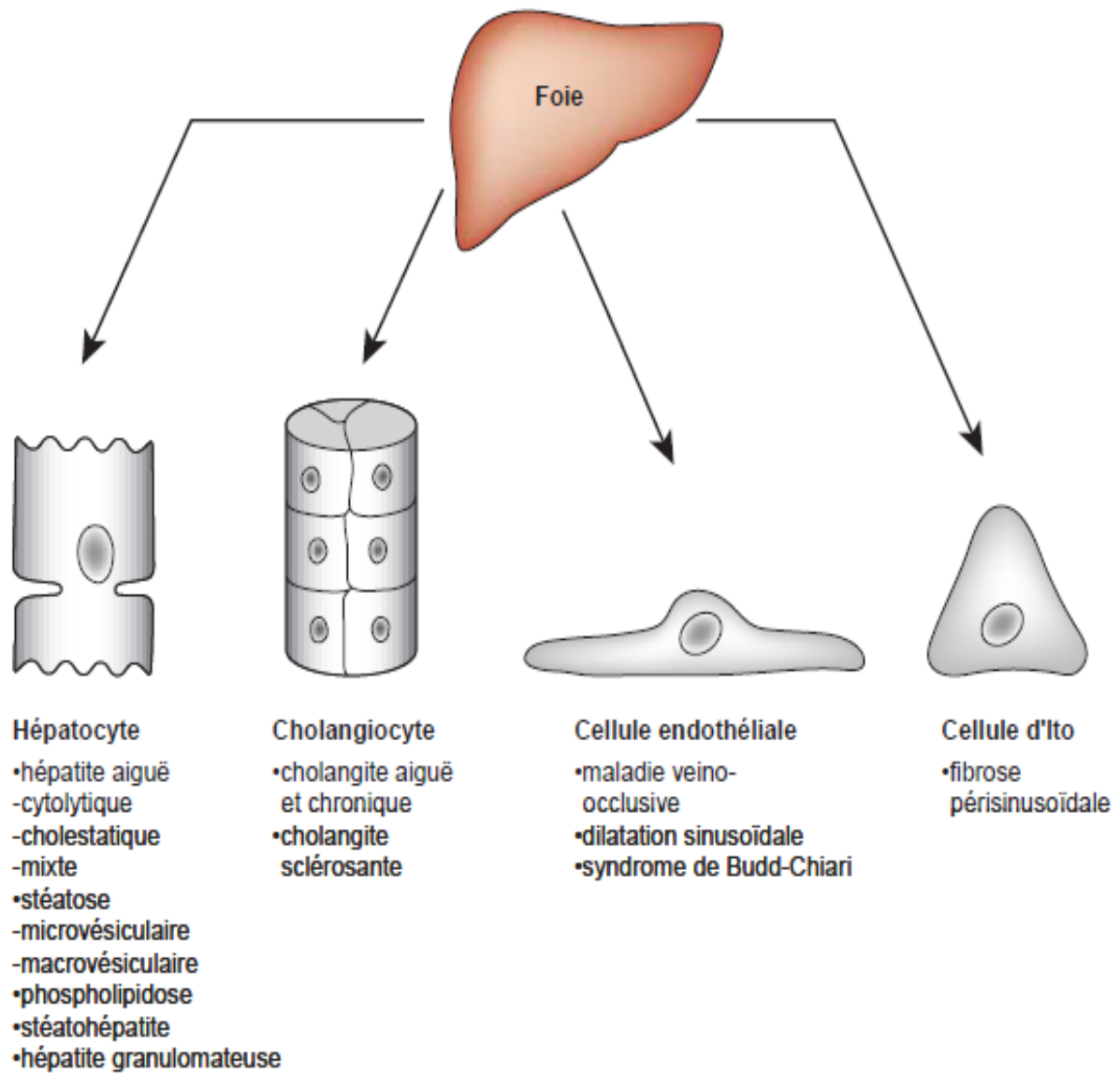


**Figure 4.** Hydroxylation des médicaments dans le foie par les CYP-450. [7]

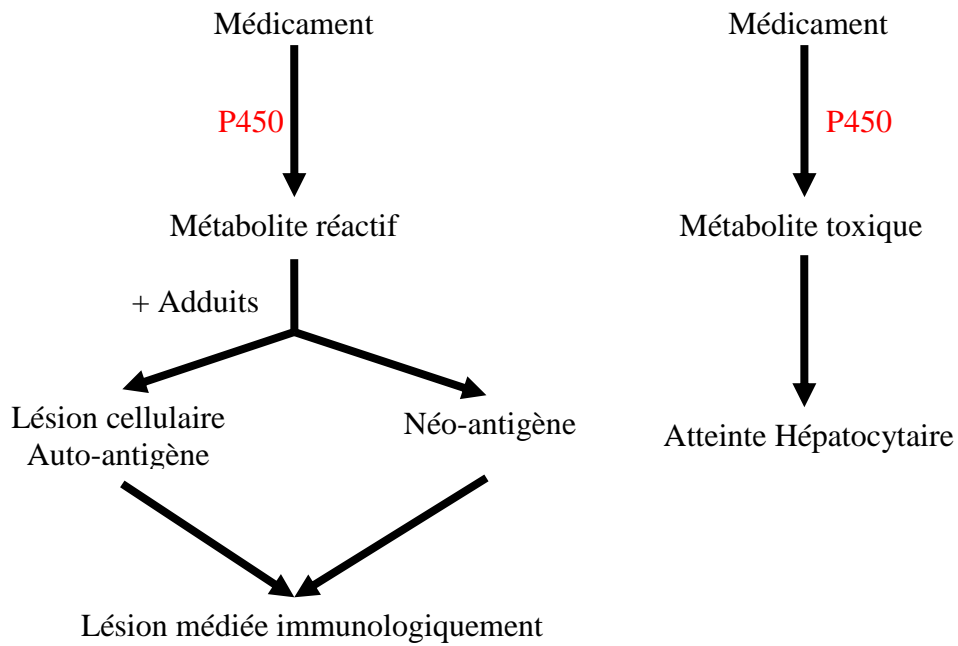
Ces réactions ont lieu dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte. Le cytochrome est au préalable activé par deux électrons apportés par NADPH (NADPH CYP-450 réductase).



