

Défaillances hépatiques d'origine toxique

P. HANTSON

1. Introduction

L'hépatite aiguë dans sa forme fulminante met directement en jeu le pronostic vital du patient. La forme qui sera considérée ici est la forme hyperaiguë dans laquelle un délai de moins de 7 jours est habituellement observé entre le début de l'ictère et celui de l'encéphalopathie. Les formes aiguës et subaiguës ont un pronostic différent, mais leur prise en charge symptomatique est fondamentalement identique.

Plus d'un tiers des hépatites fulminantes est clairement la conséquence de la prise ou de l'exposition à des toxiques ou médicaments (**Tableau I**) (1). De plus, lorsque l'origine de l'hépatite fulminante n'a pas pu être déterminée, une étiologie toxique au sens large reste possible puisque plus de 300 médicaments ont été incriminés dans la genèse d'hépatites fulminantes, sans compter les plantes, champignons, solvants et produits illicites.

Le pronostic de l'hépatite fulminante, quelque soit l'étiologie, reste sombre, puisque le traitement médical seul ne peut assurer une survie que dans 20 % des cas (2). Seule la transplantation hépatique en urgence est capable de modifier ce pronostic. Dans l'attente de cette transplantation, la prise en charge symptomatique du patient est essentielle à partir du service d'accueil des urgences. Elle doit porter sur l'identification correcte des signes cliniques de gravité, sur la prescription d'examen complémentaires orientés (y compris les analyses toxicologiques), ainsi que sur l'initiation

Correspondance : P. Hantson, Département des soins intensifs, Cliniques St-Luc, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
Tél. : 32-2-7642755. Fax : 32-2-7648928. E-mail : philippe.hantson@uclouvain.be

Tableau 1 – Causes principales d'hépatites aiguës d'origine toxique pouvant induire une hépatite fulminante ou subfulminante (1).

<p><i>Médicaments</i></p> <p>Paracétamol</p> <p>Antibiotiques et antifongiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Isoniazide – Amoxiciline-acide clavulanique – Quinolones (trovafloxacin) – Fluconazole <p>Anti-épileptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Valproate – Diphénythydantoïne 	<p><i>Champignons</i></p> <p>Amanites (Phalloïdes...)</p> <p><i>Substances illicites</i></p> <p>Ecstasy</p> <p><i>Solvants</i></p> <p>Tétrachlorure de carbone (CCl₄)</p> <p>Trichloréthylène</p> <p>1-2,dichloroéthane</p> <p><i>Divers</i></p> <p>Plantes</p> <p>Métaux</p>
---	--

d'un traitement de support des défaillances vitales. Il peut également exister des indications de traitement spécifique (antidotes). Enfin, l'orientation du patient en secteur hospitalier spécialisé est indiquée lorsque les critères de transplantation sont rencontrés. Il en est de même lorsque des techniques d'assistance hépatique extracorporelle sont disponibles dans l'attente de la transplantation hépatique.

2. Démarche clinique

Une anamnèse détaillée est indispensable pour dépister toute exposition à un toxique, en n'oubliant pas le milieu professionnel. L'anamnèse doit se focaliser sur la liste des médicaments utilisés, la chronologie des prises, les doses... Il faut souligner actuellement la fréquence relative des surdosages en paracétamol lors d'utilisations thérapeutiques, parfois plus difficiles à reconnaître que les tentatives de suicide avérées (3). Même en cas d'hépatite fulminante d'origine virale, il est fréquent que le patient ait absorbé des quantités significatives de paracétamol pour traiter un état pseudo-grippal (4). Les traitements par phytothérapie sont en vogue et peuvent pour certains induire une hépatotoxicité ou modifier la métabolisation d'autres médicaments (5). La toxicité hépatique secondaire à l'ingestion par méprise de certains champignons (*Amanita phalloïdes*) est également bien connue. Enfin, l'usage de substances illicites comme l'« ecstasy » peut exceptionnellement se compliquer d'une hépatite fulminante (6). Il faut systématiquement se renseigner sur la consommation alcoolique et sur la possibilité d'une hépatopathie pré-existante.

Le mode de présentation d'une hépatite fulminante d'origine toxique ne diffère pas fondamentalement de celle d'autres étiologies. Si classiquement l'asthénie et l'ictère précèdent l'altération des fonctions supérieures, en cas d'hépatite toxique liée au paracétamol, les troubles de la coagulation et l'encéphalopathie peuvent prendre le pas sur l'ictère. À noter également que dans le tableau classique de l'intoxication phalloïdienne, des diarrhées cholériques peuvent constituer un élément d'orientation diagnostique (7). L'examen clinique se focalisera essentiellement sur les anomalies neurologiques. Les manifestations cliniques de l'encéphalopathie sont multiples, allant de l'agitation au coma. La reconnaissance clinique de la progression de

l'encéphalopathie est essentielle car elle guidera en grande partie l'indication d'une transplantation hépatique. L'œdème cérébral est la principale cause de décès et est d'autant plus probable que l'encéphalopathie progresse (8). L'œdème papillaire n'est que rarement retrouvé à l'examen du fond d'œil. Une diminution de la réactivité pupillaire pourrait constituer un signe précoce d'hypertension intracrânienne.

