

## Défaillances hépatiques au cours des intoxications

### [ Hepatic Failure during intoxication ]

**Wafa Masri<sup>1</sup>, Abderrazak Hdhili<sup>1</sup>, and Mouldi Amamou<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratoire de Toxicologie,  
Centre d'Assistance Médicale Urgente, 10, rue aboukacem chebbi Montfleury 1008, Tunisia

<sup>2</sup>Service de Réanimation Médicale,  
Centre d'Assistance Médicale Urgente, 10, rue aboukacem chebbi Montfleury 1008, Tunisia

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Hepatic failure presents diagnostic, prognostic and therapeutic problems. Drugs, chemicals, viral, autoimmune, vascular are some of the causes of acute hepatitis. The objective of this study is to present the main toxin involved with acute liver damage, which is faced at the Urgent Medical Assistance Centre of Tunisia, characterized by clinical and biological fatigue. The findings are toxic paracetamol, valproic acid, alcohol and its derivatives, certain mushrooms and medicinal plants. The diagnosis of the toxin's origin was mainly based on history and further biological investigations. The extent of the liver damage is not always proportional to the degree of the transaminases elevation. The liver cells have high resilience and adaptation, with also variability that depends on each individual and his or her adjacent. Controlling toxic hepatitis is mostly symptomatic, based on a close clinical and laboratory monitoring (liver enzymes, TP, lactate, ammoniemia ....) and also associated with an antidote treatment mainly the N-acetylcysteine to prevent and reduce liver toxic paracetamol, including the end stage liver failure.

**KEYWORDS:** hepatic Failure, paracetamol, valproic acid, alcohol, N-acetylcysteine.

**RESUME:** Fréquentes les défaillances hépatiques sévères posent des problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. Les étiologies responsables d'hépatites aiguës potentiellement fulminantes sont médicamenteuses, chimiques, virales, auto-immunes, vasculaires....

L'objectif de cette étude est de présenter les principaux toxiques incriminés dans les atteintes hépatiques aiguës rencontrées au centre d'assistance médicale urgente de Tunisie et les caractéristiques clinico-biologiques. Les principaux toxiques retrouvés sont le paracétamol, l'acide valproïque, l'alcool et dérivés, certains champignons et plantes médicinales. Le diagnostic de l'origine toxique repose principalement sur l'anamnèse et certains examens complémentaires biologiques. L'importance des lésions hépatiques n'est pas toujours proportionnelle à l'amplitude de l'élévation des transaminases, les cellules hépatiques possèdent une grande capacité de récupération et d'adaptation, avec une variabilité également fonction de chaque individu et de son terrain sous-jacent. La prise en charge d'une hépatite toxique est surtout symptomatique, basée sur une surveillance clinique et biologique rapprochée (enzymes hépatiques, TP, lactates, ammoniémie....) associée à un traitement antidotique principalement la N-acétylcystéine pour prévenir et réduire la toxicité hépatique du paracétamol compris en phase tardive en présence d'une insuffisance hépatique.

**MOTS-CLEFS:** hépatite toxique, paracétamol, acide valproïque, N-acétylcystéine.

### 1 INTRODUCTION

Il n'existe pas de données épidémiologiques formelles sur l'incidence et les causes d'atteinte hépatique liée à un toxique. On estime, en effet, qu'un grand nombre de cas d'atteinte hépatique mineure passent inaperçus. Il est admis, néanmoins, que les toxiques sont à l'origine d'environ 10% des insuffisances hépatiques aiguës et de 5% des ictères [1].

L'hépatotoxicité est généralement, dose-dépendante et donc prévisible, apparaissant après un court délai (1-12 semaines) après exposition au toxique. Plus rarement, elle est idiosyncrasique, dose-dépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Le mécanisme de lésions hépatique n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, il peut être cytolytique, cholestatique ou mixte [2], [3], [4].

Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire. Un mécanisme immunoallergique ou d'hypersensibilité (comme la phénytoïne, la nitrofurantoïne ou l'halothane) apparaît souvent avec un délai, favorisé par une réexposition et associé à une fièvre, une éruption cutanée ou une hyperéosinophilie. Une toxicité mitochondriale (comme pour l'acide valproïque ou les fortes doses de tétracycline par voie veineuse) est à l'origine d'une acidose lactique et d'une stéatose microvésiculaire. [5]

L'importance des lésions hépatiques n'est pas toujours proportionnelle à l'amplitude de l'élévation des transaminases. Les cellules hépatiques possèdent, une grande capacité de récupération et d'adaptation, avec une variabilité également fonction de chaque individu et de son terrain sous-jacent. L'hépatotoxicité devient significative lorsque la perturbation du bilan biologique hépatique s'accompagne de manifestations cliniques (asthénie, anorexie, nausée, douleur de l'hypochondre droit, urines foncées, encéphalopathie). Les meilleurs témoins de la fonction hépatique sont le taux de prothrombine (TP), l'albumine et la bilirubine totale et conjuguée.

Pour la majorité de ces toxiques médicamenteux ou non, la prise en charge, après éviction du toxique est symptomatique. Pour certains d'entre eux, néanmoins, il existe des antidotes dont il ne faut pas méconnaître l'intérêt et les indications, comme la N-acétylcystéine pour les intoxications par le paracétamol et la L-carnitine pour les intoxications à l'acide valproïque [5].

L'objectif de ce travail est de présenter les principaux toxiques que l'on pourrait rencontrer au centre d'Assistance Médicale Urgente (CAMU) à l'origine d'une atteinte hépatique aiguë spécifique. Nous nous attacherons à développer les aspects mécanistiques lésionnels et à discuter les thérapeutiques pharmacologiques antidotiques éventuelles.

### 2 PATIENTS ET METHODE

Ce travail est une étude rétrospective élaborée sur deux ans analysant tous les sujets hospitalisés au CAMU ayant développé une défaillance hépatique toxiques.