**Figure 5** : Voies métaboliques du diclofénaç dans le foie humain [33].

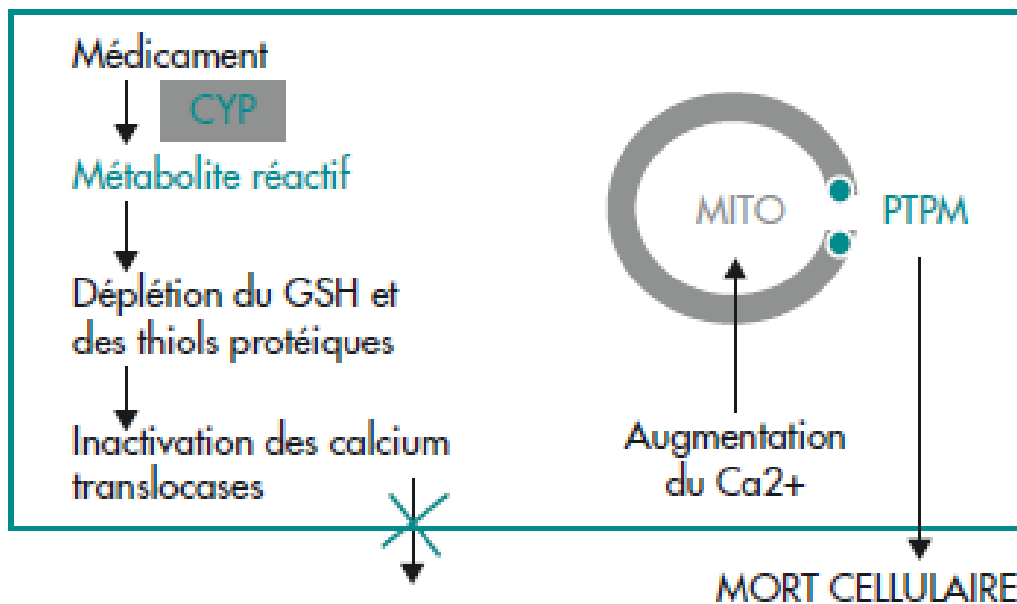


**Figure 6.** Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse selon les cellules atteintes [20].



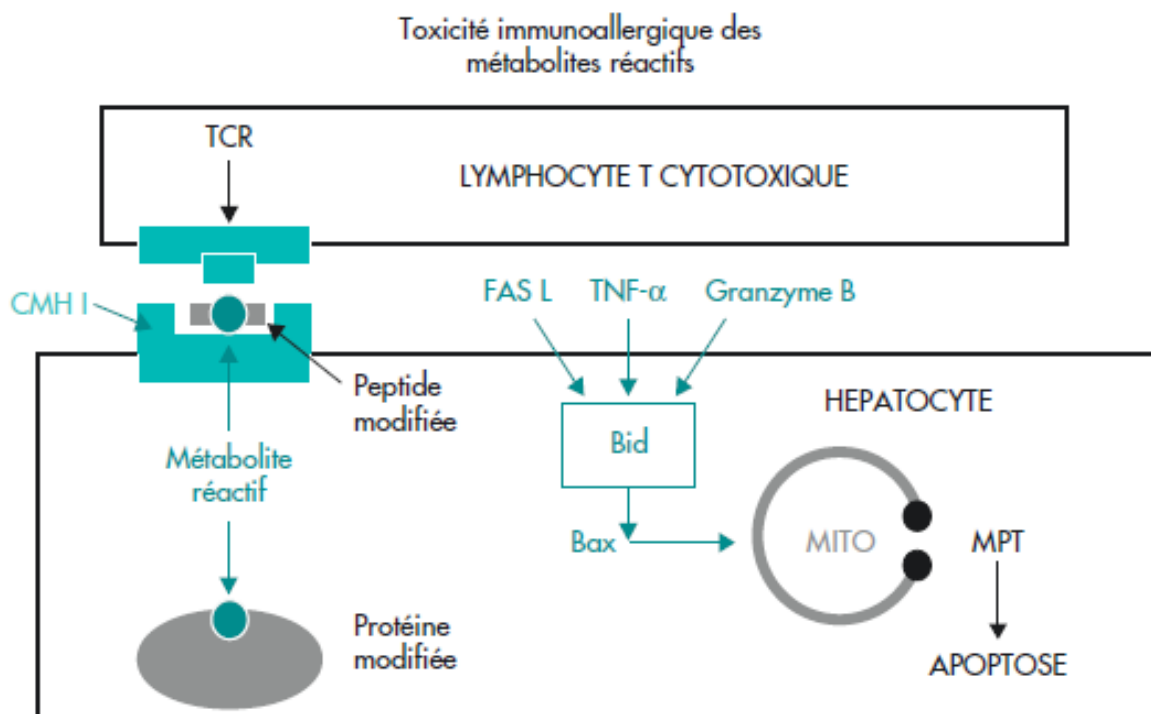
**Figure 7** : mécanismes des lésions idiosyncrasiques [41].

