

Cholestase due aux médicaments

JUIN 2014

Principales references utilisées

- Drug- and Estrogen-Induced Cholestasis Through Inhibition of the Hepatocellular Bile Salt Export Pump (Bsep) of Rat Liver . Stieger B et al, Gastro 2000
- Inflammatory Stress and Idiosyncratic Hepatotoxicity. Roth et Ganey .Pharmacology Reviews 2009
- Risk factors for Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury. Chasalani N Gastroenterology 2010
- Drug-Induced Cholestasis S. Padma et al, Hepatology 2011

- Human Drug-Induced Liver Injury Severity is Highly Associated to Dual Inhibition of Liver Mitochondrial Function and Bile Salt Export Pump D. Aleo,et al Hepatology 2014
- Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Is Associated With Substantial Morbidity and Mortality Within 6 Months From Onset. Fontana et al Gastro 2014
- Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives. Fontana Gastro 2014

-
- Le foie est le principal site de la détoxification et de l'élimination des xénobiotiques, une fonction qui l'expose à leur toxicité.
 - Plus de mille médicaments, toxines et plantes médicinales ont été rendus responsables d'atteintes hépatiques cytolytiques ou cholestatiques.
 - L'étude française prospective effectuée dans la population générale (Hepatology 2002) indique une incidence annuelle de l'ordre de 14/100000 dont environ la moitié des cas de type cholestatique ou mixte.

-
- L'immense majorité des cas relève de réactions idiosyncrasiques ou « d'hypersensibilité ».
 - Les médicaments pris par voie orale à une dose supérieure à 50 mg/jour et ayant une forte extraction hépatique sont les plus susceptibles d'être responsable d'hépatotoxicité
« the dose and metabolism makes the poison »

Définitions

- Hepatocellular:
Increase > 5N ALT or when $R \geq 5$
- Cholestatic:
Increase > 2N ALP or when $R \leq 2$
- Mixed:
Increase > 2N ALT and ALP or $2 < R < 5$