Le recueil des données anamnestiques, biologiques et évolutives a été fait de façon rétrospective à travers les registres internes du laboratoire et des dossiers médicaux du service de réanimation du CAMU.

Nous avons pris en considération tous les paramètres biologiques à l'admission à savoir bilirubine totale/direct :BILT/D (VN < 20/5 $\mu$ mol/l), alanine aminotransférase : ALAT (VN : 5-40 UI/l), aspartate aminotransférase :ASAT (VN : 5-40 UI/l), Gamma glutamyl transférase : GGT( VN < 50 UI/l), phosphatase alcaline :PAL (VN : 50-150 UI/l), lactate déshydrogénase : LDH (VN : 240-480 UI/l), taux de prothrombine : TP (VN : 70-100 %), Fibrinogène (VN : 2 -4 g/l), facteur V (VN : 70-120 %), protides (VN : 65-75 g/l), albumine (VN/ 35-52 g/l), ammoniémie NH<sub>4</sub><sup>+</sup>(VN <40  $\mu$ mol/l), lactate (VN : 0.6-1.9mmol/l) ; ainsi que tous les dosages quantitatifs des différents médicaments paracétamol (valeurs thérapeutique 7-23 mg/l) dépakine (valeurs thérapeutique : 50-100 mg/l) et éthanol (g/l).

Les différentes mesures sont réalisées sur cobas integra à des intervalles d'heures après la prise « H » notés dans les différents tableaux.

### 3 RESULTATS

#### 3.1 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

L'âge des 23 patients varie de 7 à 67 ans avec une moyenne de 29 ans. Les tranches d'âge les plus touchées sont celles des 11 à 20 ans et des 21 à 30 ans. Les patients sur lesquels se base notre étude représentent 57,15 % de sexe masculin et 42,85 % de sexe féminin, avec 62,85 % d'origine urbaine et 31,15 % d'origine rural.

### 3.2 DONNÉES LIÉES À L'INTOXICATION

L'intoxication peut être volontaire (dans un but d'autolyse) ou accidentelle. Nos sujets présentent 82 % d'intoxications volontaires contre 18% d'intoxications accidentelles.

Les patients sont soit acheminés directement vers le CAMU soit transférés d'un autre service. Cela fait varier le délai de l'intoxication, soit la durée écoulée depuis l'ingestion du toxique. Nos patients ont été admis au service de réanimation entre H1 (une heure après l'ingestion du toxique) et H24 (24 heures après l'ingestion du toxique), avec une moyenne de H8 (8 heures après l'ingestion du toxique).

### 3.3 TOXIQUE EN CAUSE ET VARIATIONS BIOLOGIQUE

#### 3.3.1 INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES

##### 3.3.1.1 PARACÉTAMOL (8 SUJETS)

Les résultats des différents paramètres mesurés au cours de ces intoxications sont colligés dans le tableau suivant:

*Tableau 1 : Bilans hépatiques des patients intoxiqués par le paracétamol*

Patients	Paracétamolémie (mg/l)	Bil T/D $\mu\text{mol/l}$	ASAT UI/l	ALAT UI/l	PAL UI/l	GGT UI/l	LDH UI/l	TP %
1	H2:164 - H4:102	14/2	59	108	103	40	218	80
2(*)	H4: 100 - H 16:23	89/31	1744	3363	77	14	77	22
3	H4: 120 - H 16:47 H24:9	19/2	90	120	70	20	400	65
4	H2:103 - H4:82	17/2	50	80	50	10	400	70
5	H4: 104- H 7:53	19/1	42	57	80	28	230	80
6	H4: 110 - H 12:10 H16:3.3	20/4	50	90	50	30	390	65
7	H4: 268 - H 12:25 H16:9.2	24/2	56	88	73	9	300	70
8	H15:41.7	9/3	158	130	69	28	---	65

(\*) : Intoxication par le paracétamol et le dextropropoxyphène.

##### 3.3.1.2 ACIDE VALPROÏQUE: DÉPAKINE (7 SUJETS)

Les résultats des différents paramètres mesurés au cours de ces intoxications sont colligés dans le tableau suivant:

*Tableau 2 : Bilans hépatiques des patients intoxiqués par l'acide valproïque*

Patient	Dépakinémie	Bil T/D	ASAT	ALAT	PAL	GGT	LDH	TP	NH4+	lactate
1	H2:520 H20:166	15/2	130	190	40	10	350	70	30	5.5
2	H4:647- H10:528 H13:473	35/12	350	520	70	30	700	59	70	10
3	H4:750- H12:360	40/20	390	1020	70	40	900	60	75	11
4	H6:550	39/12	93	164	/	/	300	65	/	/
5	H4:540-H24:236 H36:80	37/12	130	350	78	40	570	60		
6	H2:1050	34/12	228	1140	47	61	752	50	100	14
7	H1:620- H14:114 H16:76	22/2	35	72	50	30	300	70	/	/

### 3.3.2 INTOXICATIONS PAR LES CHAMPIGNONS

Les résultats des différents paramètres mesurés au cours de ces intoxications sont colligés dans le tableau suivant :

*Tableau 3 : Bilans hépatiques des patients intoxiqués par les champignons*

Patient	Bil T/D	ASAT	ALAT	PAL	GGT	LDH	TP	Facteur V	NH4+
1	538/482	387	1750	163	530	470	21	50	100
2	185/130	87	560	97	53	221	35	59	/
3	560/420	8030	10000	949	81	7812	<10	<10	>700

### 3.3.3 INTOXICATIONS PAR LE CHARDON A GLU

Les résultats des différents paramètres mesurés au cours de ces intoxications sont colligés dans le tableau suivant:

*Tableau 4 : Bilans hépatiques des patients intoxiqués par le chardon à glu*

Patient	Bil T/D	ASAT	ALAT	PAL	GGT	LDH	TP	Facteur V	NH4+
1	35/11	638	730	315	27	720	14	50	/
2	617/330	14130	8400	340	24	221	<10	10	276

