

# Hépatites Médicamenteuses

**Yosra SAID**

Service de Gastroentérologie Hôpital Charles Nicolle Tunis

**Sonia BEN HAMIDA**

Service de Gastroentérologie Hôpital Bougatfa Bizerte

**Sihem EL AIDLI**

Centre National Chalbi BELKAHIA de  
Pharmacovigilance

**29<sup>ème</sup> Congrès National de Gastro Entérologie**  
**4, 5 et 6 décembre 2025**  
**Tunis.**



# Introduction

- Hépatite médicamenteuse ou hépatotoxicité des médicaments  
**DILI (DRUG Induced Liver Injury)**
- Atteinte hépatique liée à un médicament / Compléments diététiques et végétaux (CDV)
- Première cause d'insuffisance hépatique
- Première cause de mortalité médicamenteuse
- Première cause d'arrêt des essais thérapeutiques
- Première cause de retrait des médicaments

# Objectifs

- Reconnaître les mécanismes de l'hépatotoxicité
- Etablir le diagnostic d'une hépatite médicamenteuse
- Evaluer la sévérité d'une hépatite médicamenteuse
- Connaître les scores d'imputabilité d'une hépatite médicamenteuse
- Connaître les modalités de prise en charge des hépatites médicamenteuses
- Connaître les indications et les conditions du rechallenge

# Guidelines

2019

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

## **EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury<sup>☆</sup>**

European Association for the Study of the Liver<sup>\*</sup>

2021

CME

## **ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury**

Naga P. Chalasani, MD, FACP<sup>1</sup>, Haripriya Maddur, MD<sup>2</sup>, Mark W. Russo, MD, MPH, FACP<sup>3</sup>, Robert J. Wong, MD, MS, FACP (GRADE Methodologist)<sup>4</sup> and K. Rajender Reddy, MD, FACP<sup>5</sup>, on behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

2023

## **AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement–induced liver injury**

Robert J. Fontana<sup>1</sup> | Iris Liou<sup>2</sup> | Adrian Reuben<sup>3</sup> | Ayako Suzuki<sup>4</sup> |  
M. Isabel Fiel<sup>5</sup> | William Lee<sup>6</sup>  | Victor Navarro<sup>7</sup>

Mme Kalthoum 56 ans adressée par son oncologue pour perturbations du bilan hépatique

**HABITUDES :** Tabac :0 Alcool : 0

**ATCD :**

Novembre 2024 :Carcinome canalaire infiltrant du sein grade III

- mastectomie et curage axillaire
- Marges de résection saines, pas de métastases ganglionnaires, pas d'embol vasculaire ni lymphatique
- Récepteurs hormonaux aux oestrogènes positifs

## Décembre 2024 -Avril 2025

- Elle a reçu une chimiothérapie adjuvante
- 3 cures EC (Epirubicine+Cyclophosphamide), suivie de 3 cycles de Docetaxel
- Bilan hépatique normal à la fin de la chimiothérapie

## Avril 2025 :

- Relais par hormonothérapie anti-oestrogènes par tamoxifène 20 mg/j

**HDM :**

**Juillet 2025 ( 4mois )** : asthénie , nausées depuis 1 semaines

**Examen physique**

- pas d'ictère
- Pas d'encéphalopathie
- Pas de fièvre
- Pas de rash
- Foie de taille normale
- Pas de signes d'HTP (CVC=0 SMG =0 Ascite=0)
- Pas de signes d'IHC
- IMC : 27 kg/m<sup>2</sup>

## Biologie

- ALAT : 325 UI/L (<40) 8 N
- ASAT : 247 UI/L (<40) 5 N
- PAL : 245 UI/L (<120) 2 N
- GGT : 135 UI/L (<55) 2.4N
- Bilirubine totale : 28  $\mu$ mol/L (<20) 1.4 N BT/BC :28/19
- TP : 78 % (>70) INR:1.3
- EPP : Albuminémie : 40 g/L Gamma globulines : 12 g/l
- Hb : 12 g/dl
- GB: 4600 /mm PNE :1000/mm
- PLQ :150000
- Glycémie : 6mmol/L cholestérol : Triglycérides :
- Créatinine: 78  $\mu$ mol/L
- TSH: N



## Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

1. Obstacle sur les voies biliaires
2. métastases hépatiques
3. thrombose de la veine porte ou des veines sus-hépatiques
4. Hépatite virale
5. Hépatite auto-immune
6. SD de chevauchement HAI-CBP
7. Stéatopathie métabolique
8. Hépatite médicamenteuse

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

1. Obstacle sur les voies biliaires
2. métastases hépatiques
3. thrombose de la veine porte ou des veines sus-hépatiques
4. Hépatite virale
5. Hépatite auto-immune
6. SD de chevauchement HAI-CBP
7. Stéatopathie métabolique
8. Hépatite médicamenteuse

## Biologie

- **ALAT : 8N**
- **ASAT : 5 N**
- **PAL : 2N**
- **GGT : 2.4N**
- **Bilirubine totale :1.4 N**
- **TP : 78 %    INR:1.3**

Les perturbations du bilan hépatique permettent -ils d'évoquer une hépatite médicamenteuse ?

1. Oui

2. Non

# Diagnostic

## Critères Biochimiques d'hépatotoxicité

Augmentation ALAT  $\geq 5N$

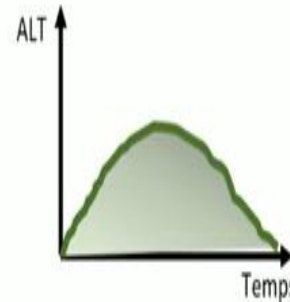
Ou

Augmentation PAL  $\geq 2N$

Ou

Augmentation ALAT  $\geq 3N$  et Bilirubine totale  $\geq 2N$

Phénomène adaptation



1. ALAT ou ASAT  $\geq 5$  ULN Ou PAL  $\geq 2$  ULN

Ou

2. Bilirubine totale  $\geq 2.5$  mg/dl (42  $\mu$ mol/l) avec élévation des ASAT, ALAT ou PAL

Ou

3. INR  $> 1.5N$  avec élévation des ASAT, ALAT ou PAL

Perturbations du BH : 20%  
population générale  
Alcool, stéatose

Chez notre patiente

Comment caractérisez- vous l'atteinte hépatique ?

1. Cytolytique
2. Cholestatique
3. Mixte

# Diagnostic

## Caractériser l'atteinte hépatique

$$R = \frac{\text{ALAT} / \text{LSN}}{\text{PAL} / \text{LSN}}$$

$R \geq 5$   
Cytolytique

$2 < R < 5$   
Mixte

$R \leq 2$   
Cholestatique

notre patiente R: ALAT / PAL 8N/2 N =4

Chez notre patiente

Comment caractérisez- vous l'atteinte hépatique ?

1. Cytolytique
2. Cholestatique
3. **Mixte**



## Chez notre patiente :

❑ Histoire médicale détaillée : Négative

-des traitements(antiémétiques, antalgiques)

-prise de compléments alimentaires, herbes, plantes...