## Toxicité directe des métabolites réactifs



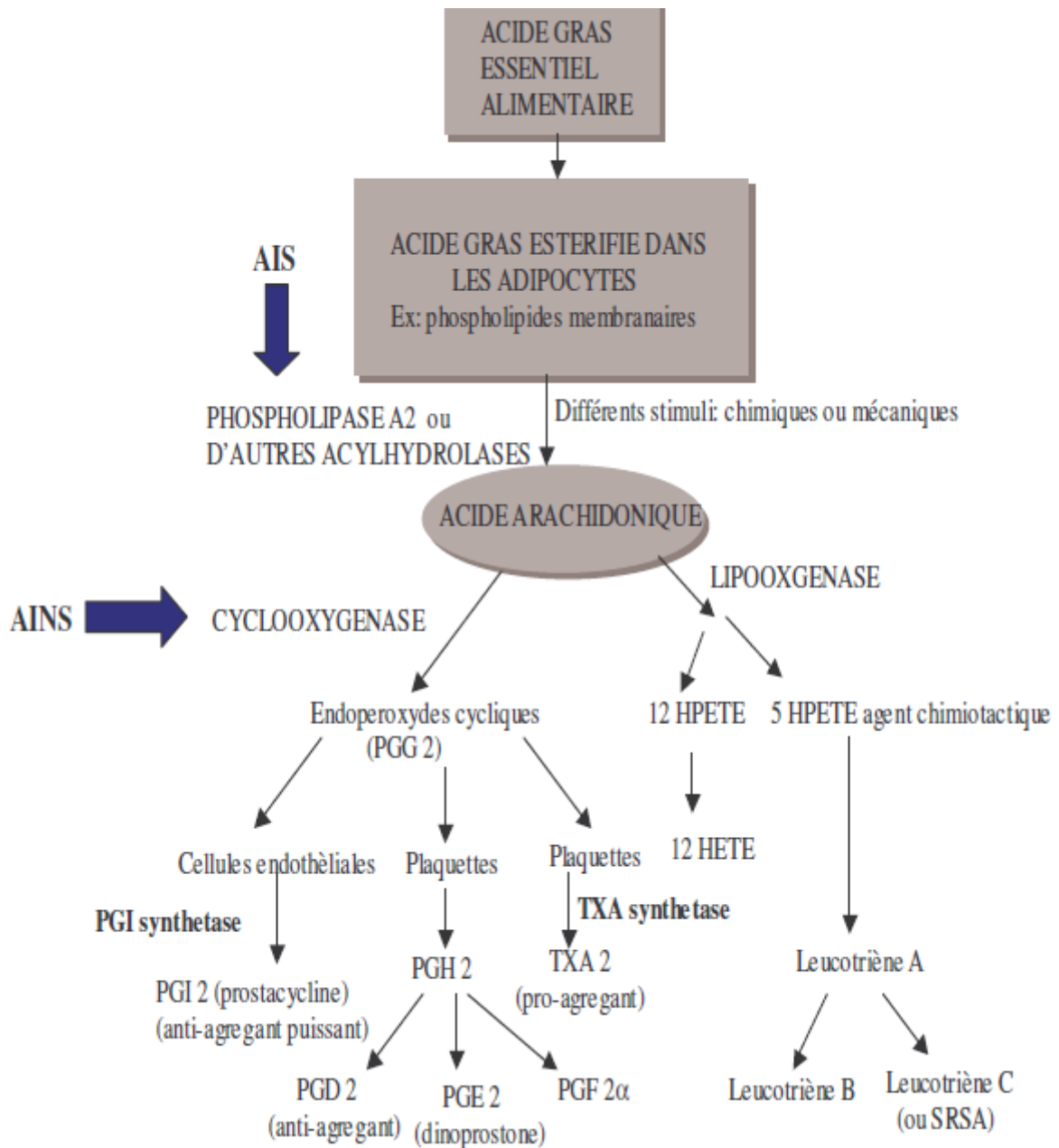
**Figure 8 :** Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs.

L'activation métabolique d'une substance par les CYP-450 forme un métabolite réactif consommant le glutathion et les groupes thiols des protéines. La consommation des thiols protéiques inhibe les calciumtranslocases membranaires, provoquant l'augmentation du calcium cytosolique. Le calcium est un puissant inducteur du PTPM [43].