### 3.3.4 ALCOOL ET DÉRIVÉS

Les résultats des différents paramètres mesurés au cours de ces intoxications sont colligés dans le tableau suivant:

*Tableau 5 : Bilans hépatiques des patients intoxiqués par l'alcool et dérivés*

Patient	éthanolémie	Bil T/D	ASAT	ALAT	PAL	GGT	LDH	lactate
Intoxication éthylique	H2: 4g/l	32/10	74	102	150	200	500	2.4
Intoxication éthylique	H2:4,4 g/l	25/8	150	300	270	300	900	3.7
Intoxication à l'éthylène glycol	/	18/10	200	142	54	20	393	17

## 3.4 EVOLUTION

L'évolution des malades a été favorable chez 78% des malades suite à un traitement adapté se basant essentiellement sur l'utilisation de la N-acétylcystéine. L'évolution défavorable était pour 2 patients intoxiqué par la depakine, 3 patients intoxiqués par les plantes et 2 patients intoxiqués par l'alcool et dérivés.

## 4 DISCUSSION

L'intoxication volontaire ou accidentelle avec un médicament ou un produit chimique est une circonstance usuelle de découverte d'une hépatotoxicité. Un interrogatoire méticuleux permet de reconnaître une exposition à un toxique et notamment à un produit délivré sans ordonnance, une préparation médicinale traditionnelle ou une phytothérapie. Les herbes médicinales sont également souvent une cause cachée d'hépatite toxique. [6-7]

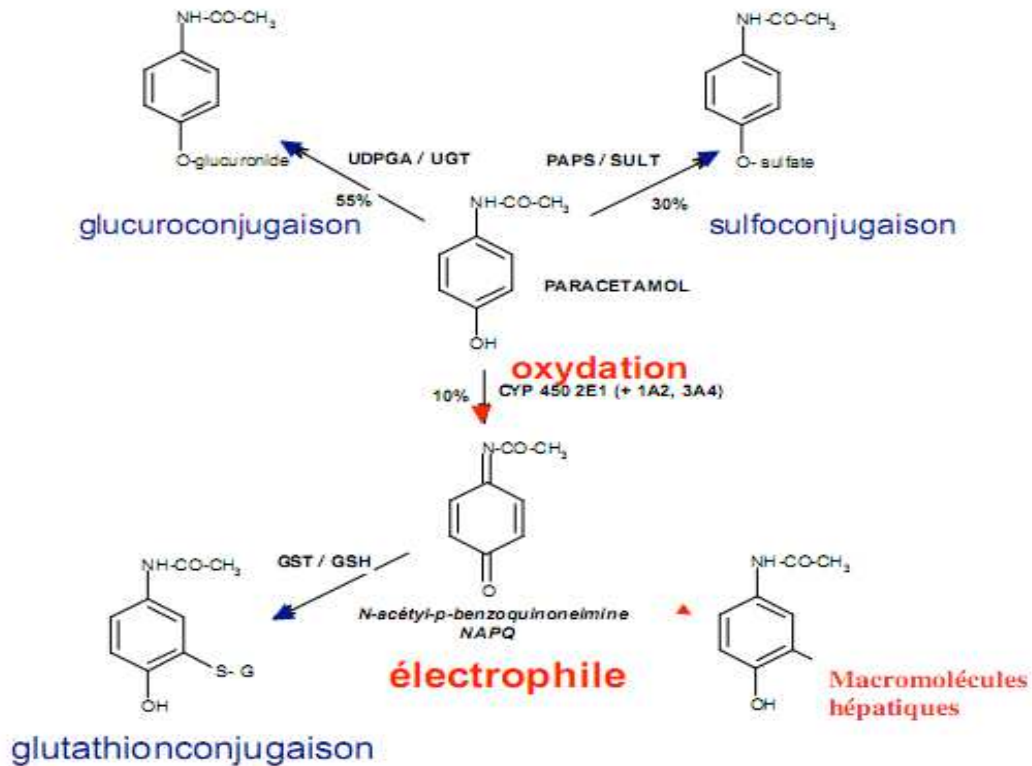
La prise en charge d'une hépatite toxique est surtout symptomatique, basée sur une surveillance clinique et biologique rapprochée (enzymes hépatiques, TP et facteurs de la coagulation). La première mesure est l'arrêt du toxique en cause et la déclaration de pharmacovigilance, s'il s'agit d'un effet secondaire. 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.

Dans notre étude plusieurs toxiques sont en cause d'une hépatotoxicité :

### 4.1 LE PARACÉTAMOL

Le paracétamol est le principe actif de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques, c'est le médicament le plus prescrit. Il a l'avantage d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables sérieux lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée. En cas de surdosage

cependant, le paracétamol est à l'origine d'une hépatite cytolitique dose-dépendante bien connue. La toxicité du paracétamol, dans les 15 premières heures après ingestion, est dépendante de son métabolisme médié par les cytochromes P450 (essentiellement la CYP2E1 et CYP3A4) en un dérivé hépatotoxique, la N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) (figure 1) [8]. Celui-ci est produit en grandes quantités, suite à l'ingestion d'une dose importante de paracétamol en raison de la saturation des voies métaboliques d'inactivation du paracétamol (glucuro- et sulfoconjugaison). Après déplétion des réserves de glutathion cellulaire, le NAPQI se lie de façon covalente aux protéines intracellulaire (adduits) et aboutit à une nécrose hépatocyttaire centrolobulaire. La N-acétylcystéine administrée précocement a pour but de prévenir les lésions hépatiques induites par la NAPQI en produisant la cystéine qui agit comme donneur de glutathion [8].



