

Complications hépatiques du traitement des MICI

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principales classes de médicaments pouvant entraîner une atteinte hépatique ;
- Savoir prescrire le bilan nécessaire devant une suspicion d'hépatite médicamenteuse ;
- Savoir faire la part des choses entre une atteinte médicamenteuse et une hépatopathie liée aux MICI.

Introduction

Le traitement médical des MICI est principalement constitué par l'utilisation de médicaments immunodépresseurs ou immunomodulateurs, des antibiotiques, des macrobiotiques auxquels s'ajoute l'alimentation entérale et parentérale.

Les immunomodulateurs constituent une classe thérapeutique en pleine expansion et un des domaines les plus actifs de la recherche thérapeutique. Cette classe recouvre une très grande variété de médicaments, non seulement dans les modes d'action, mais également dans les indications thérapeutiques [1,2]. Les corticostéroïdes représentent la classe de référence historique du traitement des MICI et restent largement utilisés. Les autres familles thérapeutiques classiques comprennent les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine), le méthotrexate, les dérivés de l'acide aminosalicylique. Plus récemment, sont apparus les antagonistes du TNF α dont le rôle est

de plus en plus important dans les MICI [1,2]. Actuellement, trois principaux agents bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché : l'infliximab pour la maladie de Crohn et la recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH), l'adalimumab pour la maladie de Crohn [1,2]. D'autres traitements dont l'utilisation résultent principalement de l'échec des traitements précédents incluent les inhibiteurs de la calcineurine avec la ciclosporine A [1,2]

Bien entendu, à côté de l'efficacité thérapeutique, la tolérance est l'objet d'une attention croissante.

Les buts de cette mise au point sont de préciser : a) les connaissances actuelles sur le risque d'hépatotoxicité des médicaments utilisés dans le traitement des MICI et les caractéristiques cliniques de l'atteinte hépatique ; les moyens et difficultés diagnostiques ; les paramètres de surveillance avant et pendant le traitement.

Principaux médicaments

Corticostéroïdes [1-4]

En administration prolongée d'autant que la dose reste assez élevée, ils peuvent entraîner une stéatose macrovésiculaire et une hépatomégalie. Les atteintes hépatiques symptomatiques sont finalement rares. Les corticoïdes peuvent, également, favoriser la survenue de stéato-hépatite non alcoolique

D. Larrey

chez des personnes prédisposées en exacerbant la résistance à l'insuline, l'obésité, le diabète de type 2 et l'hypertriglycéridémie. Leur rôle exact dans ce type de lésion n'est pas encore totalement élucidé [3].

Les corticostéroïdes qui représentent une des classes médicamenteuses les plus utilisées dans les MICI sont finalement considérés comme relativement peu hépato-toxiques. En administration courte, dans une poussée aiguë, l'effet hépatique direct est négligeable.

Thiopurines [1,2,5-11]

Le traitement des MICI implique principalement deux thiopurines, l'azathioprine, et plus rarement, la 6-mercaptopurine [1,2]. L'intérêt de la 6 thioguanine dans la maladie de Crohn a été soulevé plus récemment [12]. Ce sont des pro-médicaments qui nécessitent d'être métabolisés pour avoir une activité thérapeutique [1,2,5-7]. Après absorption, l'azathioprine est rapidement convertie en 6-mercaptopurine dans le foie par une glutathion transférase. La 6-mercaptopurine est métabolisée par 3 enzymes essentiels : la thiopurine méthyltransférase (TPMT), la xanthine oxydase (XO) et l'hypoxanthine phosphoribosyltransférase (HPRT) [1,2,5-8]. La xanthine oxydase transforme la 6-mercaptopurine en acide 6-thiourique, la TPMT transforme la 6-mercaptopurine en 6-méthylmercaptopurine et l'HPRT transforme la 6-mercaptopurine

■ D. Larrey (✉)

Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation
Hôpital Saint-Eloi, 80, avenue Augustin Fliche, F-34295 Montpellier Cedex 5 et INSERN 632

E-mail : dom-larrey@chu-montpellier.fr

en 6-thioinosine-5'-monophosphate (6-TIMP). La 6-TIMP est ensuite transformée au cours d'une séquence de réactions enzymatiques multiples en 6-thioguanine nucléotides (6-TGNs) qui sont similaires aux bases puriques du point de vue structure et qui peuvent être incorporées dans l'ADN de cellules en cours de division y compris les lymphocytes T et B [5-8].