❑ Le bilan étiologique a été entamé :

- Echodoppler abdominal :NL
- TDM abdominal avec injection : NL
- VHA: Anti VHA IgM / Ig G
- VHE :Anti VHE IgM
- VHB :AgHBs , Anti HBs , Anti HBc
- VHC :Anti VHC / ARN
- CMV, EBV, HSV: IgM /Ig G
- anti-nucléaires , anti-muscles lisses ,anti-mitochondries
- Dosage IgG, IgA, IgM
- Bili IRM

Une hépatite médicamenteuse au Tamoxifène est évoquée  
En attendant le bilan étiologique , quelle sera votre conduite à tenir en pratique vis-à-vis du tamoxifène ?

1. Recherche Bibliographique sur l'hépatotoxicité du médicament
2. Avis de Pharmacovigilance

Une hépatite médicamenteuse au Tamoxifène est évoquée  
En attendant le bilan étiologique , quelle sera votre conduite à tenir en pratique ?

1. Recherche Bibliographique sur l'hépatotoxicité du médicament
2. Avis de Pharmacovigilance

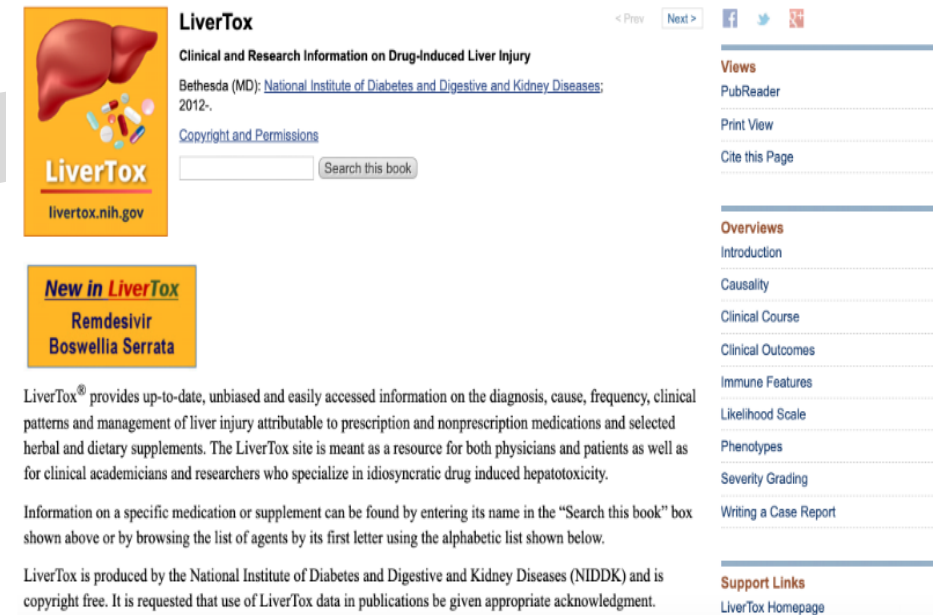
# Recherche Bibliographique sur l'hépatotoxicité du médicament

Le site internet « LiverTox » :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

résume

- les caractéristiques des médicaments et des substances hépatotoxiques
- leur mécanisme de toxicité
- les références bibliographiques



**LiverTox**  
Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury  
Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-.

[Copyright and Permissions](#)

**New in LiverTox**  
Remdesivir  
Boswellia Serrata

LiverTox<sup>®</sup> provides up-to-date, unbiased and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, clinical patterns and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications and selected herbal and dietary supplements. The LiverTox site is meant as a resource for both physicians and patients as well as for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced hepatotoxicity.

Information on a specific medication or supplement can be found by entering its name in the "Search this book" box shown above or by browsing the list of agents by its first letter using the alphabetic list shown below.

LiverTox is produced by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) and is copyright free. It is requested that use of LiverTox data in publications be given appropriate acknowledgment.

**Views**  
PubReader  
Print View  
Cite this Page

**Overviews**  
Introduction  
Causality  
Clinical Course  
Clinical Outcomes  
Immune Features  
Likelihood Scale  
Phenotypes  
Severity Grading  
Writing a Case Report

**Support Links**  
LiverTox Homepage

# Recherche Bibliographique sur l'hépatotoxicité du médicament

## Hepatotoxicity

**Tamoxifen** has been associated with rare instances of idiosyncratic, clinically apparent liver injury, typically arising within the first six months of treatment and having variable presentations with cholestatic, mixed or hepatocellular pattern of enzyme elevations. Immunoallergic features (fever, rash, eosinophilia) are uncommon, as are autoantibodies. Some instances have been severe with signs of hepatic failure, but most cases are self-limited.

More commonly, long term **tamoxifen** therapy has been linked to the development of fatty liver and steatohepatitis. In some prospective studies, up to one third of women have developed fatty liver during 1 to 3 years of **tamoxifen** therapy, as shown by routine imaging using computerized tomography. Fatty liver usually becomes demonstrable within 1 to 2 years of starting **tamoxifen** but is usually not accompanied by symptoms, although serum aminotransferase levels may be elevated modestly in up to half of patients. Liver biopsy may demonstrate steatohepatitis and a proportion of women develop hepatic fibrosis. Several instances of cirrhosis have been described after therapy with **tamoxifen** for 3 to 5 years. Serum aminotransferase elevations and fatty liver generally improve once **tamoxifen** is stopped, but the improvement may be slow and in rare instances, signs and symptoms of portal hypertension persist. While the frequency of hepatic steatosis during **tamoxifen** therapy is higher in women with higher body weight and body mass index (BMI), the appearance of fatty liver is usually not accompanied by change in body weight and does not relate to alcohol use or receipt of adjuvant chemotherapy. Because steatohepatitis is usually (although not always) accompanied by minor serum aminotransferase elevations, monitoring of serum enzymes during long term **tamoxifen** therapy is often recommended.

Une hépatite médicamenteuse au Tamoxifène est évoquée  
En attendant le bilan étiologique , quelle est votre conduite à  
tenir dans l'immédiat vis-à-vis du médicament ?

1. Arrêt du médicament
2. la poursuite du médicament avec surveillance rapprochée du bilan hépatique
3. Avis de la pharmacovigilance

# Critères d'arrêt d'un médicament suspect

Décision finale dépend du jugement du clinicien

## ❑ Dans les essais cliniques

Valeurs seuils suggérés par FDA pour l'arrêt d'un médicament suspect

❑ ALAT or ASAT >8 N

❑ ALAT or ASAT >5 N pendant > 2 sem

❑ ALAT or ASAT >3 N et BT >2 N ou INR >1.5

❑ ALAT or ASAT >3 N avec présence de symptômes

Asthénie , nausées , vomissements , douleur de HCD , Fièvre , rash , et / ou hyperéosinophilie

❑ Grade  $\geq 2$  de la classification internationale

Une hépatite médicamenteuse au Tamoxifène est évoquée  
En attendant le bilan étiologique , quelle est votre conduite à  
tenir dans l'immédiat vis-à-vis du médicament ?