$$R = \text{ALT} \times N / \text{ALP} \times N$$

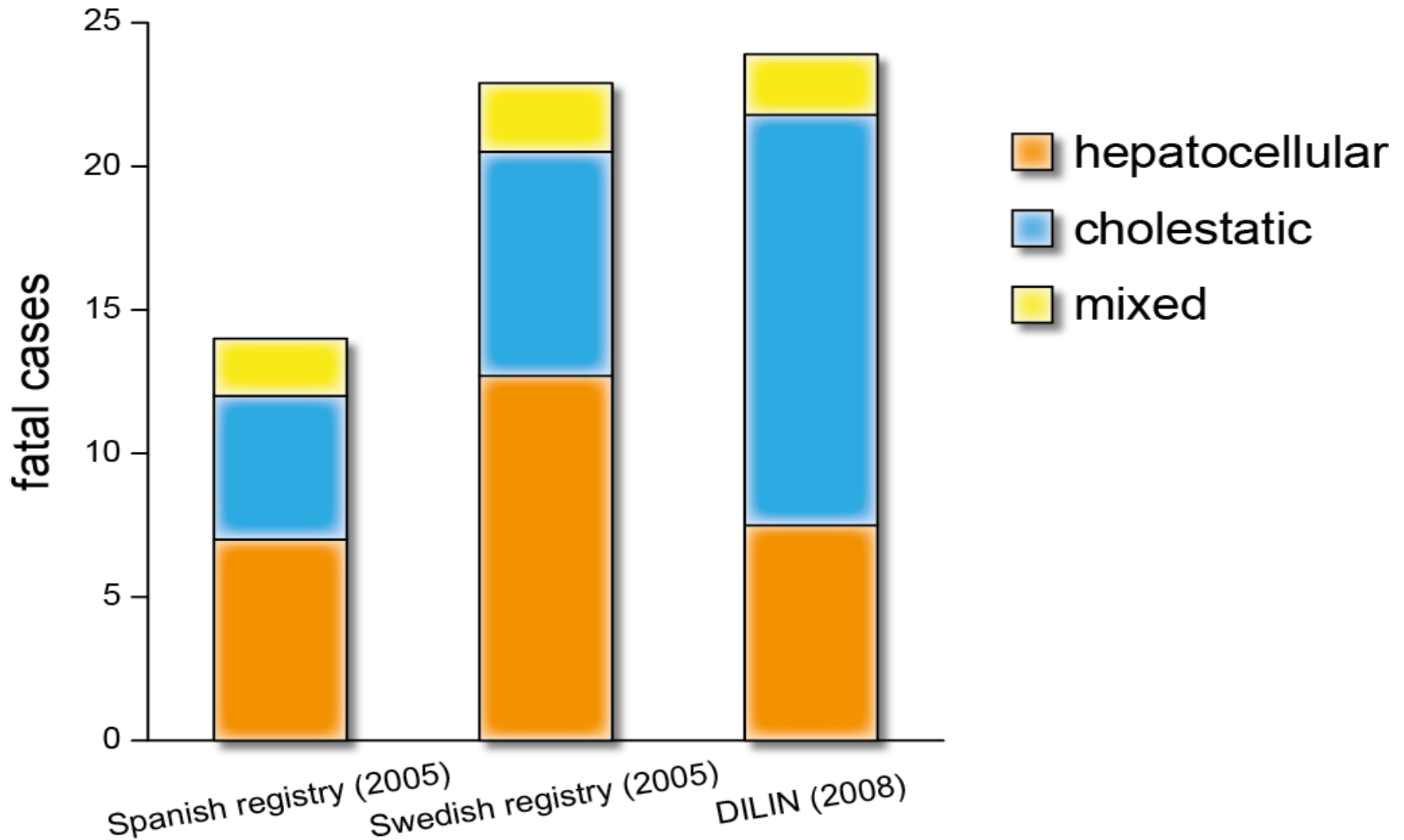
Cholestases médicamenteuses

- 4 formes anatomocliniques :
 - a) les cholestases aiguës sans signes d'hépatite parenchymateuse (ex : estrogènes et stéroïdes anabolisants) ;
 - b) les cholestases aiguës associées à une inflammation portale et lobulaire (ex : amoxicilline, AINS, atorvastatin, ...) ;
 - c) les cholestases aiguës associées à une cholangite destructrice (ex : amoxicillin-clavulanate, dextropropoxyphène, phénothiazine...) ;
 - d) les cholestases chroniques avec ductopénie (ex : neuroleptiques, thiabendazole, ...)