La TPMT est soumise à un polymorphisme génétique avec une douzaine d'allèles variants décrits jusqu'à présent [5-8]. Le déficit phénotypique en TPMT est transmis selon un mode autosomal récessif avec une fréquence de 1/300 chez les caucasiens [5-8]. Les sujets variants homozygotes ont une faible méthylation lente qui expose à des concentrations plasmatiques élevées de 6-thioguanines nucléotides [5-8]. Il en résulte une réponse clinique plus forte mais aussi une plus grande myélotoxicité [5-8]. Inversement, les malades ayant une forte activité en TPMT ont globalement une production plus faible de 6-TGN et une moins bonne réponse clinique. Ces variations génétiques sont couramment prises en compte pour ajuster les doses de médicaments chez les patients traités pour colite inflammatoire [1,2,5-8].

Ces trois médicaments peuvent être hépatotoxiques [1,2,6,7,12]. Une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques est l'événement le plus fréquent [1,2]. Dans une large étude sur 786 patients atteints de MICI, son incidence était de 7,1 % pour l'azathioprine et de 2,6 % pour la 6-mercaptopurine [13]. La normalisation spontanée des tests était observée chez la plupart des patients [13].

Parfois, il existe une atteinte hépatique clinique pouvant prendre différents aspects : surtout une cholestase ou une hépatite mixte et, plus rarement, une hépatite cytolytique [1,2]. L'atteinte hépatique peut également affecter l'endothélium vasculaire : une dilatation sinusoidale, une pélose, voire une maladie veino-occlusive et, de façon plus tardive, une hyperplasie nodulaire régénérative. L'hyperplasie

nodulaire régénérative est une lésion dont le diagnostic repose essentiellement sur l'examen histologique hépatique [1,2]. Le plus souvent, elle reste asymptomatique [1,2]. Elle peut se manifester biologiquement par une augmentation de la gammaglutamyl-transférase, des phosphatases alcalines, plus rarement des transaminases [1,2]. Elle peut se manifester de façon plus sévère par une hypertension portale et ses complications. Contrairement à la cirrhose, l'hyperplasie nodulaire régénérative n'entraîne pas d'insuffisance hépatocellulaire habituellement [1,2].

Azathioprine [1,2,6]

Elle est associée à une grande diversité d'atteintes hépatiques avec des hépatites cholestatiques, hépatites cytolytiques, avec ou sans réaction d'hypersensibilité [20,21], des lésions vasculaires décrites ci-dessus et l'hyperplasie nodulaire régénérative. L'hépatotoxicité est définitivement établie avec des cas de récurrence après ré-administration [1,2,6]. Les atteintes hépatiques surviennent souvent au-delà de 6 mois de traitement avec une petite prédominance masculine [1].

6-Mercaptopurine [1,2,6]

Les atteintes les plus fréquentes sont la cholestase ou l'hépatite mixte qui, dans les séries anciennes, pouvaient atteindre jusqu'à 40 % des sujets traités lorsque les doses administrées étaient élevées [17]. Le délai d'atteinte varie de 1 mois à plusieurs années d'administration. Des cas d'hépatites fulminantes ont également été observés [1,2,6]. L'hépatotoxicité de ce produit a été confirmé par des cas de ré-administration positifs.

Dans une étude chez des patients atteints de MICI, l'administration concomitante de corticostéroïdes paraissait augmenter le risque d'élévation des transaminases induite par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine [1].

6-Thioguanine [1,2,6]

La 6-thioguanine est très rarement responsable d'une hépatite aiguë [1].

Elle entraîne plus souvent des lésions vasculaires de type maladie veino-occlusive ou pélose [1,2]. Une hyperplasie nodulaire régénérative a aussi été observée chez des patients inclus dans des essais thérapeutiques pour colite inflammatoire [1].