1. Arrêt du médicament
2. la poursuite du médicament avec surveillance rapprochée du bilan hépatique
3. Avis de la pharmacovigilance



## Chez notre patiente :

- Echodoppler hépatique :NL
- TDM abdominal avec injection :NL
- VHA: Anti VHA IgM (-) Ig G (+)
- VHE :Anti VHE (-)
- VHB :AgHBs (-), Anti HBs (-), Anti HBc IgG (-)
- VHC :Anti VHC (-) / ARN (-)
- CMV, EBV, HSV: IgM( -) Ig G (+)
- anti-nucléaires (-), anti-muscles lisses (-), anti-mitochondries (-)
- EPP : Pas d'hyper G
- Dosage IgG, IgA, IgM: NL
- Bili IRM normale

A ce stade ,une hépatite médicamenteuse est le diagnostic le plus probable

# Diagnostic

## Différents modes de présentation

### Hépatite aigue

Sans Signes  
immunoallergiques

Signes  
immunoallergiques

Rash , fièvre , DRESS  
hyperéosinophilie



( allopurinol , anti tbc , neuroleptiques)

### Hépatopathie chronique

Stéatohépatite

Amiodarone Tamoxifene

Hépatite autoimmune  
like

Infliximab,  
Nitrofurantoine

Hépatite granulomateuse

Anti ctla4

Maladie vasculaire du  
foie

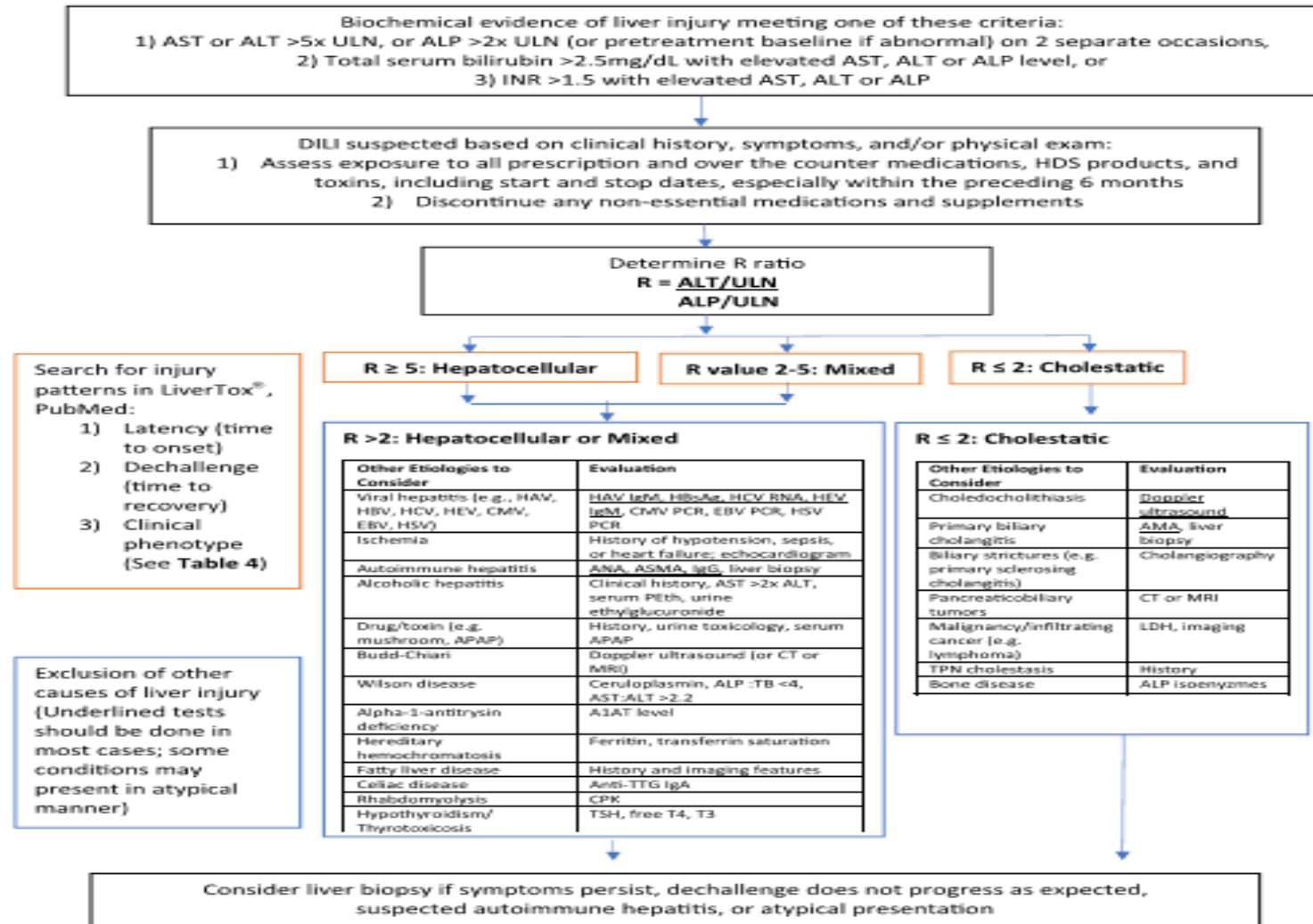
Azathioprine, Oxaliplatine,  
Trastuzumab

Cholangite

Anti pd1

# Diagnostic

Le diagnostic est d'abord un diagnostic d'exclusion



Quel est le mécanisme présumé de cette hépatotoxicité ?

1. Direct
2. Idiosyncratique
3. Indirect

# Mécanismes de l'hépatotoxicité

	Directe	Idiosyncratique	Indirecte
	Paracétamol	ATB , anti tuberculeux AZA , SNC , AINS, CDV ..	Rituximab Immunothérapie par ICI <ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Anti-CTLA-4 (ipilimumab)</li> <li>❑ Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)</li> <li>❑ Anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab)</li> </ul>
Dépendance de la dose	Oui <b>Réaction à dose supra thérapeutique</b>	Non <b>Réaction à la dose recommandée</b> dans la bonne indication selon le bon usage du produit	Non <b>Réaction à la dose recommandée</b>
Mécanisme	Intrinsèque dose dépendant	Inconnu Réponse immune inadaptée de l'hôte au médicament	•Action biologique du médicament affecte le système immunitaire de l'hôte ICI :Activation des Lc T cytotoxiques CD8+ contre les hépatocytes

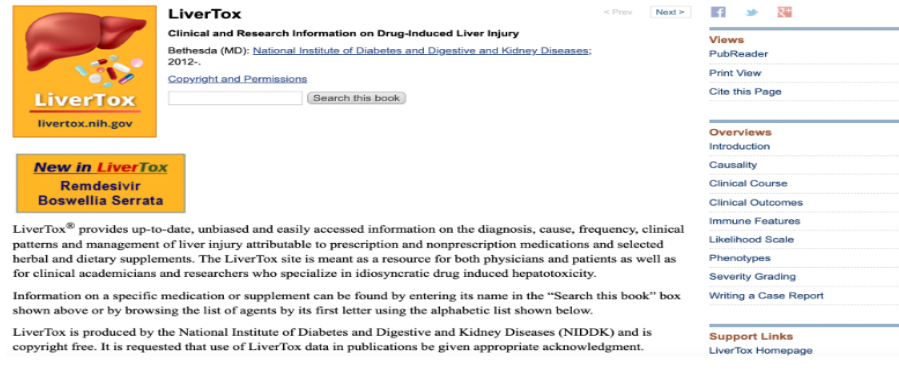
# Mécanismes de l'hépatotoxicité

	Directe	Idiosyncratique	Indirecte
<b>Incidence</b>	fréquente	Rare 1 / 1000 à 1 / 1000000	Intermédiaire
<b>Latence</b>	Rapide (jours)	Variable (jours- années )	Retardée ( sem- mois)
<b>Expression clinique</b>	Aigue	Aigue ou chronique	Aigue ou chronique
<b>Signes immunoallergiques</b> Rash , fièvre , DRESS , hyperéosinophilie	Non	Rares allopurinol , anti tbc , neuroleptiques	Rares
<b>Sévérité</b>	sévère	variable	variable

Quel est le mécanisme présumé de cette hépatotoxicité ?