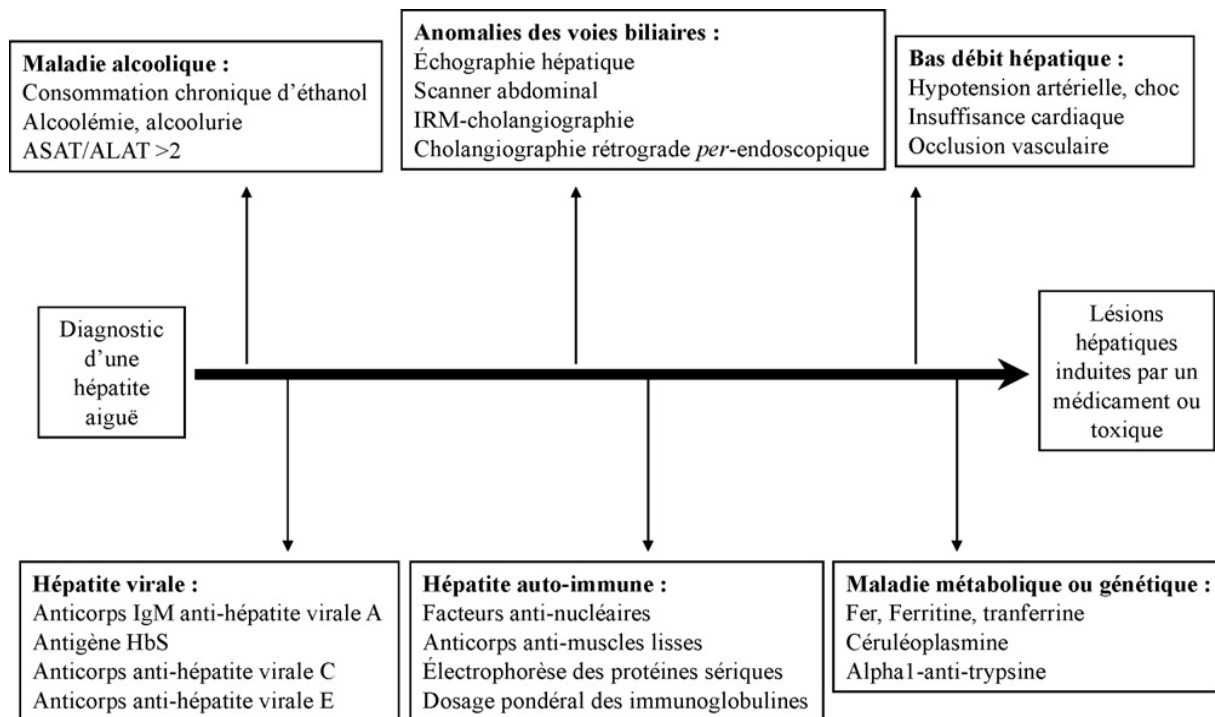


**Figure 9 :** Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM) par une réaction immunitaire.

La fixation covalente des métabolites réactifs des médicaments sur les protéines génère l'apparition de peptides alkylés. La présentation par le CMH I de ces molécules rendues étrangères au soi, induit l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Les cellules immunitaires activées produisent différents médiateurs de mort cellulaire provoquant l'activation successive des protéines Bid et Bax et l'ouverture du PTPM [43].



**Figure 10 :** Mécanisme d'action des AINS et principales propriétés des PG [13]



**Figure 11** : Diagnostics différentiels d'une atteinte toxique hépatique [34]

# Références bibliographiques

[1] Castaing D, Smail A.

Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC, Hépatologie, 7-001-A-10, 1999, 12 p.

[2] Blanc JF, Lepreux S et al.

Histophysiologie hépatique. EMC, Hépatologie, 7-005-A-10, 2002, 13 p.

[3] R Poupon, N Chignard et al.

La fonction biliaire et sa régulation. MEDECINE/SCIENCES 2004 ; 20 :1096-9.  
<http://id.erudit.org/iderudit/009869ar>

[4] Schlienger JL et Borg J.

Métabolismes hépatiques. EMC, Hépatologie, 7-005-B-10, 1999, 12 p.

[5] E.A. Shaffer et R.P. Myers.

Principes fondamentaux de gastro entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques, 5ème édition, 2005 Janssen-Ortho Inc, 556-559 p.

[6] Scoazec JY.

Physiologie et physiopathologie des vaisseaux hépatiques. EMC, Hépatologie, 7-005-A-26, 2002, 6 p.

[7] Maitre M., Blicklé J.-F.

Métabolismes hépatiques. EMC, Hépatologie, 7-005-B-10, 2008.

[8] B Diquet et C Soubrie.

Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. EMC, Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0120, 1998, 6 p

[9] S. Buysea, C. Paugam-Burtzb, J. Stoccoc, F. Durand.

Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Réanimation (2007) 16, 576—586

[10] M. Moulin. A. Coquerel.

Abrégé de pharmacologie. 2ème édition. Masson. 2002

[11] Michael Neal.

Pharmacologie Médicale, 2e édition française, De Boeck Université, 2007-05-09, 14 p

[12] Garcia-Martin E, Martinez C, et al.

Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. Clin Pharmacol Ther. 2004 Aug;76(2):119-27.

[13] W. DIAKITE.

Préscription des anti-inflammatoires, Thèse doctorale de la faculté de médecine et de pharmacie. République du Mali. 2005

[14] V. Michaud, J.Turgeon.

Les cytochromes P450 et leur rôle clinique, Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 8, août 2002.

[15] Ozier Y.C. Lentschener.

Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. Éditions Elsevier SAS. Conférences d'actualisation ; 2002. 85-259p.

[16] Benhamou JP.

Traité d'hépatologie clinique. Éditions Flammarion. Médecine-Sciences 2002. p. 134—64.

[17] Faber KN, Muller M, Jansen PL.

Drug transport proteins in the liver. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 107—24.

[18] Chang CY, Schiano TD.

Drug hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:113551.

[19] Tang W.

The metabolism of diclofenac: enzymology and toxicology perspectives. *Curr Drug Metab* 2003;4:319–29.

[20] Larrey D.