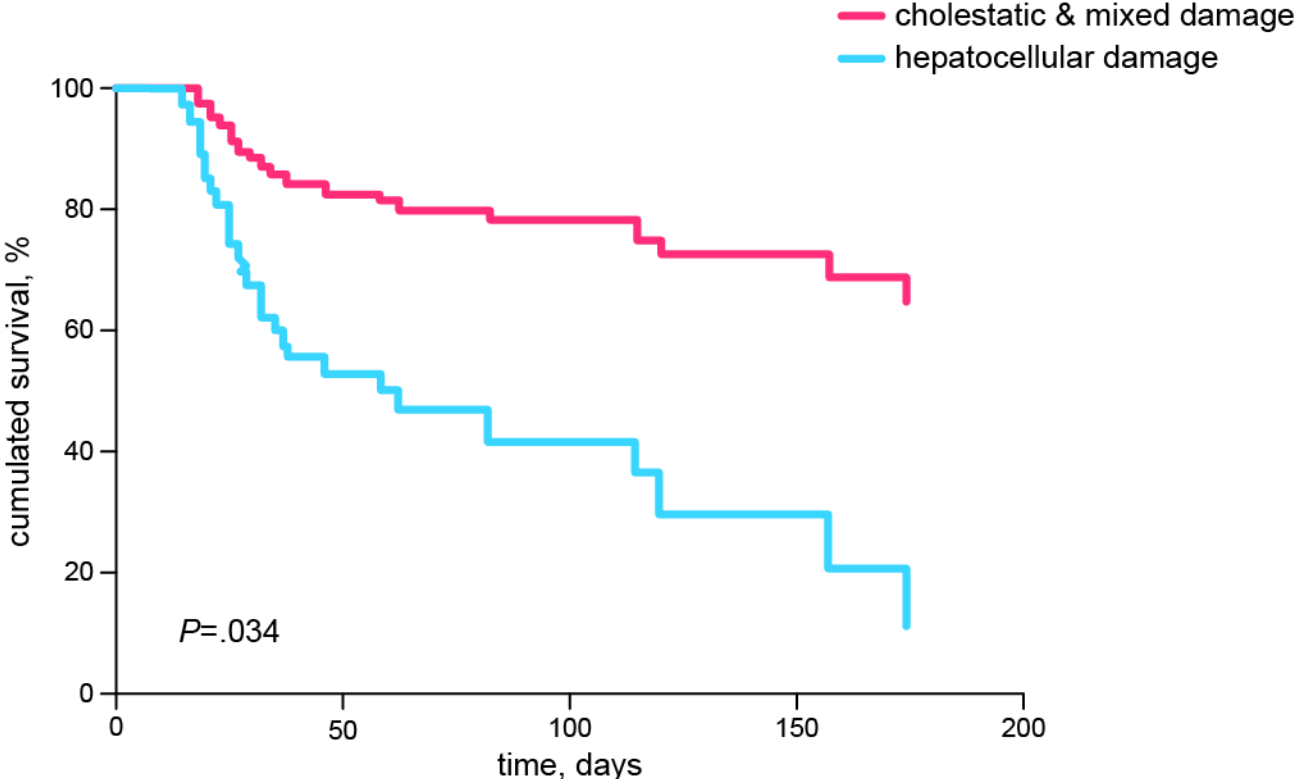
Médicaments impliqués

- **Cholestasis without hepatitis**
Anabolic steroids, estrogens, tamoxifen, azathioprine, cyclosporine, nevirapine, glimepiride, metolazone, infliximab, cetirizine
- **Cholestasis with hepatitis**
isoniazid, halothane, methyldopa, macrolide antibiotics, tricyclic antidepressants, amoxicillin-clavulanate, azathioprine, oxypenicillins, NSAIDs, chlorpromazine, troglitazone, celecoxib, carbamazepine, repaglinide, terbinafine, cephalexin, fenofibrate, hydrochlorothiazides, ticlopidine, pyritinol, methimazole, metformin, gemcitabine, orlistat, gabapentin, propafenone, acitretin, isoflurane, bupropion, captopril, resperidone, propafenone, chlorambucil, risperidone, glimepiride, propithiouracil, itraconazole, dextromethorphan, atorvastatin, *Senna*, *Cascara sagrada*, *Lycopodium serratum*
- **Cholestasis with bile duct injury**
Carmustine, toxins (paraquat, methylenedianiline), flucoxacillin, dextropropoxyphene, tenoxicam, gold therapy, pioglitazone, amoxicillin-clavulanate
- **Vanishing bile duct syndrome (ductopenia)**
Aceprometazine, Ajmaline, Amineptine, Amotriptyline, Amoxicillin-clavulanate, ampicillin, azathioprine, barbiturates, carbamazepine, carbutamide, chlorothiazide, chlorpromazine, cimetidine, ciprofloxacin, clindamycin, co-trimoxazole, cromolyn sodium, cyamemazine, cyclohexyl propionate, cyproheptadine, D-penicillamine, diazepam, erythromycin, estradiol, flucloxacillin, glibenclamide, glycyrrhizin, haloperidol, ibuprofen, imipramine, methyltestosterone, norandrostenolone, phenylbutazone, phenytoin, prochlorperazine, terbinafine, tetracyclines, thiabendazole, tiopronin, trifluoroperazine, tolbutamide, trimethoprim-sulfamethoxazole, troeandomycin, xenalamine
- **Sclerosing cholangitis-like cholestasis**
Floxadine, intralesional agents (hypertonic saline, iodine solution, formaldehyde, absolute alcohol, silver nitrate)

Fatal cases according to the type of liver damage



Cumulated survival curves of hepatocellular and cholestatic/mixed cases of drug-induced liver injury