**Fig.1. métabolisme hépatique du paracétamol. La production en quantité importante, après épuisement des réserves de glutathion, de N-acétyl-p-benzo-quinone imine est à l'origine d'une hépatite cytolitique nécrosante- [8]**

Notre étude confirme la toxicité du paracétamol au niveau du foie. En effet la cytolyse est observée chez tous les malades. L'absence d'élévation des ASAT et ALAT (inférieure à 50 UI/L) accompagnée d'un dosage de paracétamol inférieur à 100mg/L à quatre heures identifient les patients qui ne sont pas à risque de développer une hépatotoxicité.

D'autres études seront nécessaires pour évaluer quelles sont les substances qui augmentent le risque d'hépatotoxicité lors de co-ingestion, en effet le dextropropoxyphène majore la toxicité du paracétamol. Il existe beaucoup de controverses à propos du rôle des autres molécules inductrices du CYP2E1 dans l'augmentation potentielle du risque d'hépatotoxicité secondaire au paracétamol. [9-10]

Dans une ingestion unique, le nomogramme de Rumack-Matthew demeure l'outil de choix pour identifier les patients à risque d'hépatotoxicité.

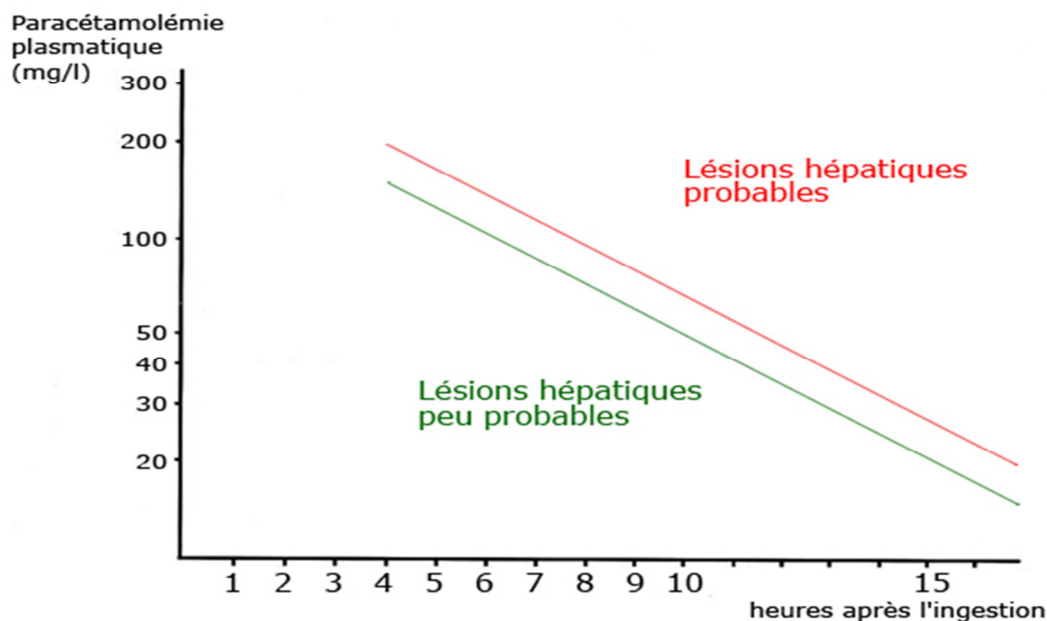


Fig. 2. Nomogramme de Rumack et Matthew [9]

La N-acétylcystéine est indiquée au cours des intoxications graves au paracétamol (dose supposée ingérée  $\geq 125$  mg/kg), confirmées par le dosage du paracétamol interprété sur le nomogramme de Rumack et Matthew (zones de toxicité possibles ou probables) (figure 2) [9].

La prise en charge rapide des patients ainsi qu'un traitement anti-dotique adéquat à base de la N-acétylcystéine est en faveur d'une évolution favorable pour tous les malades.

La gravité de l'intoxication par l'acétaminophène dépend de la dose ingérée et du moment de la prise en charge médicale, la surveillance des paramètres biologiques doit être faite impérativement de même les résultats de pharmacocinétique doivent être rendus sur le nomogramme à fin de faciliter l'interprétation de résultats par le clinicien. Ce pendant un traitement adéquat peu prévenir les complications.

#### 4.2 ACIDE VALPROÏQUE (DÉPAKINE)

L'incidence des intoxications par l'acide valproïque (Dépakine), un antiépileptique majeur utilisé dans le traitement de formes variées d'épilepsies généralisées, focalisées simples ou complexes, a augmenté en raison de plus larges prescriptions.

Dans notre étude 7 sujets ont présenté une défaillance hépatique suite à une intoxication grave à la Dépakine®. Les concentrations sanguines de la dépakine étaient supérieures à 500 mg/l à l'admission (10 x la dose thérapeutique).

L'évolution a été défavorable pour deux patients ayant développé une encéphalopathie hépatique avec une hyperammoniémie et hyperlactatémie massive.

À l'inverse, l'atteinte hépatique demeure rare, mais réalise un tableau gravissime de syndrome de Reye. Une déviation du métabolisme de l'acide valproïque (acide gras ramifié à chaîne moyenne) vers une  $\omega$ -oxydation microsomale avec formation de métabolites dicarboxyliques hépatotoxiques, est à l'origine de cette toxicité. Cette déviation est rendue possible par une concentration intracellulaire élevée d'acide valproïque qui bloque la butyrobétaine-3-hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de l-carnitine, nécessaire à son transport au travers de la membrane mitochondriale pour y subir une  $\beta$ -oxydation (figure 3). [11,12]