Le mécanisme d'hépatotoxicité des thiopurines n'est pas très bien connu [1,2,6]. Les atteintes hépatiques non vasculaires peuvent être associées à des manifestations d'hypersensibilité en faveur d'un mécanisme allergique [9,10]. Dans d'autres cas, ces manifestations allergiques sont absentes et il peut y avoir un déficit médullaire [1,2,6]. Les atteintes hépatiques non allergiques associées dues à l'azathioprine et à la 6-mercaptopurine apparaissent liées à une concentration plus élevée de métabolite et thiopurine méthyltransférase qui sont elles-mêmes déterminées par des facteurs génétiques (TPMT) [1,2,6].

Les mécanismes par lesquels les thiopurines touchent particulièrement l'endothélium vasculaire ne sont pas non plus totalement élucidés. Toutefois, Deleve et coll. ont démontré que l'azathioprine pouvait entraîner une déplétion importante en glutathion dans les cellules endothéliales, exposant ainsi ces cellules à une destruction plus facilement que les hépatocytes [11].

Méthotrexate [1,2,14-16]

Le méthotrexate est un anti-métabolique inhibant le métabolisme de l'acide folique utilisé depuis plus de 50 ans dans diverses indications dont les colites inflammatoires. Le méthotrexate est connu pour être hépatotoxique depuis sa mise sur le marché. Les atteintes hépatiques sont parfois aiguës et plus souvent, chroniques [14-16]. Elles varient selon l'indication thérapeutique, étant plus fréquentes dans le psoriasis comparativement à la polyarthrite rhumatoïde, et moins encore dans la maladie de Crohn.

Atteintes aiguës

Une augmentation modérée des transaminases est fréquente avec une pré-

valence allant 19 à 30 % dans la maladie de Crohn et plus encore dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis [16]. Dans certains cas, ces anomalies régressent malgré la poursuite du traitement [14]. Avec l'utilisation à fortes doses, des cas d'hépatites aiguës avec transaminases à plus de 40 fois la normale et ictère ont été décrits [14,15]. La biopsie hépatique a révélé une nécrose, une stéatose mais pas de signe de fibrose ou de cirrhose dans cette situation. De rares cas d'insuffisance hépatique ont été décrits mais avec une imputabilité discutable [14]. Un cas d'hépatite fulminante ayant conduit à une transplantation hépatique a été rapporté [14].

Atteintes hépatiques chroniques

Le méthotrexate a été souvent impliqué dans des hépatopathies chroniques de survenue insidieuse, peu symptomatiques, pouvant conduire à une fibrose et à une cirrhose [1,2,24]. Ces atteintes ont été fortement liées à la dose de méthotrexate. Des facteurs prédisposants ont été identifiés. Beaucoup de patients atteints avaient des facteurs de co-morbidité (consommation excessive d'alcool, obésité, diabète, exposition à d'autres médicaments hépato-toxiques, hépatite C..., etc.) ou une atteinte hépatique pré-existante [1,2,14,16]. La survenue d'une fibrose et d'une cirrhose a été principalement décrite chez les patients traités pour psoriasis [1,2,16]. Chez ces patients avec une fibrose significative, une consommation excessive d'alcool et d'autres causes d'atteintes hépatiques pouvaient être identifiées dans la plupart des cas [14]. S'il n'y a pas beaucoup de doute que de fortes doses de méthotrexate, que ce soit en prises quotidiennes ou hebdomadaires, puissent entraîner à long terme une fibrose hépatique, voire une cirrhose en dehors de facteurs confondants, ce risque a été néanmoins fortement surestimé, en particulier pour la maladie de Crohn [16].

Le mécanisme d'hépatotoxicité du méthotrexate n'est pas bien connu. Les premières modifications sont présen-

tées par des modifications de la matrice protéique, des différents types de collagènes, du TGF, ce qui suggère un rôle primaire des cellules stellaires [14]. L'hépatotoxicité pourrait être modulée par des facteurs génétiques [16]. Le polymorphisme A1298C du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase pourrait avoir un rôle protecteur. A l'inverse, le polymorphisme C667T du même gène pourrait être associé à une hépatotoxicité accrue du méthotrexate [16].