1. Direct
2. Idiosyncratique
3. Indirect

# Mécanismes de l'hépatotoxicité



## Mechanism of Injury

The acute form of liver injury attributed to **tamoxifen** use is probably due to an idiosyncratic reaction to a metabolite of the medication rather than its estrogenic effects. In contrast, the induction of fatty liver and triggering of porphyria cutanea tarda are likely due to estrogenic effects on the liver in the setting of a genetic predisposition to fatty liver disease or porphyria cutanea tarda



Chez notre patiente , quelle est la sévérité de l'hépatotoxicité ?

1. Grade 1
2. Grade 2
3. Grade 3
4. Grade 4

# Diagnostic de sévérité

## International DILI Expert Working Group

Grade	Catégorie	Critères biologiques et cliniques
Grade 1	légère	Élévation de ALAT $\geq 5 \times N$ ou PAL $\geq 2 \times N$ et bilirubine $< 2 \times N$
Grade2	Modérée	- ALAT $\geq 5 \times N$ ou PAL $\geq 2 \times N$ et <b>bilirubine <math>\geq 2 \times N</math> ou une hépatite symptomatique</b>
Grade3	sévère	- Critères du grade 2 et un des 3 critères suivants <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>INR <math>\geq 1,5</math></b></li><li>• <b>Ascite et /ou encephalopathie avec durée d'évolution <math>&lt; 26</math> Sem et absence de cirrhose</b></li><li>• <b>Autre défaillance d'organes due à DILI</b></li></ul>
Grade4	Fatale ou nécessitant la transplantation	- Décès lié à l'insuffisance hépatique ou greffe hépatique

**Grade  $\geq 2$  de la classification internationale  $\rightarrow$  Arrêt du médicament**

Chez notre patiente , quelle est la sévérité de l'hépatotoxicité ?

1. Grade 1
2. **Grade 2**
3. Grade 3
4. Grade 4

A ce stade ,une hépatite médicamenteuse est le diagnostic le plus probable

Quelle sera votre conduite à tenir ?

1. PBF
2. Avis de pharmacovigilance

# Biopsie hépatique et DILI

## Indications

- Diagnostic d'hépatite médicamenteuse incertain
- Suspicion d'hépatite auto-immune Like induite par un médicament
- Evolution défavorable ( persistance , aggravation) après l'arrêt du médicament
- Forme sévère (avant TH)

# Biopsie hépatique et DILI

## Intérêt

Éliminer un diagnostic différentiel

Renforcer le diagnostic

Évaluer la gravité

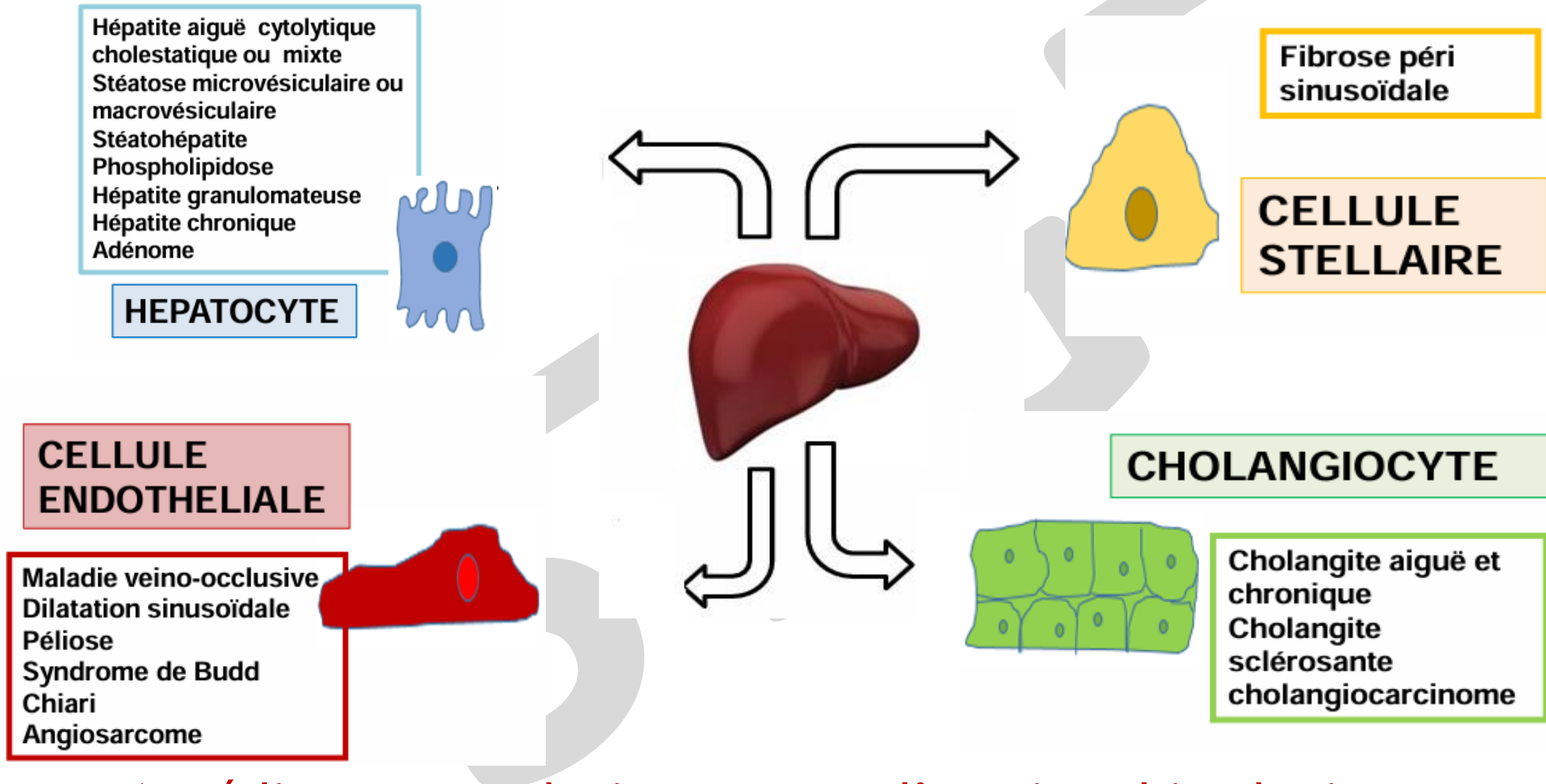
Guider le traitement par corticothérapie

Intérêt pronostic

Bon pronostic (infiltrat à PNE, granulome)/ Mauvais pronostic (nécrose hépatocytaire, fibrose, stéatose microvésiculaire)