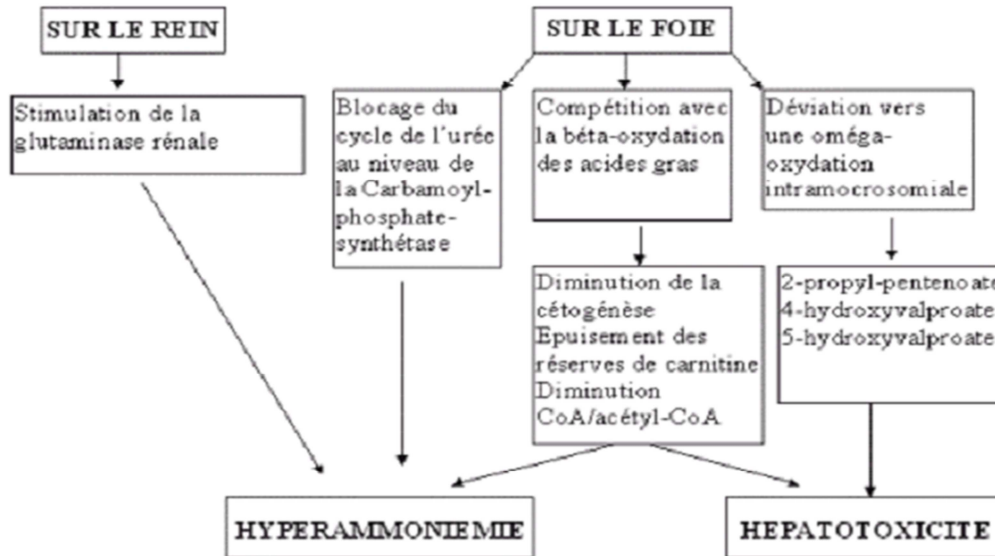


Fig. 3 .Effets délétères de l'acide valproïque [15]

Les patients présentant un déficit en L-carnitine, une anomalie de la chaîne respiratoire ou du cycle de l'urée (déficit en ornithine carbamyltransférase) sont particulièrement vulnérables à cet effet toxique de l'acide valproïque. [13]

Les tableaux cliniques les plus graves associent coma hypotonique ou convulsif, élévation des lactates sériques et de l'ammoniémie, dépression respiratoire et défaillance circulatoire. Une concentration plasmatique d'acide valproïque supérieure à 850 µg/ml est associée à une sévérité clinique accrue.

L'hyperammonémie est fréquente et résulte de deux mécanismes :

1/ Inhibition au niveau du cycle de l'urée de la carbamyl phosphate synthétase dans le cycle de l'urée. Cette action est dose dépendante et l'inhibition du cycle de l'urée est responsable d'une altération du métabolisme des acides aminés avec hyperaminoacidémie.

2 / Au niveau rénal : modification de la perméabilité mitochondriale avec augmentation du transport de la glutamine et stimulation de la glutaminase rénale d'où élévation de la production d'ammoniaque par le rein (Glutamine + H<sub>2</sub>O → Glutamate + NH<sub>3</sub>).

L'acidose métabolique avec trou anionique élevé et l'hyperlactatémie paraît assez fréquente lors de ces intoxications aiguës. Bien que le mécanisme en soit mal connu, certains auteurs relient ce symptôme à une action propre du toxique. Et l'on sait que la production de lactate est étroitement liée au métabolisme du glutamate et de l'ammonium dans le rein. [14. 15 .16].

La plupart de ces intoxications aiguës ont une évolution favorable malgré l'ingestion de doses parfois massives. Les signes cliniques sont essentiellement neurologiques avec troubles de la conscience, coma parfois très profond. Des altérations hémodynamiques avec bradycardie et collapsus cardiovasculaire sont également noté.

Un traitement par L-carnitine (50-100 mg/kg/j) a été utilisé avec succès dans 5 intoxications, en association au traitement symptomatique et à l'administration de doses répétées de charbon activé.

L'utilisation L-carnitine de son efficacité clinique reste cependant très discutée, malgré un intérêt théorique certain pour réduire la lactacidémie et l'ammoniémie [15].

En raison du faible nombre de patients traités il est extrêmement difficile d'analyser ces résultats et si l'on constate bien une diminution de l'ammoniémie et de la lactatémie ont été notée mais l'effet sur l'évolution clinique est impossible à évaluer.

La seule conclusion que l'on peut en tirer est que le traitement par la L-carnitine au cours d'une intoxication par l'acide Valproïque semble être très satisfaisant intellectuellement, probablement efficace et sans danger mais nécessite la mise en

place d'un protocole d'étude multicentrique qui permettra au vu d'un nombre suffisamment important de cas traités d'en évaluer l'intérêt réel.

### 4.3 AUTRES INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES

D'autres médicaments en cas d'association sont responsables d'une toxicité hépatique telle que les neuroleptiques, les anti-dépresseurs, la carbamazépine, le phénobarbital, les bêta-bloquants et autres. Le mécanisme de ces intoxications est probablement immunologique mais reste toujours rare par rapport aux autres médicaments hépatotoxiques connues.

### 4.4 ALCOOL ET DÉRIVÉS

#### 4.4.1 ALCOOL

Deux cas d'intoxication éthylique sont retrouvés avec variation biologique dominée par la cholestase. L'évolution a été défavorable pour un patient ayant développé une cirrhose hépatique.

La forme typique d'hépatite alcoolique aiguë réalise un tableau subaigu fébrile avec ictère et hépatomégalie souvent douloureuse. Elle peut également être asymptomatique ou responsable d'une décompensation d'une cirrhose éthylique sous-jacente, avec ses complications habituelles (encéphalopathie, syndrome hémorragique ou ascite). Les transaminases excèdent rarement 300 UI/L. L'hyperbilirubinémie peut être peu marquée, atteignant 300-500 µl. La valeur des  $\gamma$ -glutamyltransférases ( $\gamma$ GT) est proportionnellement plus forte que celle des phosphatases alcalines (PAL).

La majeure partie de l'éthanol est oxydée au niveau de l'hépatocyte. Le métabolisme fait intervenir deux oxydations, la première transformant l'alcool en acétaldéhyde, la seconde l'acétaldéhyde en acétate [17].

