

## NOTIFICATIONS D'HEPATOTOXICITE CONCERNANT DES MEDICAMENTS RECEMMENT COMMERCIALISES

L'hépatotoxicité est un effet indésirable pouvant survenir avec beaucoup de médicaments et rares sont les médicaments pour lesquels on n'a pas rapporté des cas d'hépatite. D'autre part, le type d'hépatotoxicité (fulminante, cholés-tatique, chronique) diffère fortement d'un médicament à l'autre. L'information provient surtout de notifications de cas, p.ex. rapports de cas publiés dans la littérature ou notifications spontanées à un centre de pharmacovigilance. Il en résulte non seulement des problèmes pour établir le lien de causalité mais aussi pour déterminer l'incidence, vu que l'on ignore le nombre total de patients exposés et combien parmi eux ont développé une hépatite. Sur base du *Davies' Textbook of Adverse Drug Reactions* (5<sup>ème</sup> éd.) et du Répertoire Commenté des Médicaments (2004), nous avons cependant tenté d'établir une liste de « médicaments hépatotoxiques »:

Acétate de cyprotérone, acide valproïque, allopurinol, amiodarone, amoxicilline + acide clavulanique, amphotéricine B, androgènes et stéroïdes anabolisants, antidépresseurs tricycliques et apparentés, antihistaminiques H<sub>1</sub>, anti-inflammatoires non stéroïdiens (p.ex. diclofénac, nimésulide et sulindac), antimycosiques azolés (p.ex. itraconazole, kétoconazole), certains antirétroviraux (p.ex. didanosine, névirapine et stavudine), certains antitumoraux (p.ex. les antimétabolites), azathioprine, benzbro-marone, carbamazépine, dantrolène, felbamate, glitazones, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, isoniazide, léflunomide, macrolides, méthyl dopa, paracétamol (en cas de surdosage), pénicillines résistantes aux  $\beta$ -lactamases (p.ex. flucloxacilline), phénothiazines et thioxanthènes, progestatifs, quinolones, rétinoïdes, rifampicine, sulfasalazine, sulfamidés (antibactériens et hypoglycémiants), tacrolimus et sirolimus, terbinafine, tétracyclines, thyrostatiques.

Les notifications d'hépatites au Centre Belge de Pharmacovigilance ont déjà fait l'objet d'articles dans les Folia de juin 1995 et d'août 1998.

Une analyse des notifications concernant des médicaments commercialisés après le 1<sup>er</sup> janvier 1998 montre que de nombreux médicaments ayant fait l'objet de notifications, appartiennent à des classes dont l'hépatotoxicité (quelle que soit sa fréquence ou sa gravité) est connue (p.ex. macrolides, quinolones, AINS). Certains notifications concernent aussi des inhibiteurs des cholinestérases et des glitazones. La tacrine, un inhibiteur des cholinestérases commercialisé en Belgique sous le nom de Cognex®, était hépatotoxique et a été retirée il y a quelques années. La pioglitazone [**errata**: il s'agit en fait de la **troglitazone**]. La pioglitazone est commercialisée en Belgique sous le nom de spécialité Actos®, et n'a pas été retirée du marché], une glitazone qui n'a jamais été commercialisée en Belgique, a, en raison de son hépatotoxicité, été retirée du marché au niveau mondial il y a quelques années. Les notifications impliquant des médicaments commercialisés plus récemment appartenant à ces différentes classes peuvent s'expliquer par une plus grande attention quant à la survenue d'une hépatotoxicité mais peuvent aussi témoigner d'un effet de classe. Au moment de la commercialisation d'un médicament appartenant à une classe déterminée, il est important d'être attentif aux effets indésirables propres à cette classe. Avec ce nouveau médicament, l'expérience et par conséquent l'information relative à ses effets indésirables est en effet le plus souvent encore limitée.