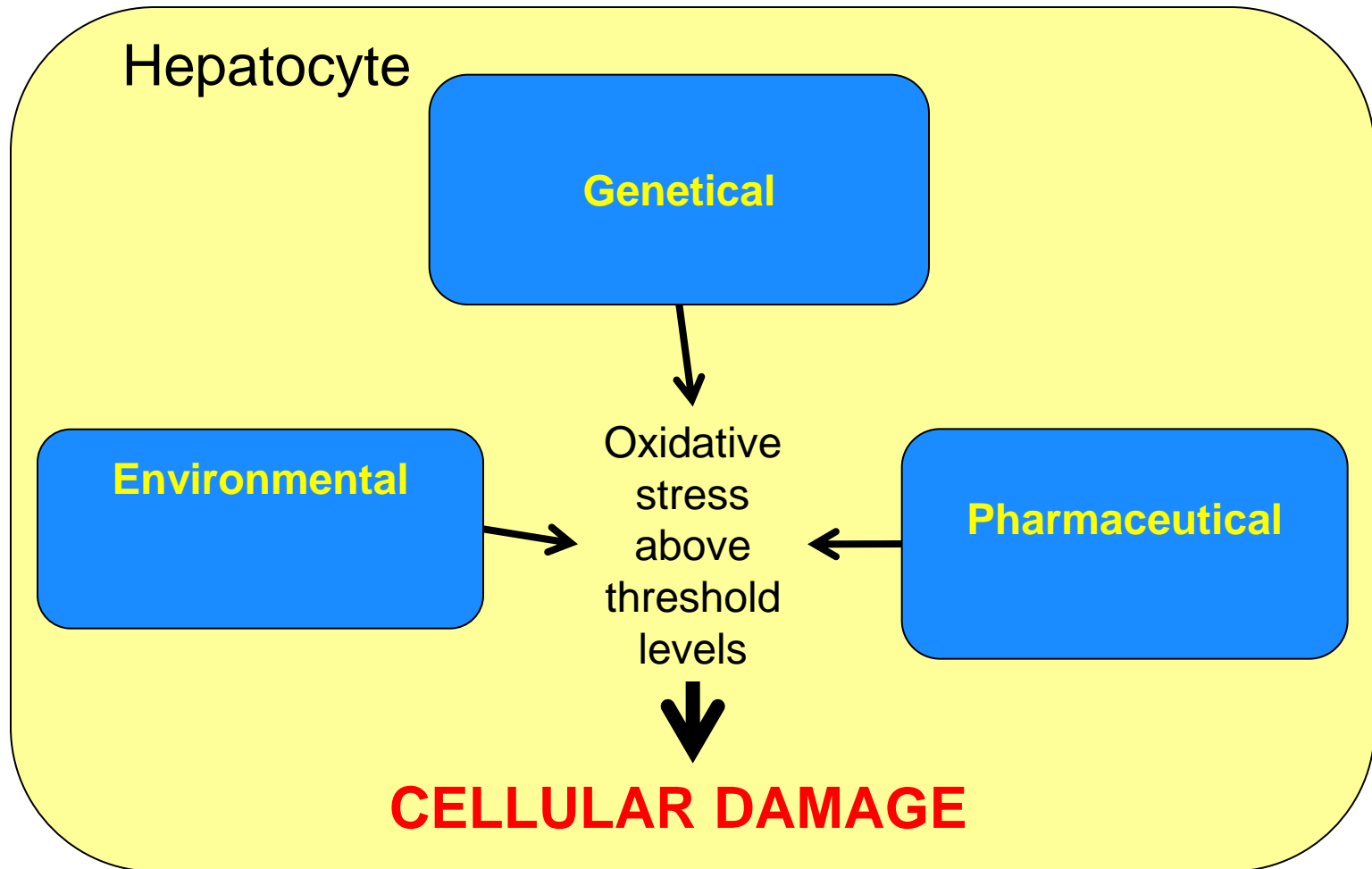


-
- Les formes aiguës sévères (hyperbilirubinémie) posent des problèmes diagnostiques et de prise en charge thérapeutique difficiles du fait de l'intensité du prurit, de la dénutrition, des défaillances viscérales (rein, sujet âgé...), des réactivations virales ou du sepsis associés.
 - Les principaux diagnostics différentiels sont en fonction du contexte : une anomalie génétique latente portant sur les transporteurs biliaires (sujet jeune), les infections (virale, bactérienne), le syndrome d'activation des macrophages avec ou sans hémopathies ou maladies autoimmunes.

Physiopathologie

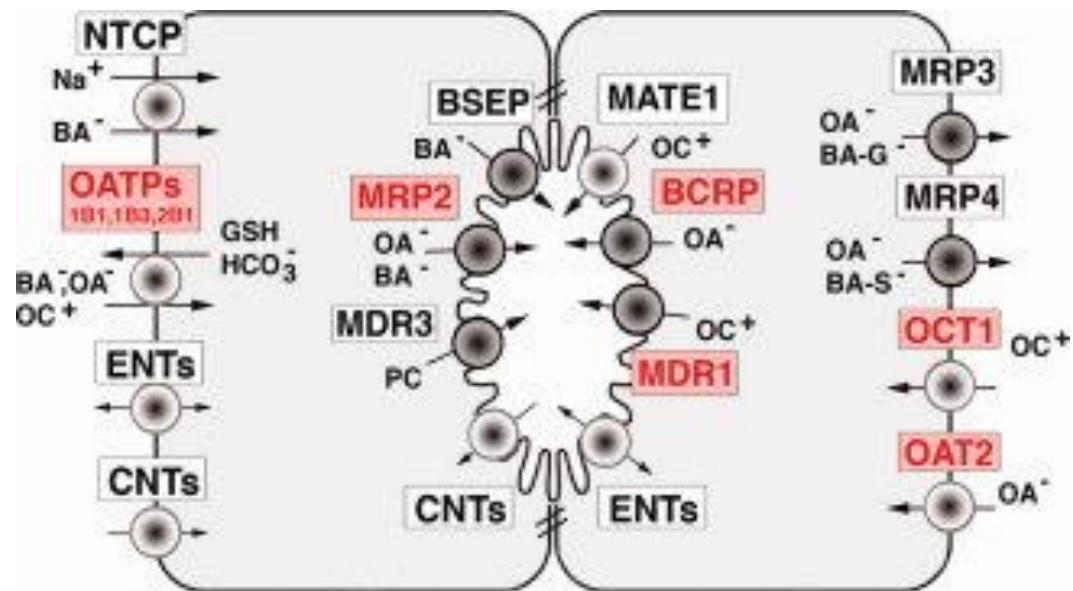
- L'idiosyncrasie est expliquée par les interactions complexes entre 5 types principaux de facteurs :
 - a) génétiques, touchant le métabolisme du xénobiotique (transporteurs hépatiques et biliaires, récepteurs nucléaires, activité des cytochromes, balance régulant la génération et la détoxification des ROS), le système immunitaire de l'hôte (HLA de classe I et II) ;
 - b) interactions médicamenteuses facilitant ou réduisant le métabolisme du xénobiotique supposé coupable ;
 - c) capacité du médicament ou de son métabolite à se comporter comme un haptène , à se fixer sur les molécules HLA I et activer les cellules T CD 8 (ex : les Bétalactams) ;
 - d) capacité du médicament ou son métabolite à produire une réactivation des virus herpes (EBV, HHV6, HHV7, CMV),
« The role of virus reactivation in idiosyncratic reactions to drugs »
(Sci Transl Med 2010, Gastroenterology 2011) ;
 - e) existence d'un syndrome inflammatoire de l'hôte au moment de l'exposition au(x) médicament(s) supposé(s) coupable(s).