3. Investigations biologiques et toxicologiques

La biologie de routine obtenue en urgence est extrêmement rentable pour exclure les troubles ioniques ou métaboliques fréquents. L'hypoglycémie par altération de la néoglucogénèse peut altérer une interprétation correcte de l'encéphalopathie. À surveiller également les troubles de la kaliémie, l'hypophosphatémie, mais surtout les troubles de la natrémie responsables de déséquilibres osmotiques. L'altération de la fonction rénale est un facteur de gravité. L'acidose métabolique doit être recherchée par la gazométrie artérielle car elle constitue un des critères de transplantation.

L'intérêt se portera essentiellement sur les analyses qui témoignent d'une altération de la fonction de synthèse hépatique. Il n'y pas de corrélation stricte entre le pic des transaminases (ASAT ou ALAT) et la sévérité. Les marqueurs d'insuffisance hépatocellulaire les plus pertinents sont le taux de prothrombine (exprimé sous forme d'INR) et le taux de facteur V. L'analyse de ces facteurs de coagulation doit se faire avant toute correction des troubles de la coagulation par du plasma frais congelé. L'ammoniémie artérielle est indicative de l'encéphalopathie mais elle ne constitue ni un facteur prédictif, ni un facteur pronostique.

Le bilan sanguin doit évidemment comporter toutes les recherches habituelles en présence d'une suspicion d'une hépatite d'origine virale ou auto-immune.

Les recherches toxicologiques s'orienteront essentiellement vers la recherche sanguine de paracétamol. Le nomogramme de Prescott ne peut être utilisé que pour les intoxications aiguës par des doses isolées. Dans la pratique, le patient est souvent observé au delà de la 15^e heure, soit un délai ne permettant plus l'utilisation du nomogramme. La recherche de paracétamol dans les urines a une valeur informative sur l'exposition du patient au produit. L'association de paracétamol et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est fréquente. En ce qui concerne l'intoxication par l'amanite phalloïde, le dosage de l'amanitine dans les urines (en principe possible jusqu'au 3^e-4^e jour) ne fait pas partie de la routine et n'est pas nécessaire à la prise en charge du patient.

4. Investigations par imagerie

Il est indispensable de réaliser déjà à partir du service des urgences une échographie hépatique couplée à un doppler des vaisseaux hépatiques afin d'exclure des étiologies vasculaires, tumorales ou biliaires (9).

L'examen tomodensitométrique cérébral n'est pas parfaitement corrélé avec la mesure invasive de la pression intracrânienne. Il permet d'exclure d'autres causes de coma.

5. Prise en charge thérapeutique générale et spécifique des complications précoces

Nous n'envisagerons ici que les traitements à instaurer sans délai, sans parler des complications plus tardives (infectieuses p. ex.) et sans envisager dans le détail des techniques spécifiques (hémodialyse ou assistance hépatique extracorporelle).

5.1. Cardiovasculaire

Le tableau hémodynamique classique d'une insuffisance hépatocellulaire avancée est celui d'une hypotension artérielle avec un débit cardiaque élevé et des résistances vasculaires systémiques effondrées (9). L'existence d'une insuffisance rénale aiguë associée doit faire discuter d'une hypovolémie développée pendant la période préhospitalière, et qui est particulièrement fréquente dans l'intoxication phalloïdienne.

Le remplissage peut être guidé par la mesure de la pression veineuse centrale ou par l'échographie cardiaque. Un remplissage excessif expose au risque de complications respiratoires en raison de la fuite capillaire. Les drogues inotropes positives sont rarement indiquées et peuvent réduire l'extraction de l'oxygène par les tissus. L'existence d'une acidose lactique est le reflet d'une hypoxie tissulaire et témoigne toujours d'un pronostic péjoratif.

5.2. Respiratoire

Les critères d'intubation précoces seront basés sur le caractère rapide de la progression de l'encéphalopathie. L'existence de shunts intrapulmonaires peut rendre compte également d'une hypoxémie.

5.3. Neurologique

Le principal écueil à éviter est l'usage intempestif de médicaments sédatifs qui risquent de masquer la progression de la symptomatologie neurologique. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées. L'utilisation d'autres médicaments en infusion continue comme le propofol ne peut se faire que dans un milieu de réanimation. En réanimation également se posera éventuellement l'indication de monitorer la pression intracrânienne.