Il est recommandé de surveiller l'état hépatique chez les patients devant recevoir du méthotrexate au long cours. La surveillance repose classiquement sur les tests biologiques et l'échographie. Il a été antérieurement proposé de réaliser systématiquement une biopsie lorsque la dose cumulative atteignait 1,50 g de médicament [1,2]. L'intérêt de cet examen agressif est remis en cause avec le développement de nouveaux moyens pour apprécier de façon non invasive la fibrose, en particulier avec l'élastométrie par Fibroscan [16] et/ou des marqueurs biologiques de fibrose [16]. Une étude vient d'être réalisée dans ce sens [17]. La réalisation d'une biopsie ne fait déjà plus partie des recommandations de surveillance du traitement au long cours dans la maladie de Crohn [18].

Les antagonistes du Tumor Necrotizing Factor (TNF ∞)

L'infliximab est le principal agent incriminé [1,2,19-22]. Dans les traitements au long cours pour la maladie de Crohn, les transaminases étaient souvent augmentées avec l'infliximab (42 %) [19]. Ceci a confirmé des observations antérieures faites dans d'autres indications : la polyarthrite rhumatoïde (37 % pour l'infliximab vs 29 % avec le placebo) [20]. Dans ces études, les patients n'ont pas eu d'ictère ou d'insuffisance hépatocellulaire. Néanmoins, depuis 2003, la FDA a collecté 134 cas, notifiés spontanément en tant qu'insuffisance hépatocellulaire aiguë, attribués à l'infliximab ou l'éta nercept [22].

Dans cette cohorte, 31 cas attribués à l'infliximab sont apparus assez bien documentés. Néanmoins, dans la plupart de ces cas, d'autres causes confondantes pour l'atteinte hépatique telles qu'un sepsis, la prise d'autres médicaments hépatotoxiques ou une infection virale, ont été notées [22]. Sur la base de ces données, la FDA a conclu à l'existence d'un risque potentiel d'hépatotoxicité de l'infliximab [22]. Il est intéressant de noter que certains de ces cas avaient des caractères d'auto-immunité ; en particulier, la présence de titres élevés d'anticorps anti-nucléaires [22]. Néanmoins, ces anticorps sériques peuvent apparaître avec l'administration des antagonistes anti-TNF sans atteinte hépatique, de sorte que leur signification reste peu claire [22]. Dans cette cohorte, les atteintes hépatiques sont survenues entre deux semaines et jusqu'à un an après le début du traitement par l'infliximab [22]. De rares cas ont entraîné la mort ou nécessité une transplantation hépatique [22]. La question du risque d'une toxicité croisée entre différents agents antagonistes du TNF ∞ est naturellement posée. Dans un cas d'hépatite associée à l'administration d'infliximab dans une spondylarthrite ankylosante, la prise ultérieure d'un autre anti-TNF ∞ , l'éta nercept s'est faite sans récurrence de l'atteinte hépatique [23]. Elle renforce un autre cas rapportant aussi l'absence de toxicité croisée entre l'infliximab et éta nercept [24]. Ces deux cas soulignent plusieurs points intéressants. Tout d'abord, elles suggèrent fortement que le mécanisme d'hépatotoxicité des deux médicaments n'est pas le même. Ceci est concordant avec le fait qu'ils sont de structures différentes : l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (anti-TNF ∞ IGG1) alors que l'éta nercept est une protéine de fusion soluble récepteur-TNF ∞ [21]. De plus, l'efficacité des anti-TNF ∞ n'a pas d'effet de classe puisque l'absence de réponse à l'un des agents ne prédit pas formellement la réponse à un autre [19]. Il existe un polymorphisme génétique

dans l'expression des protéines impliquées dans le TNF ∞ [25]. Celui-ci pourrait jouer un rôle important dans l'efficacité des anti-TNF ∞ ainsi que dans la pluralité des aspects de la toxicité et l'absence de toxicité croisée entre différents agents. Le second aspect intéressant est la possibilité d'avoir une solution thérapeutique de remplacement chez un patient ayant une hépatotoxicité avec l'infliximab.

L'adalimumab est un autre anti-TNF α avec une indication dans la maladie de Crohn. A ma connaissance il n'y a pas de cas d'hépatotoxicité directe clinique publiée ni répertoriée au 1^{er} janvier 2009 dans le fichier HEPATOX [26]. Néanmoins, le recul reste encore limité.