# Biopsie hépatique et DILI

Divers types de lésions hépatiques observées avec les médicaments

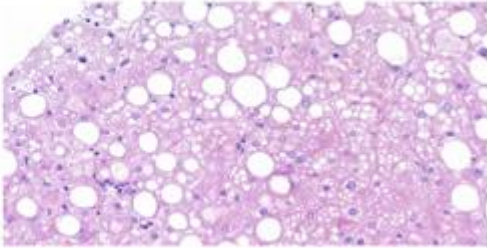


1 médicament : plusieurs types d'atteinte histologique

# Biopsie hépatique

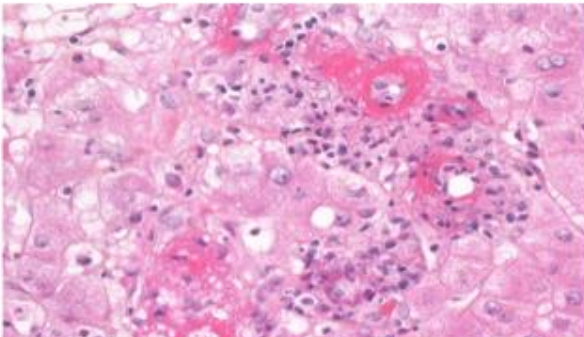
## Lésions évocatrices

Steatohépatite  
Tamoxifène,  
Amiodarone

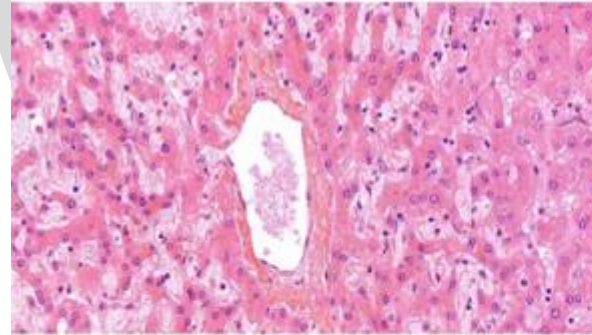
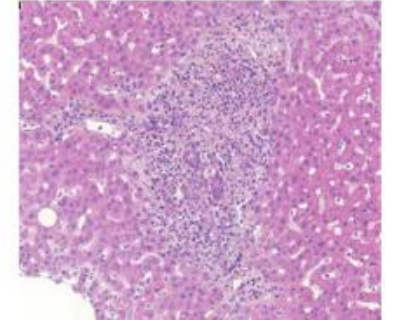


Exemple: tamoxifène, irinotecan, fluorouracil

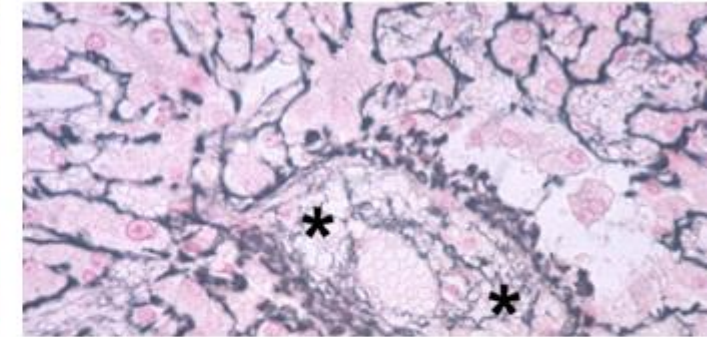
Granulomes à anneaux  
de fibrine  
Anti CTLA4



Cholangite aiguë destructrice  
Anti PD1



Exemple: oxaliplatine, cyclophosphamide



### Limites

- Examen **invasif**
- Ne permet **pas à elle seule** de prouver l'imputabilité du médicament.
- Interprétation parfois difficile car les lésions sont **non spécifiques**.

- Maladie vasculaire induite (Azathioprine, Oxaliplatine, Trastuzumab)



A ce stade ,quelle est votre conduite à tenir ?

1. PBF
2. Avis de pharmacovigilance

## Chez notre patiente :

- une hépatite médicamenteuse au tamoxifène est le diagnostic le plus probable
- Sévérité modérée de grade 2
- Le tamoxifène a été arrêté depuis 3 jours
- Légère Amélioration du bilan hépatique
- PBF non indiquée
- Avis de pharmacovigilance

	J0	J3
ALAT	8 N	7 N
ASAT	5 N	4.5N
PAL	2 N	2N
GGT	2.4 N	2N
BT	1.4 N	1.3N
TP	78%	79%

En plus de l'arrêt du tamoxifène , quelle mesure préconisez- vous ?

1. N acétyl cystéine
2. Corticothérapie
3. Aucune , on continue la surveillance

# Traitement : mesures générales

- **Mesure principale : arrêt immédiat du médicament suspect +++**
- **Repos hépatique** : éviter alcool, arrêt de tout autre médicament non indispensable
- **Surveillance clinique et biologique rapprochée** tous les 2-3 jours au début) ALAT, ASAT, bilirubine, PAL, TP/INR, créatinine
- **Déclaration pharmacovigilance obligatoire**

## **Hospitalisation si signes de gravité.**

- Ictère marqué (bilirubine  $> 3 \times N$ )
- **Signes d'insuffisance hépatocellulaire** : TP  $< 50 \%$ , INR  $> 1,5$ , encéphalopathie
- Douleurs abdominales, vomissements incoercibles
- Comorbidités sévères

# Traitement : mesures spécifiques

- Aucun traitement spécifique n'a démontré une efficacité formelle dans l'hépatite médicamenteuse idiosyncratique

## **N-acétylcystéine, NAC**

- Indiquée dans l'intoxication au paracétamol
- **même hors intoxication au paracétamol, dans les formes sévères avec insuffisance hépatique**
- Peut améliorer la survie et réduire la progression vers la transplantation.
- Le protocole consiste en l'administration d'un bolus de 150 mg/kg en 15 minutes suivis de 50 mg/kg en 4 heures puis de 100 mg/kg en 16 heures.

# Traitement : mesures spécifiques

## **Corticothérapie**

- si réaction d'hypersensibilité (rash, DRESS, éosinophilie)
- si hépatite auto-immune like induite par médicament (confirmée à l'histologie)

Schéma habituel : **prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j**, décroissance progressive après

- si hépatite médicamenteuse à l'immunothérapie de grade >2

# Traitement : mesures spécifiques

- **Cholestyramine** pour des médicaments spécifiques : Terbinafine, Leflunomide
  - **Carnitine** : Acide valproïque
  - **AUDC** : DILI cholestatiques (sans preuve efficacité)
- 
- **TH** : Insuffisance hépatique aiguë

En plus de l'arrêt du tamoxifène , quelle mesure préconisez- vous ?