Les lésions hépatiques résultent de la toxicité de l'acétaldéhyde ainsi que de la production locale de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, 6 et 8) et de radicaux libres à l'origine d'une altération mitochondriale [18].

L'hépatite alcoolique aiguë s'aggrave généralement durant les premiers jours d'hospitalisation. Le taux de mortalité peut atteindre 40%. La guérison est lente (jusqu'à 6 mois) malgré l'arrêt définitif de l'alcool [19,20].

#### 4.4.2 ETHYLÈNE GLYCOL

L'éthylène glycol, ou 1,2-éthanediol, est un solvant très utilisé dans le milieu industriel, notamment comme fluide hydraulique ou encore comme intermédiaire de synthèse chimique. Il entre également dans la composition de nombreux produits cosmétiques, de peintures, de laques, de vernis, d'adoucisateurs de textiles [21]. Les circonstances de l'ingestion sont très variables : tentatives d'autolyse, confusion avec une boisson sucrée due au caractère sirupeux et au goût sucré de ce dialcool, liquide de vidange d'un radiateur de voiture imprudemment transvasé dans une bouteille de consommation alimentaire, ingestion de l'eau d'un radiateur d'une automobile en sous-estimant le risque, en cas de pénurie dans les régions désertiques.

L'éthylène glycol est toxique par lui-même car il provoque, tout comme l'alcool, une excitation puis une dépression du système nerveux central, mais ce sont surtout ses métabolites qui possèdent une toxicité importante. Rapidement absorbé par l'estomac et tout le tractus digestif, l'éthylène glycol se répartit dans les différents organes, mais c'est au niveau cérébral que sa concentration est maximale. L'éthylène glycol subit, principalement au niveau du foie, un métabolisme oxydatif toxifiant (figure 4).



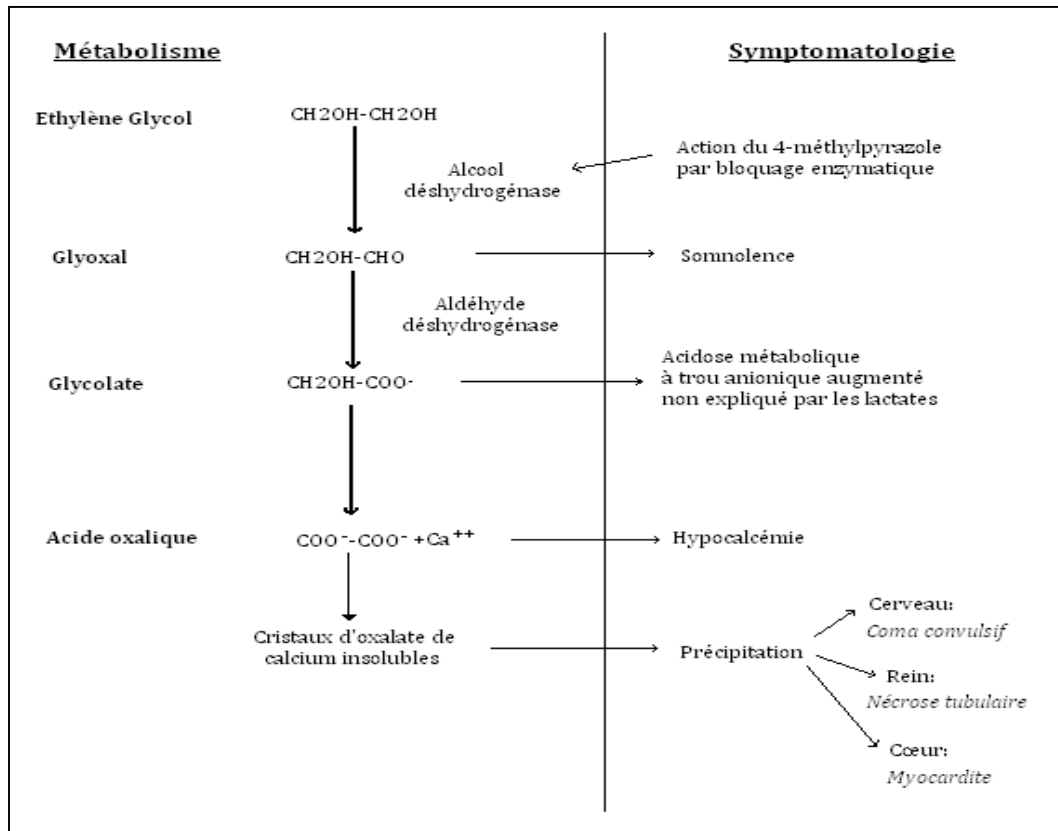


Fig. 4. Métabolisme et toxicité aiguë de l'éthylène glycol- [24]

Quatre-vingt pour cent de la dose sont ainsi dégradés par voie hépatique sous forme de glycoaldéhyde, d'acide glycolique et d'acide glyoxylique, conduisant finalement à la formation d'oxalate. L'alcool déshydrogénase (ADH) catalyse la dégradation de l'éthylène glycol en acide glycolique et constitue le site d'action de l'antidote. Cette réaction conduit par ailleurs à la transformation accrue de pyruvate en lactate dont la concentration sanguine augmente. Cette hyperlactacidémie, ainsi que la synthèse endogène d'acides organiques (acides glycolique, glyoxylique, formique, hippurique et oxalique), expliquent l'acidose métabolique constante observée lors d'une telle intoxication [22, 23]. Une augmentation du trou anionique et de l'osmolarité plasmatique sont le témoin d'une rétention d'acides non volatils. L'acide oxalique formé se lie au calcium ionisé plasmatique et au calcium intra-cellulaire pour former de l'oxalate de calcium. La présence de cristaux octaédriques d'oxalate de calcium est extrêmement fréquente et importante dans les cellules tubulaires rénales des patients intoxiqués [24].