D'autres anti-TNF α sont en cours de développement et ne présentent pas de signe d'hépatotoxicité à un niveau préliminaire [1].

Dérivés de l'acide aminosalicilyque [1,2,27,28]

Ce groupe comprend trois médicaments.

Mésalazine et olsalazine

Les atteintes hépatiques associées avec ces dérivés aminosalicylés sont rares [1,2]. Il s'agit d'hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixte aiguës peu sévères ayant souvent des caractéristiques de type immunoallergique [1,2].

Sulfasalazine

Sur le marché depuis plusieurs décades dans les colites inflammatoires notamment la recto-colite ulcéro-hémorragique, son utilisation a été très fortement réduite par la mise à disposition des aminosalicylés cités ci-dessus, dépourvus du radical sulfonamide qui est associé à des réactions d'hypersensibilité marquées [1,2]. La sulfasalazine est utilisée dans les MICI associées à une polyarthrite rhumatoïde ou autre maladie rhumatismale permettant de traiter deux affections avec le même traitement.

L'atteinte hépatique est essentiellement aiguë, de caractère polymorphe, cytolytique, cholestatique ou mixte [1,2,27,28]. Parfois, il existe une hépa-

tite granulomateuse [1,2]. Les caractéristiques cliniques sont semblables à celles des sulfamides en général. De rares cas d'hépatites fulminantes ont été décrits [1,2]. L'atteinte hépatique peut être associée à des manifestations d'hypersensibilité avec fièvre et éruption cutanée, lymphadénopathie, hyperéosinophilie [1,2]. Elles surviennent généralement dans les deux premiers mois de traitement [1,2].

Les inhibiteurs de calcineurine [1,2,29,30]

La ciclosporine est le principal inhibiteur des calcineurines utilisé dans les MICI, et de façon très ciblée. La connaissance de son hépatotoxicité provient essentiellement des observations faites dans les autres indications, principalement la prévention de rejet après greffe de foie, de rein, de cœur et de moelle. En général, il s'agit d'une hépatopathie cholestatique modérée et doses dépendantes [1,2,29,30]. La ciclosporine pourrait contribuer à la survenue de slug et de calculs des voies biliaire [2]. Expérimentalement, la ciclosporine entraîne une diminution dose dépendante du débit de la sécrétion biliaire possiblement par inhibition du transport biliaire [2].

Traitement des MICI et risque de réactivation virales [1,2,31-33]

Il est reconnu que les immunosuppresseurs favorisent la réactivation virale B et, à un moindre degré le virus C. Ce risque varie selon le niveau d'immunosuppression et l'indication. Les médicaments les plus à risques sont la corticothérapie à forte dose d'autant plus qu'elle est prolongée, les anti-TNF α , la cyclosporine. Le risque paraît moins élevé pour le méthotrexate et les thiopurines et absent pour les aminosalicylés.

Détermination du rôle des médicaments devant une atteinte hépatique chez un malade atteints de MICI

Chez un malade atteint de MICI, il n'est pas rare de constater des anoma-

lies hépatiques parfois sous forme d'hépatite aiguë, ou plus souvent, d'anomalies des tests hépatiques ou d'hépatopathies chroniques. L'imputabilité des médicaments nécessaires au traitement des MICI est difficile car les causes peuvent être diverses. Dans une étude rétrospective sur 786 malades avant l'ère des anti-TNF α , la répartition des causes possibles (éventuellement plusieurs pour un même patient d'où une somme des pourcentages supérieure à 100 %) étaient la suivante : Médicaments des MICI 43,2 %, alcool 5,2 %, Virus B et C 3,4 %, pathologie auto-immune hépatobiliaire/thyroïdienne 4,4 %, Stéatose/NASH/syndrome métabolique 53,4 %, autres causes 33,4 %, causes indéterminées 3,3 % [13]. L'imputabilité repose sur les règles classiques avec quelques spécificités pour les MICI [2,35] (Tableau 1). Devant une hépatite ou une cholestase aiguë, il faut éliminer principalement une hépatite virale (A, B, C, E, CMV, EBV, herpes), une hépatite auto-immune et une complication d'une cholangite sclérosante, une migration lithiasique, un sepsis, le rôle d'un autre médicament. Plus rarement, il faut rechercher une hyperthyroïdie, et une cardiopathie aiguë. En cas d'hépatopathie chronique, il faut rechercher une hépatite chronique virale B ou C, un alcoolisme chronique, une hépatite auto-immune, une cholangite sclérosante, un obstacle biliaire progressif, un stéato-hépatite métabolique, et plus rarement, le rôle d'un autre médicament, une hyperthyroïdie, une tumeur et une cardiopathie chronique.