1. N acétyl cystéine
2. Corticothérapie
3. Aucune , on continue la surveillance



## Chez notre patiente :

- une hépatite médicamenteuse au tamoxifène est le diagnostic le plus probable
- Sévérité modérée de grade 2
- Le tamoxifène a été arrêté depuis 7jours
- Amélioration du bilan hépatique

	J0	J7
ALAT	8 N	4.5 N
ASAT	5 N	4 N
PAL	2.5 N	2N
GGT	2 N	2N
BT	1.4 N	1.3N
TP	78%	79%

Fibroscan : 5.6 Kpa F0F1

# Avis de pharmacovigilance

## Evaluation de l'imputabilité

Déterminer la probabilité qu'un médicament soit la cause de l'atteinte hépatique

- Scores : RUCAM+++

- ☐ RUCAM original 1993

- ☐ RUCAM révisé 2016

permet une évaluation plus complète

# Evaluation de l'imputabilité

## 1-Type d'atteinte hépatique

## 2- Critères de cotation du RUCAM

Critères	Détails	Scores
Délai d'apparition de l'atteinte hépatique après le début du traitement	2: suggestif d'une DILI 1: compatible avec une DILI 0: non conclusif pour une DILI	0 à 2
Décours clinique (après retrait du traitement)	3: très suggestif d'une DILI 2: suggestif d'une DILI 1: compatible avec une DILI 0: non conclusif par une DILI -2: pas en faveur d'une DILI	-2 à 3
Facteurs de risque (OH ou âge > 55 ans)	0: aucun facteur de risque 1: 1 seul facteur de risque 2: 2 facteurs de risque	0 à 2
Médication concomitante	0: hépatotoxicité de la médication concomitante non connue ou incompatible avec le délai d'apparition -1: compatible avec le délai d'apparition de l'atteinte hépatique, mais médication peu hépatotoxique -2: hépatotoxicité de la médication concomitante compatible avec le délai et la substance -3: hépatotoxicité définitivement causée par une autre médication	0 à -3
Diagnostic alternatif d'origine non médicamenteuse	2: diagnostic alternatif exclu (pas d'hépatite A, B ou C; pas de rapport ASAT/ALAT $\geq 2$ ; pas de lithiases ou de maladie des voies biliaires à l'ultrason; pas d'hypotension récente) 1 à -2: diagnostic alternatif possible selon le nombre de pathologies exclues (cf. plus haut) -3: diagnostic alternatif probable	-3 à 2
Hépatotoxicité du médicament	0: médicament non hépatotoxique 1: médicament potentiellement hépatotoxique 2: médicament hépatotoxique	0 à 2
Réponse à la réexposition médicamenteuse	3: réponse positive 1: réponse compatible 0: le patient n'a pas été réexposé au médicament -2: réponse négative	-2 à 3
Score de RUCAM: L8: diagnostic de DILI hautement probable; 6-8: DILI probable; 3-5: DILI possible; 1-2: DILI peu vraisemblable; $\leq 0$ : DILI exclu DILI: drug-induced liver injury.		

## 3- Interprétation du score total RUCAM

# Evaluation de l'imputabilité

## 3- Interprétation du score total RUCAM

**0 ou moins = exclu**

**1 à 2 = improbable**

**3 à 5 = possible**

**6 à 8 = probable**

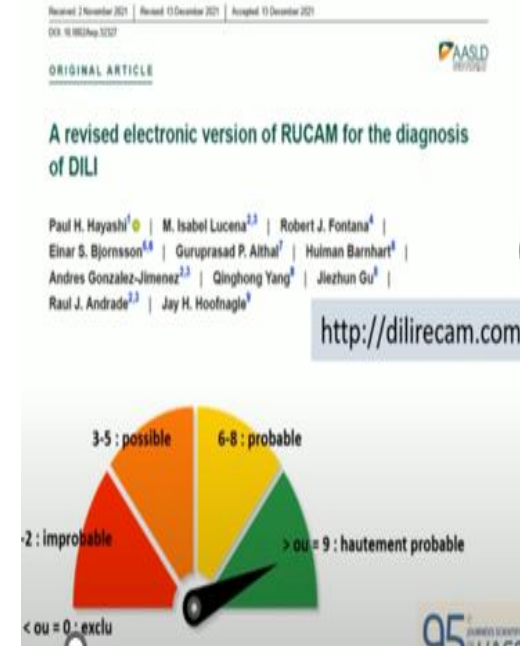
**>8 = fortement probable**

# Evaluation de l'imputabilité

## score RECAM

### Modification du RUCAM

- 2021
  - RECAM est basée sur des tests itératifs de cas provenant du réseau américain Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) et du Registre espagnol du DILI
- Version électronique du RUCAM
  - plus reproductible
  - Non encore validé



# RUCAM Causality Assessment

Drug: \_\_\_\_\_ Initial ALT: \_\_\_\_\_ Initial Alk P: \_\_\_\_\_ R ratio = [ALT/ULN] ÷ [Alk P/ULN] = \_\_\_\_\_ ÷ \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

The R ratio determines whether the injury is hepatocellular (R > 5.0), cholestatic (R < 2.0), or mixed (R = 2.0 – 5.0)

	Hepatocellular Type		Cholestatic or Mixed Type		Assessment
<b>1. Time to onset</b>					
	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Initial Treatment	Subsequent Treatment	Score (check one only)
<ul style="list-style-type: none"> <li>From the beginning of the drug: <ul style="list-style-type: none"> <li>Suggestive</li> <li>Compatible</li> </ul> </li> </ul>	5 – 90 days < 5 or > 90 days	1 – 15 days > 15 days	5 – 90 days < 5 or > 90 days	1 – 90 days > 90 days	<input type="checkbox"/> +2 <input checked="" type="checkbox"/> +1
<ul style="list-style-type: none"> <li>From cessation of the drug: <ul style="list-style-type: none"> <li>Compatible</li> </ul> </li> </ul>	≤ 15 days	≤ 15 days	≤ 30 days	≤ 30 days	<input type="checkbox"/> +1
<b>Note:</b> If reaction begins before starting the medication or >15 days after stopping (hepatocellular), or >30 days after stopping (cholestatic), the injury should be considered unrelated and the RUCAM cannot be calculated.					
<b>2. Course</b>					
	Change in ALT between peak value and ULN		Change in Alk P (or total bilirubin) between peak value and ULN		Score (check one only)
<b>After stopping the drug:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Highly suggestive</li> </ul>	Decrease ≥ 50% within 8 days		Not applicable		<input type="checkbox"/> +3
<ul style="list-style-type: none"> <li>Suggestive</li> </ul>	Decrease ≥ 50% within 30 days		Decrease ≥ 50% within 180 days		<input type="checkbox"/> +2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Compatible</li> </ul>	Not applicable		Decrease < 50% within 180 days		<input checked="" type="checkbox"/> +1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inconclusive</li> </ul>	No information or decrease ≥ 50% after 30 days		Persistence or increase or no information		<input type="checkbox"/> 0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Against the role of the drug</li> </ul>	Decrease < 50% after 30 days <b>OR</b> Recurrent increase		Not applicable		<input type="checkbox"/> -2
<ul style="list-style-type: none"> <li>If the drug is continued: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inconclusive</li> </ul> </li> </ul>	All situations		All situations		<input type="checkbox"/> 0