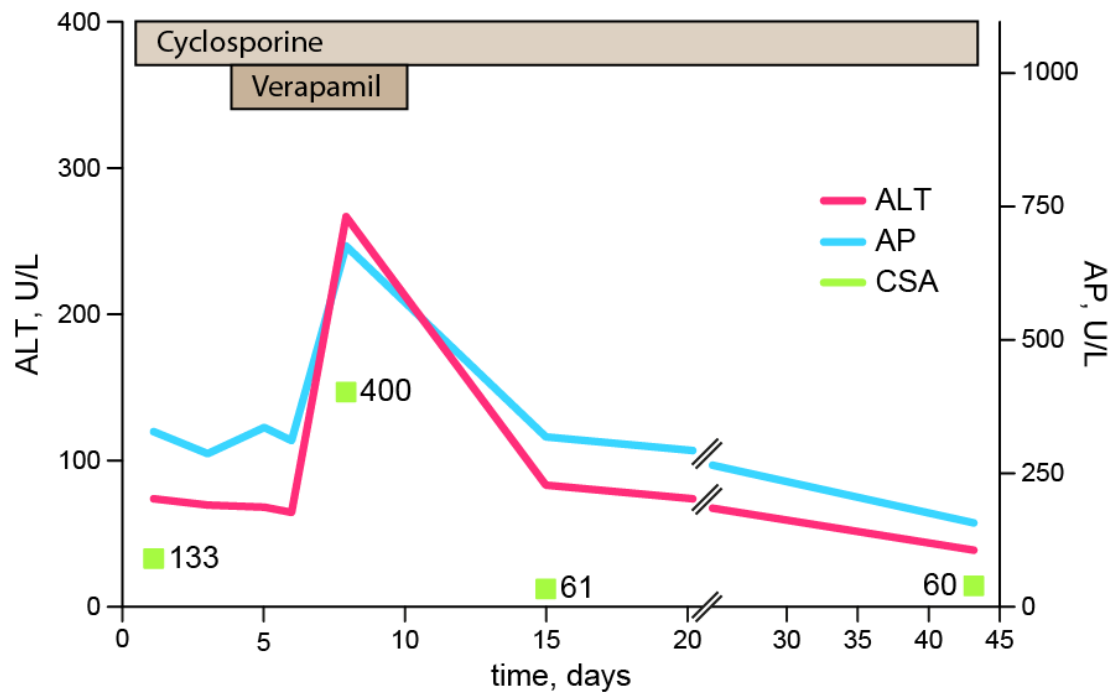
Chemical, environmental and genetic factors in liver toxicity and cholestasis