Maladies hépatiques médicamenteuses. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. EMC. Hépatologie, 7-015-M-40, 2003, 10 p.

[21] Christian JAYR.

Effet antalgique des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2. *Bull Cancer* 2004; 91 (spécial) : S125-31

[22] H. Abaakil.

Thèse doctorale de la faculté de médecine et de pharmacie – Rabat. 2007

[23] AK. DALY, GP. AITHAL et al.

Genetic Susceptibility to Diclofenac-Induced Hepatotoxicity: Contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 Genotypes, *GASTROENTEROLOGY* 2007;132:272–281

[24] Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, et al.

Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:23–30.

[25] TRAN VAN NHIEU J.

Hépatotoxicité médicamenteuse. *Ann Pathol* 2004; 24: 1S47- 1S54

[26] Larrey D.

Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000 ; 32 (suppl 1) : 77-88

[27] M.BIOUR, C. BEN SALEM et al.

Hépatotoxicité des médicaments 14e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:720-759

[28] Navarro VJ, Senior JR.

Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731—9.

[29] Bjornsson E, Olsson R.

Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006;38:33—8.

[30] Senior JR.

What is idiosyncratic hepatotoxicity? What is not ?. *Hepatology* 2008; 47:1813—1815.

[31] N. CHALASANI, RJ. FONTANA et al.

Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *GASTROENTEROLOGY* 2008;135:1924—1934

[32] Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al.

Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129:512—21.

[33] GP. Aithal, CP. Day.

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*. Volume 11, Issue 3, Pages 459-684. August 2007

[34] B. Mégarbane, N. Deye, F. Baud.

Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation* (2007) 16, 632—642

[35] Baune B, Kessler V, Patris S, et al.

Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital. *Enquête un jour donné*. *Presse Med* 2003 ; 32 : 683-8.

[36] Larrey D.

Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Sem Liv Dis* 2002 ; 22 : 145-55.

[37] Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al.

Incidence of drug induced hepatic injuries. A french population - based study. Hepatology 2002 ; 36 : 451-5.

[38] A. GEUBEL.

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse. LOUVAIN MED. 119: S19-S22, 2000.

[39] A.P. GEUBEL.

La toxicité hépatique des médicaments. LOUVAIN MED. 121: S186-S191, 2002.

[40] Dominique LARREY.

Pathologies hépatiques mitochondriales. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25:B117-B122

[41] W.M. S.Tsui.

Drug-associated changes in the liver. Current Diagnostic Pathology (2003) 9, 96104

[42] William M. Lee, M.D.

Drug-Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474-85.

[43] A. Berson.

Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. Hépatogastro, vol. 12, n° 3, mai-juin 2005

[44] Neil Kaplowitz.

Drug-Induced Liver Injury. Clinical Infectious Diseases 2004; 38 (Suppl 2):S44-8

[45] Larrey D.

Prédisposition génétique à l'hépatotoxicité des médicaments. EMC, Hépatologie, 7-015-M-44, 2002, 5 p.

[46] Werck-Reichhart D. Feyereisen R.

Cytochromes P450 : a success story. Genome Biol 2000 ; 1 : S3003.

[47] Lewis DF.

57 varieties : the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics* 2004; 5 : 305-18.

[48] AM Brind.

Drugs that Damage the Liver. *Medicine*, Volume 30, Issue 11, 1 November 2002

[49] Keith G. Tolman.

Hepatotoxicity of Non-Narcotic Analgesics. *Am J Med.* 1998;105(1B):13S–19S.

[50] Masubuchi Y, Nakayama S, Horie T.

Role of mitochondrial permeability transition in diclofenac-induced hepatocyte injury in rats. *Hepatology* 2002;35:544—51.

[51]. Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, et al.

Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology* 2004;39:1430–1440.

[52] Aithal GP, Day CP, Leathart JBS, et al.

Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics* 2000;10:511–8.

[53] Aithal GP.

Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Exp Opin Drug Safety* 2004;3:519–23.

[54] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt SV, et al.

Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 947-54.

[55] J.B. Simon.