Bilan nécessaire avant et pendant le traitement

Avant traitement

Il convient de faire les examens suivants : NFS, ALT, AST, gammaglutamyltransférase, phosphatases alcalines, sérologie des virus B et C (sauf pour les aminosalicylés), une échographie qui est utile pour rechercher une éventuelle cholangite sclérosante occulte en générale et une stéatose chez les malades à risque de syndrome métabolique si un traitement par

Tableau 1. Hépatotoxicité des principaux médicaments utilisés dans le traitement des MICI (d'après [2])

Médicaments	Cytol.	HA Cholest.	Mixte	HF	HC	Cirrhose	Imputabilité	Délais de survenue
Corticostéroïdes							+++	Quelques semaines Dose-dépendant
Thiopurines								
Azathioprine	+++	+++	+++	++	+	+	+++	2 jours -8 ans
6-mercaptopurine	++	+++	++	+			++	2 jours-1 an
6-thioguanine	+	+	+	+			++	2 jours-1 an
Méthotrexate	++			+	++	+++	+++	1 jour-16 ans
Dérivés de l'acide aminosalcylrique								
Mésalazine	+	+	+				+/0	6 jours-un an
Olsalazine	+	+	+		oui	?	+/0	quelques semaines
Sulfasalazine	++	++	++	+	Hépatite granulomateuse cholangite	Oui, fréquent	+++	Quelques semaines – quelques mois
Inhibiteurs de calcineurine								
Cyclosporine A	+	++					+	Quelques semaines-un an
Antagonistes du TNF								
Infliximab	++	++	++	++			++	Quelques semaines

HA : hépatite aiguë ; Cytol. : cytolytique ; Cholest. : cholestatique ; HF : hépatite fulminante ; HC : hépatite chronique

méthotrexate est envisagé. Une élastométrie serait aussi utile avant un traitement par méthotrexate.

Pendant le traitement

Il est recommandé de contrôler à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois, les tests suivants : NFS, ALT, AST, gammaglutamyltransférase, phosphatases alcalines et clairance de la créatinine. Dans le cas particulier du méthotrexate, il a été recommandé de faire ces tests plus fréquemment (1 à 2 mois) dans les 6 premiers mois de traitement [35]. Toujours pour le méthotrexate, il a été proposé de dépister la survenue d'une fibrose par l'élastométrie ou des marqueurs sanguins de fibrose plutôt que de recourir à une biopsie systématique [16]. Chez les porteurs chroniques actifs de virus B et C, certains des médicaments des MICI constituent une contre-indication complète ou relative. Le rapport bénéfice/risque devra alors être évalué au cas par cas. Eventuellement, un traitement préventif pour la réactivation virale B peut être discuté [2].

Conclusion

La plupart des traitements utilisés dans les MICI peuvent entraîner des atteintes

hépatiques. Les principaux sont les thiopurines et le méthotrexate. Pour les autres, les atteintes hépatiques sont soit assez fréquentes mais peu sévères, soit rares voire très rares. La causalité du médicament peut être particulièrement difficile à établir d'autant qu'il s'agit de maladies associées à la prise de nombreux médicaments ayant un potentiel hépatotoxique ou à des co-morbidités affectant le foie ou les voies biliaires. Les mécanismes impliqués sont très variés, souvent mal connus, et peuvent même mettre en jeu une réaction allergique. La possibilité d'une action indirecte sur le foie par activation d'une pathologie virale rend l'utilisation de ces médicaments plus délicate encore et souligne l'importance d'un suivi particulièrement régulier des traitements.

Références

1. Davern TJ. Hépatotoxicité of immunomodulating agents and the transplant situation. In Drug-induced liver disease, 2nd edition. Kaplowitz N and DeLeve L, eds. Informa Healthcare, New York 2007:662-81.
2. Larrey D. Hépatotoxicité des médicaments immunosupresseurs. Conduite

diagnostique. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:S194-S204.

3. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease from steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006;43: S99-S112.
4. Larrey D. Steatohépatite non alcoolique. Histoire naturelle et diagnostique. Gastroenterol Clin Biol 2003;27: 793-8.
5. Tinel M, Berson A, Pessayre D, Letteron P, Horsmans Y, larrey D. Pharmacogenetic of human erythrocyte thiopurine methyltransferase activity in a French population. Br J Clin pharmacol 1991;32:729-34.
6. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Dis 2002;22:27-42.
7. Al Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, Escher JC, Mulder CJ, Brouwers JR. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. Dig Liver Dis 2005; 37:282-97.
8. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL Pui CH et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. Ann Intern Med 1997;126:608-14.

9. Knowles SR, Gupta AK, Shear NH, Sauder D. Azathioprine hypersensitivity-like reactions—a case report and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:353-6.
10. Horsmans Y, Rahier J, Geubel AP, Reversible cholestasis with bile duct injury following azathioprine therapy. A case report. *Liver* 1991;11:89-93.
11. DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic venoocclusive disease. *Hepatology* 1996;23:589-99.
12. Ansari A, Elliot, Fong F, Arenas-Hernandez M, Rottenberg G, Portmann B, Lucas S, marikani A, Sanderson J. *Inflamm Bowel Dis* 2008,14: 1399-1405.
13. Gisbert JP, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pousa I, Velasco M, Moreno-Otero R, Maté J. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1106-14.
14. Reuben A. Methotrexate controversies. In *Drug-induced liver disease*, 2nd edition. Kaplowitz N and DeLeve L, eds. Informa Healthcare, New York 2007:683-705.
15. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, Freirich EJ. Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer* 1996;19:600-6.
16. Laharie D, Terrebbonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrune E, Couzigou P, De Ledinghen V. Foie et méthotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32: 134-42.
17. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, Rullier A et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and noninvasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621-28.
18. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 (suppl11):16-35.
19. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
20. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354: 1932-9.
21. Larrey D. Liver toxicity of TNF α antagonists. *Joint Bone Spine* 2008 ; 75:636-8.
22. FDA Briefing document. Arthritis Advisory committee. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3930T1.htm>.
23. Thieffin G, Morelet A, Heurgué A, Diebold MD, Eschard JP. Infliximab-induced hepatitis: absence of cross-hepatotoxicity with etanercept. *Revue de Rhumatologie*, 2008 (sous presse)
24. Garcia Aparacio AM, Rey JR, Sanz AH, Alvarez JS. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26: 811-3.
25. Kooloos WM, De Jong DJ, Huizinga TWJ, Gushelaar HJ. Potential role of pharmacogenetics in anti-TNF treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Drug Discov Today* 2007;12:125-31.
26. Biour M. e-drugnews.com
27. Ribe J, Benkov KJ, Thung SN, Shen SC, LeLeiko NS. Fatal massive hepatic necrosis: a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1986;81:205-8.
28. Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:132-5.
29. Kassianides C, Nussenblatt R, Palestine AG, Mellow SD, Hoofnagle JH. Liver injury from cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1990;35:693-7.
30. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD. Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 1987;43: 35-40.
31. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
32. Zekri AR, Mohamed WS, Samra MA, Sherif GM, El-Shehaby AM, El-Sayed MH. Risk factors for cytomegalovirus, hepatitis B and C virus reactivation after bone marrow transplantation. *Transpl Immunol* 2004;13:305-11.
33. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 1999; 29:1893-9.
34. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Sem Liv Dis* 2002;22:145-55.
35. Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A, Combe B et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:388-95.

Les 5 points forts

- ❶ La plupart des traitements des MICI peuvent entraîner une atteinte hépatique ;
- ❷ Les atteintes hépatiques sont très polymorphes, aiguës, chroniques et de sévérité variables ;
- ❸ La détermination du rôle d'un médicament est difficile car il existe de nombreuses causes alternatives d'atteintes hépatobiliaires ;
- ❹ Certains des médicaments utilisés exposent à une réactivation virale B et C ;
- ❺ Un bilan hépatique doit être effectué avant traitement et périodiquement, pendant le traitement.