3. Risk Factors:		Ethanol	Ethanol or Pregnancy (either)	Score (check one for each)
<input type="radio"/> Alcohol or Pregnancy	Presence Absence	Presence Absence	<input checked="" type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0	
<input type="radio"/> Age	Age of the patient $\geq$ 55 years Age of the patient < 55 years	Age of the patient $\geq$ 55 years Age of the patient < 55 years	<input checked="" type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0	
4. Concomitant drug(s):				Score (check one only)
<input type="radio"/> None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset				<input checked="" type="checkbox"/> 0
<input type="radio"/> Concomitant drug with suggestive or compatible time to onset				<input type="checkbox"/> -1
<input type="radio"/> Concomitant drug known to be hepatotoxic with a suggestive time to onset				<input type="checkbox"/> -2
<input type="radio"/> Concomitant drug with clear evidence for its role (positive rechallenge or clear link to injury and typical signature)				<input type="checkbox"/> -3
5. Exclusion of other causes of liver injury:				Score (check one only)
Group I (6 causes):		<input type="radio"/> All causes in Group I and II ruled out	<input checked="" type="checkbox"/> +2	
<input type="radio"/> Acute viral hepatitis due to HAV (IgM anti-HAV), or		<input type="radio"/> The 6 causes of Group I ruled out	<input type="checkbox"/> +1	
<input type="radio"/> HBV (HBsAg and/or IgM anti-HBc), or		<input type="radio"/> Five or 4 causes of Group I ruled out	<input type="checkbox"/> 0	
<input type="radio"/> HCV (anti HCV and/or HCV RNA with appropriate clinical history)		<input type="radio"/> Less than 4 causes of Group 1 ruled out	<input type="checkbox"/> -2	
<input type="radio"/> Biliary obstruction (By imaging)		<input type="radio"/> Non drug cause highly probable	<input type="checkbox"/> -3	
<input type="radio"/> Alcoholism (History of excessive intake and AST/ALT $\geq$ 2)				
<input type="radio"/> Recent history of hypotension, shock or ischemia (within 2 weeks of onset)				
Group II (2 categories of causes):				
<input type="radio"/> Complications of underlying disease(s) such as autoimmune hepatitis, sepsis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis; or				
<input type="radio"/> Clinical features or serologic and virologic tests indicating acute CMV, EBV, or HSV.				
6. Previous information on hepatotoxicity of the drug:				Score (check one only)
<input type="radio"/> Reaction labeled in the product characteristics				<input checked="" type="checkbox"/> +2
<input type="radio"/> Reaction published but unlabeled				<input type="checkbox"/> +1
<input type="radio"/> Reaction unknown				<input type="checkbox"/> 0
7. Response to readministration:				Score (check one only)
<input type="radio"/> Positive	Doubling of ALT with drug alone	Doubling of Alk P (or bilirubin) with drug alone	<input type="checkbox"/> +3	
<input type="radio"/> Compatible	Doubling of the ALT with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury	Doubling of the Alk P (or bilirubin) with the suspect drug combined with another drug which had been given at the time of onset of the initial injury	<input type="checkbox"/> +1	
<input type="radio"/> Negative	Increase of ALT but less than ULN with drug alone	Increase of Alk P (or bilirubin) but less than ULN with drug alone	<input type="checkbox"/> -2	
<input type="radio"/> Not done or not interpretable	Other situations	Other situations	<input checked="" type="checkbox"/> 0	
TOTAL (add the checked figures)				

RUCAM 8 → hépatite médicamenteuse au tamoxifène probable



# Hépatotoxicité des médicaments

1300  
Médicaments

## Médicaments les plus hépatotoxiques

Table 6. Number of DILI patients stratified by age attributed to specific causative agents.

ATC	Main pharmacological groups, n (%)	Total registry n = 843	≤45 yr n = 266	46-64 yr n = 293	≥65 yr n = 277
A	Alimentary tract and metabolic agents excluding anabolic agents	46 (5.5)	16 (6)	19 (6.5)	11 (4)
	Drugs for peptic ulcer drugs	28	9	12	7
B	Antithrombotic agents	18 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.7)	11 (4)
C	Cardiovascular agents	89 (11)	8 (3)	40 (14)	39 (14)
	ACE inhibitors+angiotensin II antagonists	20	1	8	10
	Statins	44	3	20	20
	Fibrates	7	1	5	1
D	Dermatologicals	6 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
G	Genito-urinary system and sex hormones	20 (2.4)	10 (3.8)	8 (2.7)	2 (0.7)
H	Thyroid therapy	10 (1.2)	3 (1.1)	6 (2)	1 (0.4)
J	Anti-infectives	337 (40)	95 (36)	112 (38)	127 (46)
	Antibacterials for systemic use	266	64	90	110
	Amoxicillin-clavulanate	193	42	66	84
	Penicillins/cephalosporins excluding amoxicillin-clavulanate	16	8	2	5
	Macrolides	18	6	6	6
	Fluoroquinolones	31	5	11	15
	Antimycobacterials	64	26	20	17
L	Antineoplastic and immunomodulating agents	66 (7.8)	18 (6.8)	22 (7.5)	26 (9.4)
	Antineoplastic agents	17	5	8	4
	Endocrine therapy	26	4	4	18
	Immunosuppressants	17	4	9	4
M	Musculoskeletal system	90 (11)	31 (12)	27 (9.2)	31 (11)
	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	78	26	25	26
N	Central nervous system	99 (12)	43 (16)	31 (11)	24 (8.7)
	Antiepileptics	25	15	6	4
	Antipsychotics	12	6	1	5
	Anodpressants	28	12	10	5
-	Herbal products and dietary supplements	29 (3.4)	10 (3.8)	15 (5.1)	4 (1.4)
-	Anabolic androgenic steroids	22 (2.6)	21 (7.9)	1 (0.3)	0

ACE, angiotensin converting enzyme; DILI, drug-induced liver injury.

Stephens C et al, J Hepatol 2021

843 cas de 1998 -2018  
Registre espagnol



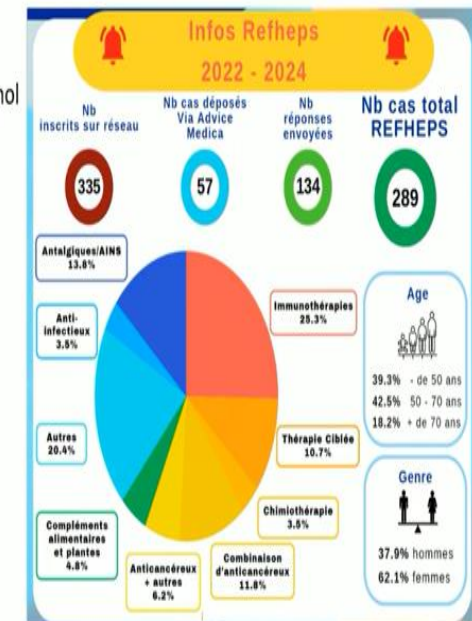
Anticancéreux < 10%

95<sup>e</sup> JOURNÉES SCIENTIFIQUES  
DE L'AFEF

BRIEF REPORT  
Liver WILEY  
Anticancer drugs are the first cause of drug-induced liver injury in a reference hospital  
Anna Pocurub<sup>1,2</sup> | María José Moreta<sup>1</sup> | David Heltman<sup>1</sup> | Ignasi Olivera<sup>1,2</sup> | Cristina Collazo<sup>1</sup> | Ella Canga<sup>1</sup> | Joaquín Sáenz-Peñaranda<sup>1</sup> | Raul J. Andrade<sup>2,3</sup> | M. Isabel Lucena<sup>1,4</sup> | Zoe Manfro<sup>1,5</sup> | Alba Diaz<sup>1,3</sup> | Sabela Lens<sup>1,3</sup> | Maria Carlota London<sup>1</sup>