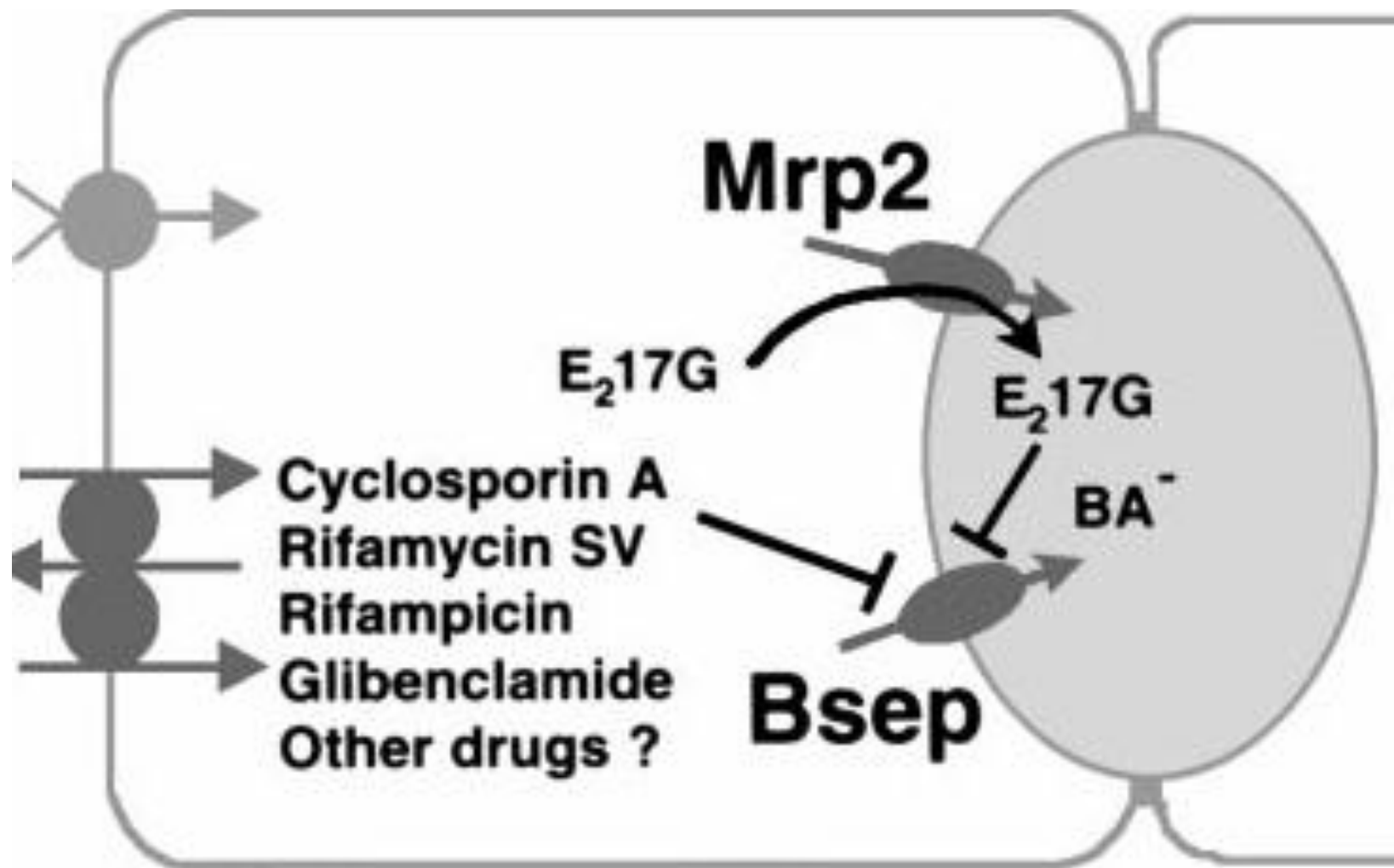


Facteurs de risque (non génétiques)

- Age
- Sexe
- Dose et métabolisme
- Interactions médicamenteuses
- Consommation d' alcool
- Comorbidités associées