5.4. Coagulation

L'hémorragie est avec l'œdème cérébral une des causes principales de décès. Les troubles de la coagulation imposent une prudence particulière lors de la réalisation

de techniques invasives (cathéter veineux central...). Outre la baisse de synthèse des facteurs de coagulation par le foie, il existe également une coagulation intravasculaire disséminée avec thrombopénie. Le risque d'hémorragie digestive est important en cas de thrombopénie (9). Il y a également un risque de saignement de la sphère ORL lors de tentatives traumatiques de mise en place d'une sonde nasogastrique. La transfusion de facteurs de coagulation ou de plasma frais congelé ne se justifie qu'en présence de complications hémorragiques, afin de ne pas perdre l'évaluation biologique de la sévérité, ou avant la réalisation d'un geste invasif.

6. Prise en charge pharmacologique

6.1. Antidotes

– Le paracétamol est la cause médicamenteuse d'insuffisance hépatique la plus commune. La prise en charge précoce de l'intoxication par un antidote spécifique, la N-acétylcystéine (NAC), est bien codifiée. Cette substance permet la reconstitution des réserves en glutathion, la correction des lésions oxydatives liées au métabolite NAPQI, et constitue une source de sulfate pour reconstituer des réserves pour les réactions de sulfoconjugaison (10). L'efficacité de la NAC est maximale dans les huit premières heures et ne s'étend pas au-delà de la 24^e heure. La posologie recommandée, par voie intraveineuse, est la suivante : 150 mg/kg en 30 min en dose de charge, puis 50 mg/kg en 4 heures, puis 100 mg/kg en 16 heures. Dans les formes d'intoxication par le paracétamol observées tardivement, certains auteurs poursuivent la NAC jusqu'à la non détection du paracétamol plasmatique. La NAC n'a pas démontré son efficacité dans les insuffisances hépatiques toxiques d'autre étiologie que le paracétamol. La NAC a également été proposée dans le traitement de l'hépatite fulminante non spécifiquement liée au paracétamol, en raison de propriétés hémodynamiques qui permettraient une amélioration du débit cardiaque et du transport d'oxygène (11, 12).

– Dans l'intoxication par l'amanite phalloïde, deux antidotes ont été proposés, la pénicilline G et la silibinine, comme inhibiteur compétitif du système de transport des amatoxines par le foie (13). Il paraît contradictoire d'utiliser les deux molécules simultanément. L'expérience avec la silibinine (extrait du chardon marie) est particulièrement développée en Allemagne (Munich) (14). Les auteurs munichoïses, sur base essentiellement d'études rétrospectives, préconisent la silibinine sans la pénicilline pour toutes les intoxications par l'amanite phalloïde. Le bénéfice attendu est probablement plus important pour les formes modérées d'intoxications vues précocement. La dose à administrer est de 5 mg/kg la première heure suivie de 20 mg/kg/24 h.

6.2. Autres médicaments

– Il n'existe pas de données permettant de valider l'utilisation prophylactique d'inhibiteurs de la pompe à protons, mais de nombreux centres la proposent au vu de la fréquence des hémorragies digestives.

- Il n'existe pas de données justifiant l'utilisation prophylactique d'antibiotiques. À nouveau, certains centres la préconisent pour les patients présentant une encéphalopathie de grade III-IV et qui ont été intubés. L'utilisation systématique d'une solution de décontamination digestive reste controversée.
- Prostaglandines E1 : un rôle hépatoprotecteur des prostaglandines E1 a été évoqué dans plusieurs modèles expérimentaux d'insuffisance hépatique d'étiologie variable (15). Il n'y cependant pas d'études contrôlées démontrant une amélioration nette du pronostic. Il existe des effets secondaires, notamment une hypotension artérielle. Les prostaglandines E1 ne sont pas recommandées en urgence.
- Lactulose : l'intérêt du lactulose dans les encéphalopathies de grade III ou IV n'est pas démontré.

7. Épuration digestive

- Il convient de respecter les diarrhées de l'intoxication par l'amanite phalloïde car il s'agit de la principale voie d'élimination des toxines.
- Toujours dans cette intoxication, l'administration itérative de charbon de bois activé est préconisée pour réduire le cycle entéro-hépatique des toxines. Aucune étude ne vient confirmer une modification du pronostic.

8. Assistance hépatique extracorporelle

La transplantation hépatique reste le traitement de choix de l'hépatite fulminante. Les taux de survie à 1 an sont actuellement proche de 90 %.