Characteristics	N=76
Age (years)	58 (42-65)
BMI	24 (22.3-27.3)
Gender	
Male	44 (58%)
RUCAM score	
Possible (3-5)	5 (7%)
Probable (6-8)	49 (65%)
Highly probable (>8)	22 (29%)
Drugs	
Anticancer	20 (26%)
Antibiotics	18 (24%)
Analgesic	9 (12%)
Recreational drugs	7 (9%)

Registre Espagnol  
2018-2023

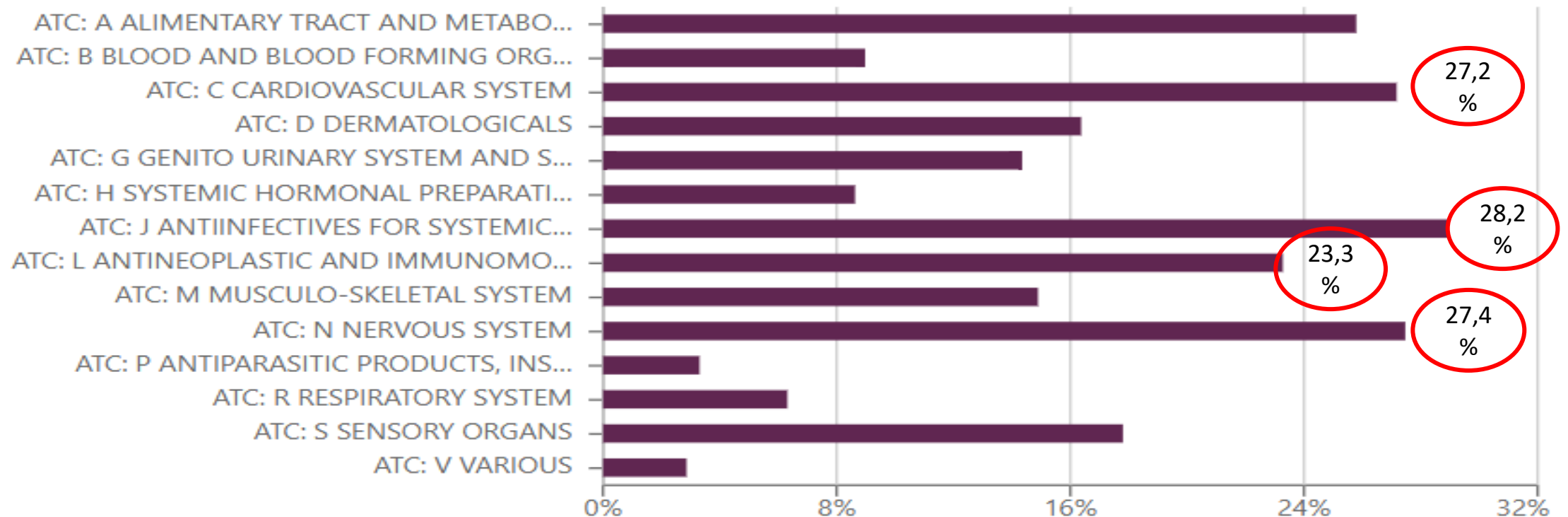


95<sup>e</sup> JOURNÉES SCIENTIFIQUES  
DE L'AFEF



# Hépatotoxicité des médicaments

Données du CNPV



Chez notre patiente :

- une hépatite médicamenteuse au tamoxifène
- Sévérité modérée de grade 2
- Le tamoxifène a été arrêté
- Amélioration clinique et biochimique à J7 après l'arrêt
- Normalisation du bilan hépatique après 6 Semaines

# Evolution après l'arrêt du médicament

Dépend du type de toxicité et de la précocité du diagnostic

Hépatotoxicité aiguë

Arrêt du médicament

<2%

F fulminantes

TH

Décès

80% cas

Guérison complète sans  
séquelles (2 à 8 semaines)

10% cas

++ f cholestatiques/mixtes

Lésions chroniques

Argument de poids en faveur de l'origine  
médicamenteuse

# Evolution après l'arrêt du médicament

**l'intervalle de résolution de la toxicité hépatique après arrêt du traitement**

Très variable

un temps de résolution plus long chez les patients les plus sévères ( formes cholestatiques+++)

Chez notre patiente

Est-il possible de réintroduire le traitement (Rechallenge)?

1.Oui

2.Non

# Rechallenge

Risque de lésions plus sévères et d'ALF

- **Non recommandé**
- Un rechallenge contrôlé peut être justifié en oncologie et dans le traitement de la tuberculose, la récurrence dans ces situations peut être moins sévère

# Rechallenge

## Conditions requises

1. Absence de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse (rash, DRESS, éosinophilie 2,
2. Normalisation complète du bilan hépatique
  - ALAT/ASAT  $< 1-1,5 \times N$
  - PAL et bilirubine normales
  - INR normal
3. Délai habituel : 4 à 12 semaines selon la gravité initiale
4. Décision concertée.
5. Consentement éclairé du patient documenté

# Rechallenge

## Modalités pratiques

- Reprise à 25-50 % de la dose initiale
- Augmentation progressive sur 3-7 jours
- Surveillance biologique :
  - ALAT/ASAT, PAL, bilirubine, INR avant reprise
  - Puis tous les 3-7 jours les 2 premières semaines
  - Ensuite hebdomadaire 4-6 semaines.
- Arrêt immédiat si ALAT > 3× N ou symptômes cliniques



Chez notre patiente

Est-il possible de réintroduire le traitement (Rechallenge)?

1.Oui

2.Non

- Pas de Réintroduction car il existe une alternative thérapeutique : les antiaromatases (Letrozole)

# Take home messages

## Suspicion de DILI

1- Enquête policière : médicaments , automédication, phytothérapie inavouée ou cachée « conventionnelle »

Arrêt de tous les médicaments non essentiels

2- Calculer R : ALAT/PAL

3- Diagnostic d'exclusion

Cytolytique: VHA, VHB ±D , VHC, VHE, Alcool, Auto-immunité , Wilson....

Cholestatique : obstruction biliaire, auto immunité

4-Discuter PBH

Si : Forme atypique (aigue ou chronique) , Suspicion HAI , évolution défavorable après l'arrêt du médicament

Déclaration pharmacovigilance  
Score de RUCAM

Évaluer la gravité  
(bilirubine, INR encéphalopathie)  
Discuter l'arrêt du médicament suspect  
**Surveillance biologique rapprochée**  
Traitement symptomatique ± spécifique  
(NAC, corticoïdes)

# Take home messages

- Situation de diagnostic difficile dont l'incidence est croissante avec la sur-utilisation des antibiotiques, des compléments alimentaires et de la phytothérapie et le développement des immunothérapies
- Diagnostic d'exclusion impliquant une enquête policière et une démarche séquentielle réfléchie
- La PBF n'est pas systématique, elle est indiquée en cas de doute diagnostique ou d'évolution défavorable après l'arrêt du médicament suspect

# Take home messages

- Le score RUCAM est un outil essentiel en pharmacovigilance et permet d'estimer la probabilité de lien causal entre un médicament et une atteinte hépatique
- L'arrêt du médicament suspect est la principale mesure de prise en charge et doit être envisagé dans l'immédiat si Grade  $\geq 2$
- Le Rechallenge est à éviter sauf nécessité absolue et suivi expert
- Attention particulière dans les DILI sur hépatopathie sous jacente