La précipitation de cristaux d'oxalate de calcium, terme ultime du métabolisme de l'intoxication aiguë par l'éthylène glycol est rare mais potentiellement grave. Elle est responsable de l'apparition d'une acidose métabolique avec élévation du trou anionique, due à la formation de l'acide glycolique produit par l'alcool déshydrogénase (ADH).

Dans notre cas l'intoxication est grave se complique d'insuffisance rénale aiguë, de coma, d'incapacité myocardique et de défaillance multiviscérale; causant la mort du patient malgré le traitement classique associé la perfusion de bicarbonates, l'alcool éthylique et l'élimination des métabolites toxiques par l'hémodialyse.

Le fomépizole est un inhibiteur compétitif de l'ADH, dénué d'effets secondaires. Son efficacité et son innocuité ont récemment été confirmées par un essai thérapeutique américain prospectif. La place définitive de cet antidote par rapport à l'hémodialyse est encore discutée [25].

#### 4.5 CHAMPIGNONS

L'intoxication au champignon est rare en générale mais potentiellement grave. En Tunisie on a observé une intoxication collective aux champignons dont trois sujets ont été adressés au CAMU pour une prise en charge. Cette intoxication par LEPIOTE a donné un tableau clinique sévère dominé par l'insuffisance hépatique aiguë ayant causé la mort d'un jeune enfant.

De nombreux champignons sont à l'origine d'une toxicité hépatique grave et responsable de centaines de décès par an. L'*Amanita phalloïdes* et les deux espèces voisines *Amanita verna* et *Amanita virosa* sont les plus souvent incriminées (en Tunisie, ce sont les Lépiotes).

La toxicité résulte de la présence dans ces champignons de toxines cellulaires thermostables, appelées les amatoxines et phalloxines. Les amatoxines sont des octapeptides bicycliques qui inhibent la transcription en se liant l'ARN polymérase ADN-dépendante de type II des cellules eucaryotes. Un seul champignon peut contenir une dose létale.

Un tableau clinique est celui d'une hépatonéphrite aiguë, associant stéatose, nécrose centrolobulaire et insuffisance rénale par nécrose tubulaire. Après un intervalle libre de 6 à 20 heures par rapport à l'ingestion du champignon, apparaissent des troubles digestifs (vomissements, douleur abdominales et diarrhées parfois cholériformes) suivis généralement d'une défaillance circulatoire hypovolémique.

L'atteinte hépatique apparaît chez les patients dans les 48 heures, avec une élévation majeure des transaminases. Dans un cas le plus grave, s'est installée une atteinte multiviscérale : un coma convulsif, une anémie hémolytique, une défaillance cardiaque et une insuffisance rénale aiguë causant son décès qui fait suite principalement à la défaillance hépatique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, même si plusieurs agents ont été testés chez l'homme avec des résultats variables, comme les pénicillines, les antioxydants, la N-acétylcystéine, la silymarine ou l'acide thioctique [26,27].

#### 4.6 ATRACTYLIS GUMMIFERA L. (CHARDON A GLU)

Le chardon à glu ou l'*Atractylis gummifera* L. à l'état séché, est utilisé en médecine traditionnelle pour ses propriétés cicatrisantes en application locale (syphilis, furoncle, abcès, ...), sous forme de tisane comme diurétique, purgatif, antipyrétique, abortif et émétique. La méconnaissance de sa toxicité explique la survenue des accidents soit par utilisation abusives (dose, qualité, infusion, décoction, cataplasme, ...) ou par confusion avec une autre plante : *Scolymus Hispanicus* "Guernina". C'est une plante d'environnement rural facilement accessible par les enfants, utilisant accidentellement le rhizome comme une gomme à mâcher à cause de son goût sucré, ce qui explique les intoxications souvent fatales.

Toutes les parties de la plante contiennent les principes toxiques de chardon à glu, mais à des concentrations décroissantes de la racine aux feuilles, en passant par la tige, les bractées, la fleur et la graine. Les principes toxiques majeurs de l'*Atractylis gummifera* L. sont l'Atractyloside (Atractylate de potassium) et le Carboxyatractygenine. Ce sont des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative s'opposant à la formation de l'ATP à partir de l'ADP à travers la membrane mitochondriale. Leur mode d'action est à l'origine de la consommation de glucose, de l'épuisement du stock hépatique et musculaire en glycogène et de l'inhibition de la genèse du glycogène (Figure 5). [28]

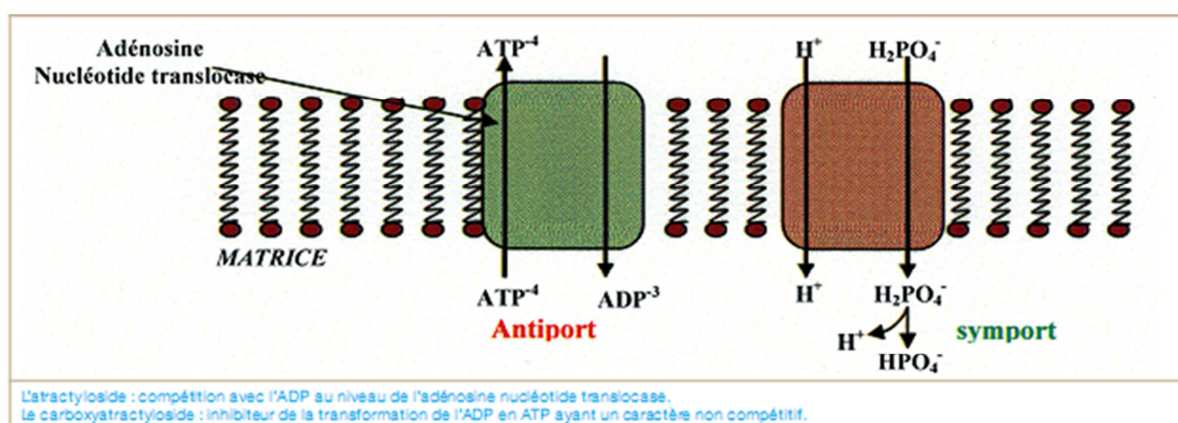


Fig. 5. Échange ATP/ADP à travers la membrane mitochondriale- [30]