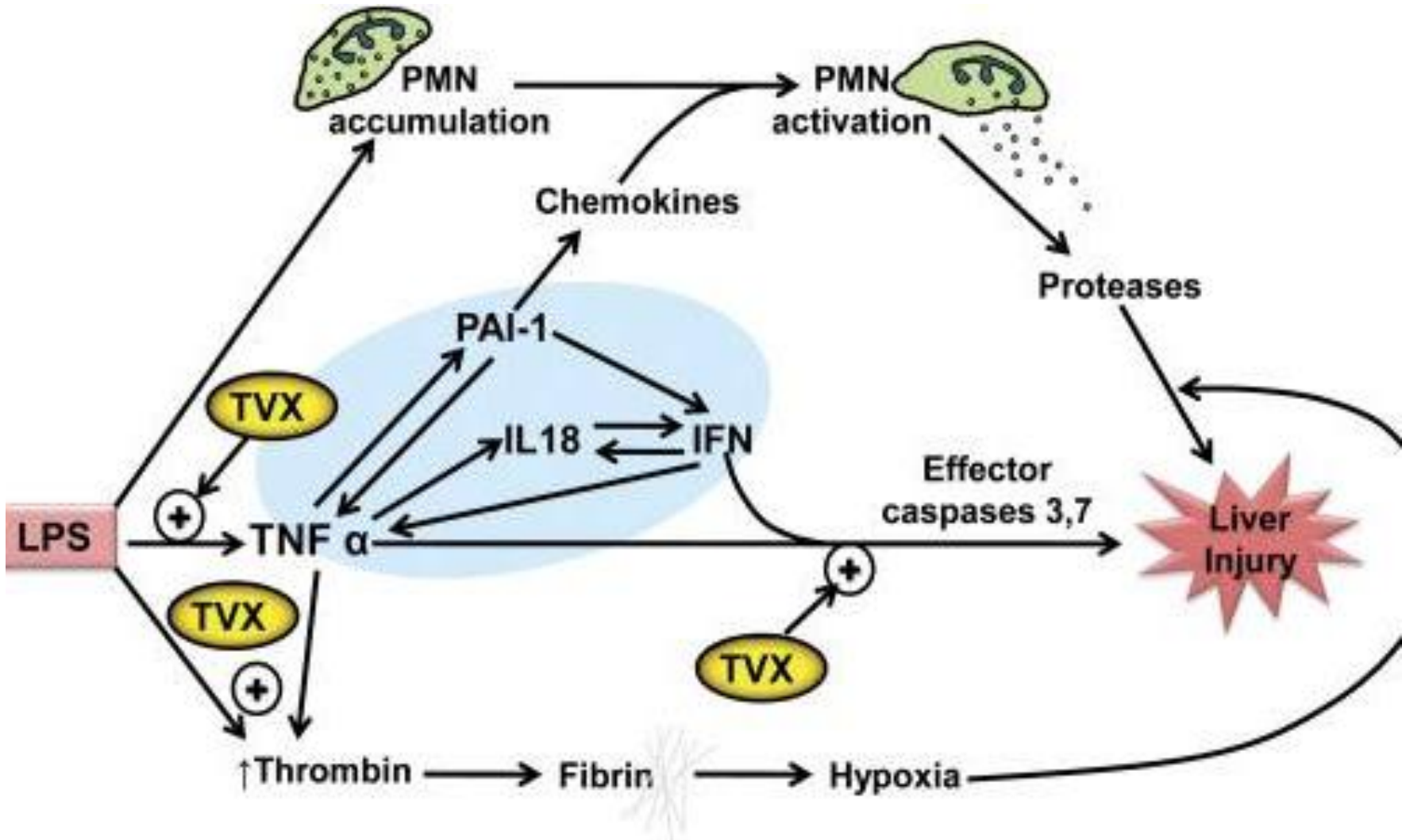
Drug and OA,OC transporters

- MDR1 (ABCB1) ATP-dependent excretion of organic cations, xenobiotics, and cytotoxins including cholestatic drugs like cyclosporine, verapamil, erythromycin, chlorpromazine, and anticancer drugs like daunorubicin and vincristine, cardiac glycosides, immunodeficiency virus protease inhibitors.
- MRP2 (ABCC2) Mediates ATP-dependent multispecific organic-anion conjugate efflux into bile (e.g., cholestatic drugs like cephtriaxone, diclofenac, synthetic estrogens, pravastatin, methotrexate).
- BSEP (ABCB11) ATP-dependent transport into bile of taxol and pravastatin.
- MDR3 (ABCB4) Mediates ATP-dependent excretion of phosphatidylcholine (a floppase, not a drug transporter); Polymorphisms predispose to drug induced cholestasis. (Risperidone , OC)