HÉPATOPATHIE MÉDICAMENTEUSE. Principes fondamentaux de gastro entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques, 5ème édition, 2005 Janssen-Ortho Inc

**[56]** DM Davies, RE Ferner, H De Glanville.

Davies' Textbook of Adverse Drug Reactions. Chapman & Hall Medical, 5ème édition 1998

**[57]** Garcia Rodriguez LA, William R, Derby LE, et al.

Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Arch Intern Med 154 : 311-316 (1994 )

**[58]** Van Steenberghe W, Peeters P, De Bondt J, et al.

Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. J Hepatol 29 : 135-141 (1998)

**[59]** Ibanez L, Perez E, Vidal X, et al.

Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol 2002;37:592–600.

**[60]** Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al.

Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:135–43.

**[61]** Bjornsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, et al.

Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. Scand J Gastroenterol 2005;40:1095–101.

**[62]** Bjornsson E, Olsson R.

Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology 2005;42:481–9.

**[63]** de Abajo FJ, Montero D, MadurgaM, et al.

Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2004;58:71–80.

**[64]** Sébastien Faure.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Actualités pharmaceutiques. n° 489. Octobre 2009

**[65]** Muster D.

Médicaments de l'inflammation. EMC, Stomatologie, 22-012-C-10, 2005.

**[66]** Bannwarth B.

Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. EMC. Traité de Médecine Akos, 7-0905, 2005.

**[67]** JY JOUZEAU. M DAOUPHARS. Et al.

Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:C7-C17

**[68]** E. Jacqz-Aigrain et M. Guillonnet.

Anti-inflammatoires. EMC, Encyclopédie Pratique de Médecine, 8-1010, 1998, 4 p.

**[69]** Timour Q.

Anti-inflammatoires : avantages et inconvénients des AINS versus corticoïdes. EMC, Stomatologie/Odontologie, 22-012-C-11, 2007.

**[70]** Meliani K et Larrey D.

Guide pratique des médicaments hépatotoxiques. Actualisation. EMC, Hépatologie, 7-015-M-51, 2002, 15 p.

**[71]** Jamal Taoufik.

Précis de chimie thérapeutique. Medika. 2007

**[72]** Thiéfin G.

Toxicité gastroduodénale des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. EMC, Gastro-entérologie, 9-021-D-10, 2003, 11 p.

**[73]** Cazals-Hatem D., Bedossa P.

Apport du pathologiste au diagnostic en hépatologie. EMC, Hépatologie, 7-010-A-20, 2005.

**[74]** Brissot P., Ropert-Bouchet M., et al.

Exploration biologique hépatique. EMC, Hépatologie, 7-007-B-10, 2007.

**[75]** Frangoise Imbert-Bismut a, Anne Myara. Et al.

Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance d'une maladie du foie: schémas d'aide à la décision. Revue Francophone des Laboratoires, juillet-août 2007, N ° 394

**[76]** Ariane Mallat.

Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge. Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23, 906-914

**[77]** Lainé F et Guyader D.

Conduite à tenir devant une cytolysé chronique. EMC, Hépatologie, 7-007-B-20, 2003, 5 p.

**[78]** C. Francoz, F. Durand.

Insuffisance hépatique aiguë. EMC. 7-014-C-10. 2009

**[79]** P. Lutun, V. Castelain.

INSUFFISANCES HEPATIQUES AIGUES GRAVES. EMC. Réanimation médicale. chap 115. 2009, 1153-1158p

**[80]** J.-A. Bronstein, J.-L. Caumes, M. Richecoeur, A.-S. Lipovac.

Conduite à tenir devant une cholestase. EMC. 7-007-B-15. 2005

**[81]** Guyader D.

Cytolysé aiguë. EMC, Hépatologie, 7-007-B-21, 2000, 5 p.

**[82]** T. Carmoi, J. Desramé, P. Rey, F. Klotz.

Granulomatose hépatique. EMC. 7-041-G-10. 2007

**[83]** Hillaire S et Erlinger S.

Physiopathologie moléculaire de la cholestase. EMC, Hépatologie, 7-007-B-14, 2003, 5 p.

**[84]** D. Vital Durand, I. Durieu, H.

Rousset Granulomatoses d'origine médicamenteuse ou toxique. La Revue de médecine interne 29 (2008) 33–38

**[85]** P. Cal&, F. Oberti.

Diagnostic des hépatopathies et de leur sévérité. ITBM-RBM 2002 ; 23 Suppl I : 41-8

**[86]** Calès P, Pilette C, Croquet V, Vuillemin E et Oberti F.

Diagnostic de la cirrhose du foie. Encycl Méd Chir, Hépatologie, 7-034-B-10, 2000, 6 p.