Il y a deux formes d'intoxication au chardon à glu selon la quantité ingérée et avec un temps de latence variable entre 8 et 36 heures. Une forme digestive bénigne avec diarrhée, vomissement, douleurs et ballonnement abdominal dont le pronostic est favorable et sans séquelles. Une forme beaucoup plus grave avec des troubles neurologiques (coma rapide et profond), troubles de la thermorégulation (hypothermie initiale), troubles cardio-vasculaire (accélération du pouls, irrégularités tensionnelles, collapsus terminal) troubles respiratoires (hyperpnée, OAP), atteinte hépatique sévère (ictère, augmentation

des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique, TP allongé, hypoglycémie profonde, diminution du cytochrome P450), enfin, une atteinte rénale (insuffisance rénale bénigne avec élévation de la créatinine, hématurie, oligurie ou anurie). Le pronostic dans la forme grave est souvent péjorative et l'issue fatale; ce qui est le cas pour les deux enfants reçu au CAMU [29,30].

## 5 CONCLUSION

De nombreux médicaments, produits chimiques, stupéfiants et phytothérapies peuvent être à l'origine d'une toxicité hépatique. En dehors d'une exposition claire à une forte dose d'un toxique connu pour ses risques hépatiques, seule une démarche rigoureuse basée sur l'anamnèse et le diagnostic d'élimination d'autres étiologies peut permettre de retenir le diagnostic d'hépatite toxique.

Le traitement est essentiellement symptomatique. La transplantation hépatique doit être discutée dans un milieu médicochirurgical spécialisé. L'intérêt de la N-acétylcystéine est clairement documenté en prévention et pour le traitement des hépatites toxiques au paracétamol, y compris en présence d'une insuffisance hépatique aiguë. La connaissance du mécanisme moléculaire de la toxicité hépatique pourrait représenter une aide importante pour prédire l'évolutivité lésionnelle et envisager, dans l'avenir, la mise au point de thérapeutiques spécifiques innovantes.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun

## REFERENCES

- [1] Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management, and avoidance. *Drug Saf* 1993;9:441—9.
- [2] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731—9.
- [3] Sgro C, Clinard F, Ouazir K. Incidence of drug-induced hepatitis injuries: A French population based study. *Hepatology* 2002;36:451—5.
- [4] Jones AL, Dargan PI. Hepatic toxicology. In: Shannon MW, Boron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: Saunders:Elsevier; 2007. p. 223—48.
- [5] Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques Toxic hepatitis: Mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents B. Mégarbane, N. Deye, F. Baud. *Reanimation* (2007) 16, 632—642
- [6] Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, et al, editors. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1261—315.
- [7] Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F, Groupe d'Experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006;15:332—42.
- [8] Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: A critical review. *J Toxicol Clin* 1998;36:277—85.
- [9] B.H. Rumack. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin* , 40 (2002), pp. 3—20.
- [10] A.Larocque,B. Bailey .Evaluation of the risk of hepatotoxicity after acetaminophen ingestion: Where are we in 2010? *Réanimation*; 2010;19, 545—551
- [11] Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation* 2004;13:324—33.
- [12] Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: Serum concentrations and toxicity. *J Toxicol ClinToxicol* 2000;38:755—60.
- [13] Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56:1405—9
- [14] Riche H, Salord F, Marti Flich J, Jourdan C. Acidose métabolique induite par le valproate de sodium injectable. *Presse Med* 1996 ; 25 :642
- [15] Kossak BD, Schmidt Sommerfeld E, Tongsgard JH, Schoeller D. Fatty acid b oxydation during valproic acid therapy and the rôle of carnitine. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 448-449
- [16] Dumoulin A, Lapostolle F, Adnet F, Muzynski J, Baud FJ. Acidose et hyperlactatémies lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 555-557
- [17] EHRIG T, BOSRON WF, LI TK. Alcohol and aldehyde dehydrogenase. *Alcohol Alcohol* 1990, 25 : 105-116
- [18] ALBANO E, FRENCH S, INGELMANN-SUNDBERG M. Hydroxyethyl radicals in ethanol hepatotoxicity. *Frontiers in Bioscience* 1999, 4: 533-540

- [19] Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1021—9.
- [20] Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343:1467—76.
- [21] Parry MF, Wallach R. Ethylene glycol poisoning. *Am J Med* 1974 ; 57 : 143-50.
- [22] Blakeley KR, Rinner SE, Knochel JP. Survival of ethylene glycol poisoning with profound acidemia. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 515-6.
- [23] Gabow PA, Clay K, Sullivan JB, Lepoff R. Organic acids in ethylene glycol intoxication. *Ann Intern Med* 1986; 105 : 16-20.
- [24] Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings : mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986 ; 1 : 309-34.
- [25] F. Divanon, R. Leroyer, M.C. Leprince, J.P. Riby, C. Collet. A propos d'une intoxication par l'éthylène glycol. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1997 Volume 16, Numéro 3, 177-82.
- [26] Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon* 1998;36:13—24.
- [27] Enjalbert F, Rapior S, Nougier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715—57.
- [28] Skalli S, Alaoui I, Pineau, et al. L'intoxication par le chardon à glu. *Rev Santé Publique du Maroc* 2002;2395:264-86.
- [29] Chardon G, Viala A, Vignais P, Stanislas A. L'intoxication par le chardon à glu. *Thérapie* 1964;19:1313-22.
- [30] Wafa masri, abderrazak hdhili, mouldi amamou. Intoxication par *atractylis gummifera* L: à propos de deux cas cliniques RFL - Revue francophone des laboratoires Vol 39, N° 413 - juin 2009 pp. 87-91.