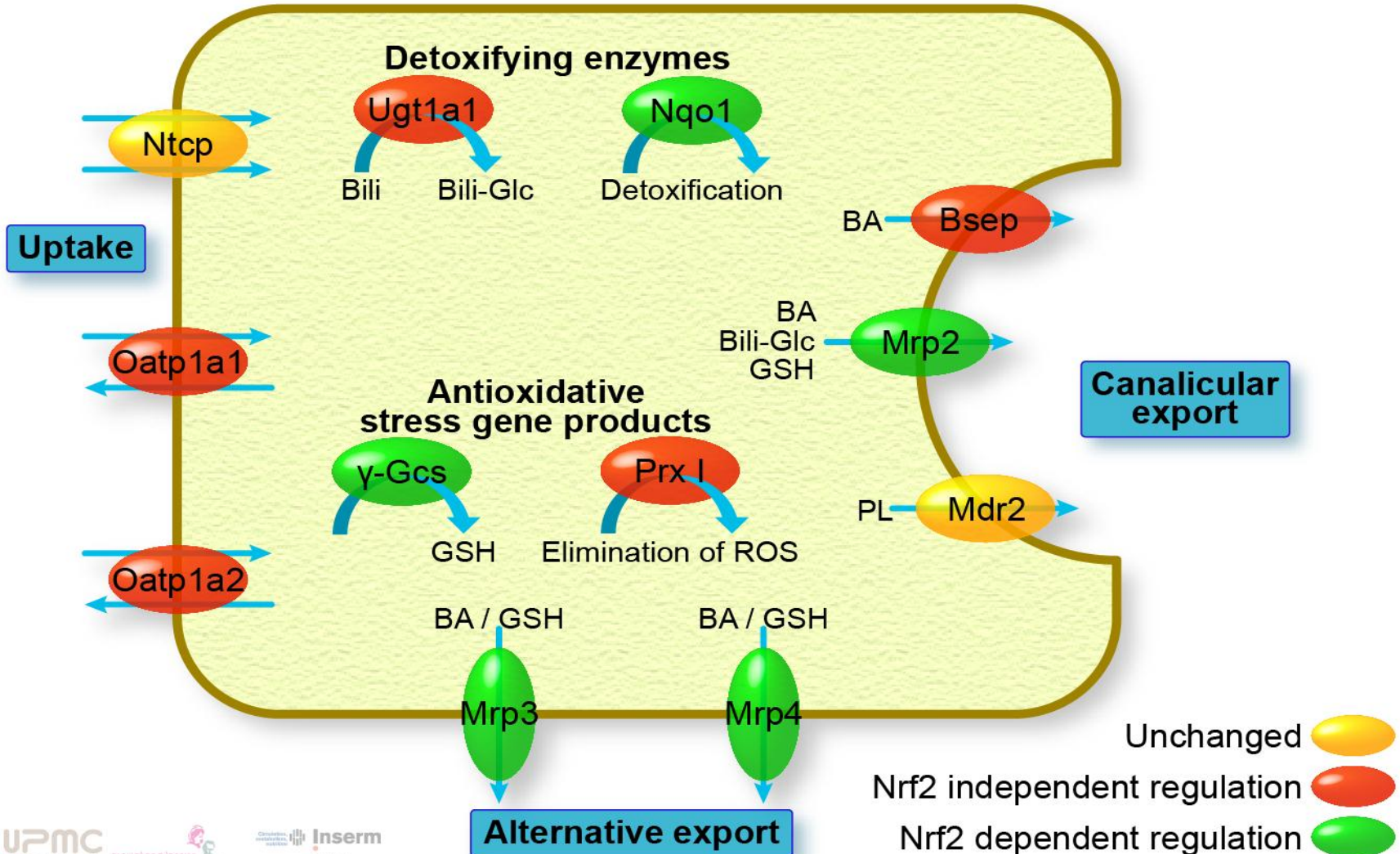
Facteurs génétiques

	DILI compound	Reported significance
Transporter genes		
ABCC2 (g.1774delG)	various, herbal plants	increased incidence of cholestatic/mixed injury
ABCB11 (BSEP) 1331T>C (V444A)	various, mainly antibiotics, proton pump inhibitors, hormonal therapy	76% of DILI cholestasis vs 50% in DILI hepatocellular and 59% in controls
Nuclear receptors		
PXR (rs3814055;C-25385T)	flucoxacillin	OR=3.37 (1.55-7.30); P=.002
Oxidative stress		
SOD2 Ala/Ala GPX1 Leu/Leu	various	risk of cholestatic/mixed DILI of homozygous for Ala/Ala (OR=2.3 (1.4-3.8);Pc=.006 risk of cholestatic DILI of homozygous GPX1 Leu/Leu (OR=5.1 (1.6-16.0); Pc=.01
MHC system		
HLA-DRB1*15, DRB1*07	amoxicillin – clavulanate	DRB1*15 more frequent in cases (53%) than in exposed individuals (33%) and in controls (33%) DRB1*07 less frequent in cases (10%), than in exposed (35%) and in controls (29%)
DRB1*5701	flucoxacillin	83% vs 6.3% 87% replication cases vs 6.3% controls
DRB1 and DQB	various	compared with hepatocellular DILI, cholestatic/mixed had higher prevalence of DRB1*15 and DQB1*15 and DQB1*06 and lower prevalence of DQB1*02

Interaction inflammation et hépatotoxicité de la trovafloxacin



UDCA for DI Cholestasis



-
- Figure 5. Scheme of the molecular pathogenesis of drug-induced cholestasis through inhibition of the canalicular bile salt export pump(Bsep). Drugs and drug metabolites can either directly cis-inhibit or indirectly trans-inhibit Bsep function at the canalicular membrane of hepatocytes. Both mechanisms lead to an intracellular accumulation of toxic bile salts that may or may not be associated with structural disintegration of hepatocytes depending on the extent of Bsep inhibition. The latter may be aggravated in humans by preexisting impairments of BSEP function caused by the existence of genetic polymorphisms in susceptible persons.