**[87]** Gaby DANAN.

Atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses Qu'apportent les échelles diagnostiques ?. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:B21-B25

**[88]** JC TRINCHET, V GRANDO-LEMAIRE.

Diagnostic de cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D121-D128

**[89]** G Aithal, MD. Rawlins, CR Day.

Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. Journal of Hepatology 2000; 33: 949-952

**[90]** S. Russmann, B. H. Lauterburg.

Lésions hépatiques toxiques Médicamenteuses. Forum Med Suisse No 44 30 octobre 2002.

**[91]** Novelli G, Rossi M, Pugliese F. et al.

Molecular adsorbents recirculating system treatment in acute-on-chronic hepatitis patients on the transplant waiting list improves model for end-stage liver disease scores. Transplant Proc 2007;39:1864—7.

**[92]** Park SM, Vo K, Lallier M, Cloutier AS, et al.

Hepatocyte transplantation in the Long Evans Cinnamon rat model of Wilson's disease. Cell Transplant 2006;15:13—22.

**[93]** C. Colina, C. Trepoea, P. Merle.

Prise en charge des hépatites aiguës jusqu'à la transplantation hépatique. Réanimation (2007) 16, 612—617

**[94]** Francoz C., Durand F.

Insuffisance hépatique aiguë. EMC, Hépatologie, 7-014-C-10, 2009.

**[95]** J.-P. Rigauda, P. Lheureuxb, P. Sauderc, J.-P. Rigaud et al.

Prise en charge symptomatique : neurologique, respiratoire, hémodynamique et hépatique des intoxications graves par médicaments et substances illicites. Réanimation 15 (2006) 390–398

**[96]** Luigi Terracciano.

Morphology of drug-induced hepatotoxicity. Experimental and Toxicologic Pathology 61 (2009) 257–295

**[97]** D.Larrey.

TNF<sub>α</sub>-antagonist hepatotoxicity. Revue du Rhumatisme 75. 2008. 1208–1210

**[98]** Abboud G, Kaplowitz N.

Drug-induced liver injury. Drug Saf 2007; 30:277–294.

**[99]** E.A.G. Blomme, Yi Yang, JF.Waring.

Use of toxicogenomics to understand mechanisms of drug-induced hepatotoxicity during drug discovery and development. Toxicology Letters 186 (2009) 22–31

**[100]** Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Gonzalez M.

Fatal hepatitis associated with nimesulide. J Hepatol 2000;32:174.

**[101]** Dumortier J, Borel I, Delafosse B, et al.

Transplantation hépatique pour hépatite subfulminante après prise de nimesulide. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:415–6.

**[102]** McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O.

COX-2 inhibitor and fulminant hepatic failure. Lancet 1999;353:40–1.

**[103]** Merlani G, Fox M, Oehen HP, et al.

Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:321–6.

[104] Ozgur O, Hacıhasanoglu A, Karti SS, Ovali E.

Nimesulide-induced fulminant hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:208–10.

[105] Rodrigo L, de Francisco R, Perez-Pariente JM, et al.

Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1341–3.

[106] Romero-Gomez M, Nevado Santos M, Otero Fernandez MA, et al.

Acute cholestatic hepatitis induced by nimesulide. *Liver* 1999;19:164–5.

[107] Schattner A, Sokolovskaya N, Cohen J.

Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *J Intern Med* 2000;247:153–5.

[108] Tan HH, Ong WM, Lai SH, Chow WC.

Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med J* 2007;48:582–5.

[109] Van Steenberghe W, Peeters P, De Bondt J. et al.

Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998;29:135–41.

[110] Weiss P, Mouallem M, Bruck R, et al.

Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure. *Isr Med Assoc J* 1999;1:89–91.

[111] Page M, et al.

Hépatite fulminante liée à un traitement par nimésulide : encore un cas et revue de la littérature. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* (2008), doi:10.1016/j.annfar.2008.04.023

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هديتي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 76

سنة : 2009

التسمم الكبدي الناتج عن استعمال  
مضادات الإلتهاب الغير ستيروبيدية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة : حنان مولى الباب  
المزادة في 18 يناير 1983 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات الإلتهاب الغير ستيروبيدية – الكبد – التسمم الكبدي – آليات التسمم الكبدي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيد: توفيق ضاكة

أستاذ مؤهل في علم وظائف الأعضاء

السيد: وجدي معزوزي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد العزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

أعضاء

}