Il est essentiel d'identifier dès l'admission en urgence les patients qui présentent dès l'admission dans le service des urgences des critères de sévérité rendant la transplantation indispensable. Les critères de transplantation (toutes étiologies confondues) les plus simples à utiliser sont ceux de Clichy, à savoir une encéphalopathie de grade III ou IV associée à un taux de facteur V inférieur à 20 % pour les patients de moins de 30 ans et de moins de 30 % pour ceux de plus de 30 ans (16). Pour l'hépatite fulminante liée au paracétamol, les critères du King's College sont largement utilisés : pH < 7,3 ou combinaison d'une encéphalopathie de grade III-IV, d'un INR > 7,7 et d'une créatininémie > 3,3 mg/dl (17). On y ajoutera aussi l'existence d'une lactatémie > 3,0 mmol/l (18). Il faut se souvenir que les hépatites fulminantes liées au paracétamol, qui sont les plus fréquentes, ont le meilleur taux de survie sans transplantation (19). Il n'y a pas de critères de transplantation spécifiques pour l'intoxication par l'amanite phalloïde. Une revue récente insiste sur les 2 facteurs suivants : un délai entre l'ingestion et les diarrhées < 8 h, et un INR > 6 au 4^e jour, l'encéphalopathie n'étant pas un critère absolu (20).

Il existe un intérêt croissant pour des techniques d'assistance hépatique extracorporelle. La plus commune, le système MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), est une technique de dialyse sur albumine avec détoxification secondaire sur colonne de charbon et sur résine (21). Il existe des données en faveur d'une amélioration des paramètres neurologiques et cardiocirculatoires grâce à cette technique, mais aucune étude contrôlée randomisée n'a montré une modification du pronostic dans l'hépatite fulminante. Ces techniques ne seront entreprises que chez les patients présentant les critères de transplantation, dans l'attente du greffon (22). Leur utilisation trop précoce, avant l'apparition des signes de sévérité, rendrait caduque l'interprétation de leur efficacité.

9. Conclusion

En conclusion, la prise en charge précoce des défaillances hépatiques toxiques fait appel à une identification des défaillances vitales et à une orientation du patient en milieu spécialisé lorsque des critères de transplantations sont présents. Un traitement par antidotes est incapable à lui seul d'influencer le pronostic dans les intoxications admises tardivement et la transplantation hépatique, éventuellement précédée de techniques d'assistance, reste alors le seul recours.

Références bibliographiques

1. Wittebole X, Laterre PF. Prise en charge des hépatites fulminantes d'origine toxique en réanimation. *Réanimation* 2001 ; 10 : 418-25.
2. Reigler JL, Lake J. Fulminant hepatic failure. *Med Clin N Am* 1993 ; 77 : 1057-83.
3. Dart RC, Bailey C. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007 ; 27 : 1219-30.
4. Yaghi C, Honein K, Boujaoude J, Slim R, Moucari R, Sayegh R. Influence of acetaminophen at therapeutic doses on surrogate markers of severity of acute viral hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 763-8.
5. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 521-6.
6. Andreu V, Mas A, Bruguera M et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 394-7.
7. Krenová M, Peclová D, Navrátil T. Survey of Amanita phalloides poisoning: clinical findings and follow-up evaluation. *Hum Exp Toxicol* 2007 ; 26 : 955-61.
8. Almal T, Schroeder T, Ranek L. Cerebral blood flow and liver function in patients with encephalopathy due to acute and chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1989 ; 24 : 299-303.
9. Colin C, Trepo C, Merle P. Prise en charge des hépatites aiguës jusqu'à la transplantation hépatique. *Réanimation* 2007 ; 16 : 612-7.
10. Boobis AR, Tee LBG, Hampden CE, Davies DS. Freshly isolated hepatocytes as a model for studying the toxicity of paracetamol. *Food Chem Toxicol* 1986 ; 24 : 731-6.

11. Harrison PM, Wendon JA, Glimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1852-7.
12. Walsh TS, Hopton P, Lee A. The beneficial haemodynamic effects of N-acetylcysteine are shortlived in patients with fulminant hepatic failure. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : S313.
13. Zilker T. Intoxications par les champignons. In: Jaeger A, Vale JA, Eds. *Intoxications aiguës*. Paris : Elsevier ; 1999. 393-415.
14. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Amatoxin poisoning-comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin. *Dtsch Med Wochensh* 2008 ; 133 : 2261-7.
15. Peltekian KM, Makowka L, Williams R, Blendis LM, Levy GA. Prostaglandins in liver failure and transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996 ; 2 : 236-42.
16. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Sem Liver Dis* 1986 ; 6 : 97-106.
17. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterol* 1995 ; 109 : 1907-16.
18. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002 ; 359 : 558-63.
19. Schiødt FV, Atillasoy E, Shakil AO et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999 ; 5 : 29-34.
20. Escudié L, Francoz C, Vinel J-P et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 466-73.
21. Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008 ; 21 ; 857-66.
22. Wai CT, Lim SG, Aung MO et al. MARS: a futile tool in centres without active liver transplant support. *Liver Int* 2007 ; 27 : 69-75.