

1. Généralité

L'hépatotoxicité : est définie comme le pouvoir qu'un xénobiotique (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. Un xénobiotique peut non seulement produire directement des effets toxiques par ses propriétés physiques mais aussi indirectement. Une réactivité chimique intrinsèque est possible lorsque le métabolisme hépatique aboutit à la production locale de structure radicalaire à forte réactivité chimique conduisant à une nécrose hépatique.

Le foie assure une grande part du catabolisme des xénobiotiques grâce à son équipement enzymatique, sa localisation anatomique et sa vascularisation abondante. Ce processus, appelé détoxification, a pour but de rendre ces xénobiotiques plus hydrophiles, afin de faciliter leur élimination. Ces particularités du foie en font néanmoins une cible pour les composés toxiques. En effet, bien que la plupart des réactions de catabolisme conduisent à la production d'un composé moins toxique que la molécule dont ce dernier est issu, il est relativement fréquent que ces modifications conduisent à un métabolite plus toxique.

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). De plus, lorsque l'origine de l'hépatite 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.

Anatomie du foie

Le Foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Ses dimensions sont en moyenne de 16 cm de haut, 28 cm de large et 8 cm d'épaisseur. Son poids est d'un peu plus de 1,5 kg. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit (figure 1).

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte).

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit. Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs (figure 2).

Chaque lobe du foie est divisé en deux segments ; on compte 8 segments en tout. Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales : lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être extraite, la résection suit souvent ces contours anatomiques (figure 3).

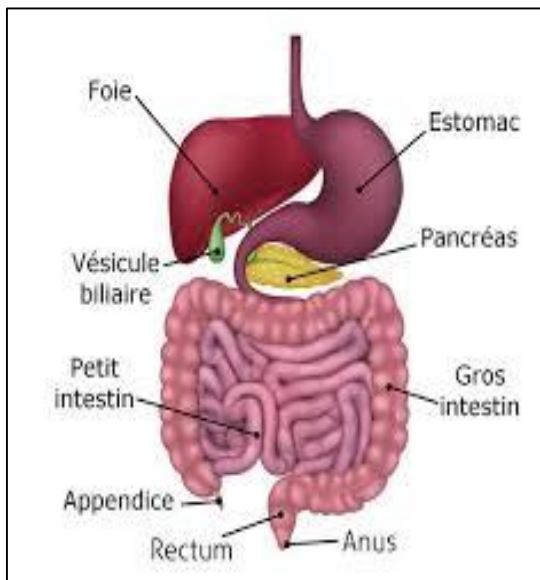


Figure 1 : le foie dans l'appareil digestif

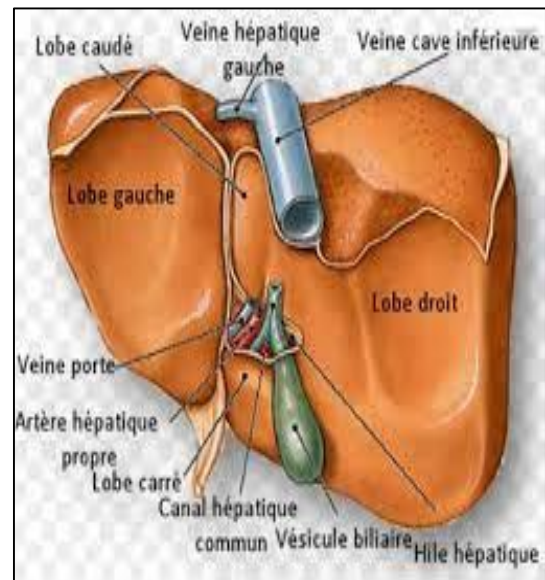


Figure 2 : lobes du foie

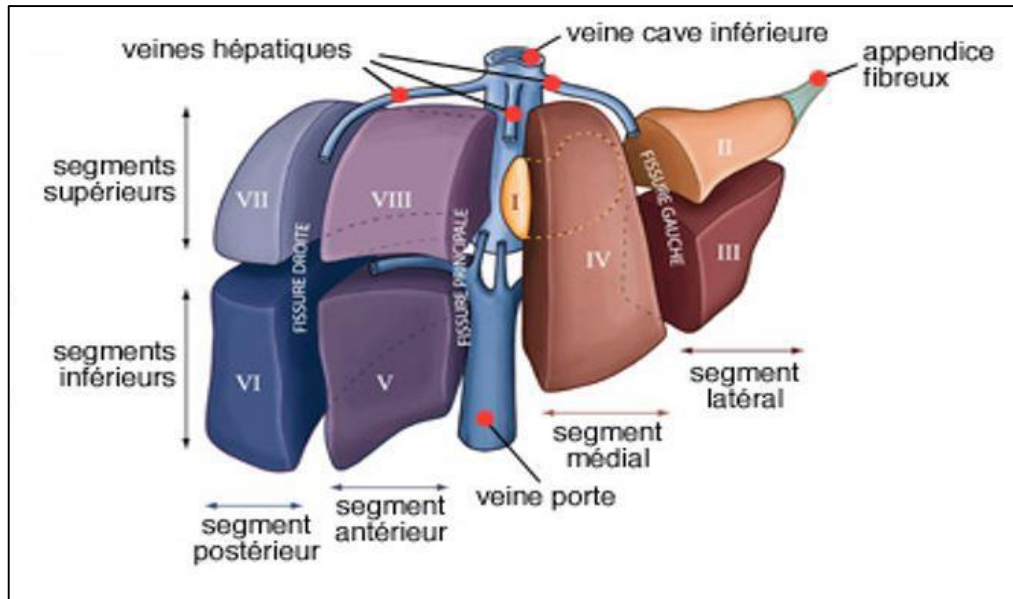


Figure 3 : segments hépatique

Structure de tissu hépatique

Le foie est composé de différents types cellulaires : les hépatocytes (60 à 65% des cellules hépatiques), les cellules endothéliales sinusoidales (15 à 20 %), les cellules de Kupffer (8 à 12 %), les cellules stellaires ou de Ito (3 à 8 %), les cholangiocytes (cellules épithéliales constituant le canal biliaire, 3 à 5%) et les cellules dendritiques hépatiques (moins de 1 %).

Les cellules endothéliales sinusoidales forment les sinusoides. C'est à ce niveau que le sang artériel et portal se mélange, fournissant l'oxygène et les nutriments aux différentes cellules constituant le foie. Les hépatocytes sont des cellules hautement spécialisées. Elles remplissent la plupart des fonctions métaboliques hépatiques. Ce sont des cellules dites polarisées, c'est-à-dire que leurs membranes plasmiques selon leurs positions, nommées basales ou apicales, présentent des fonctions différentes (figure 6).

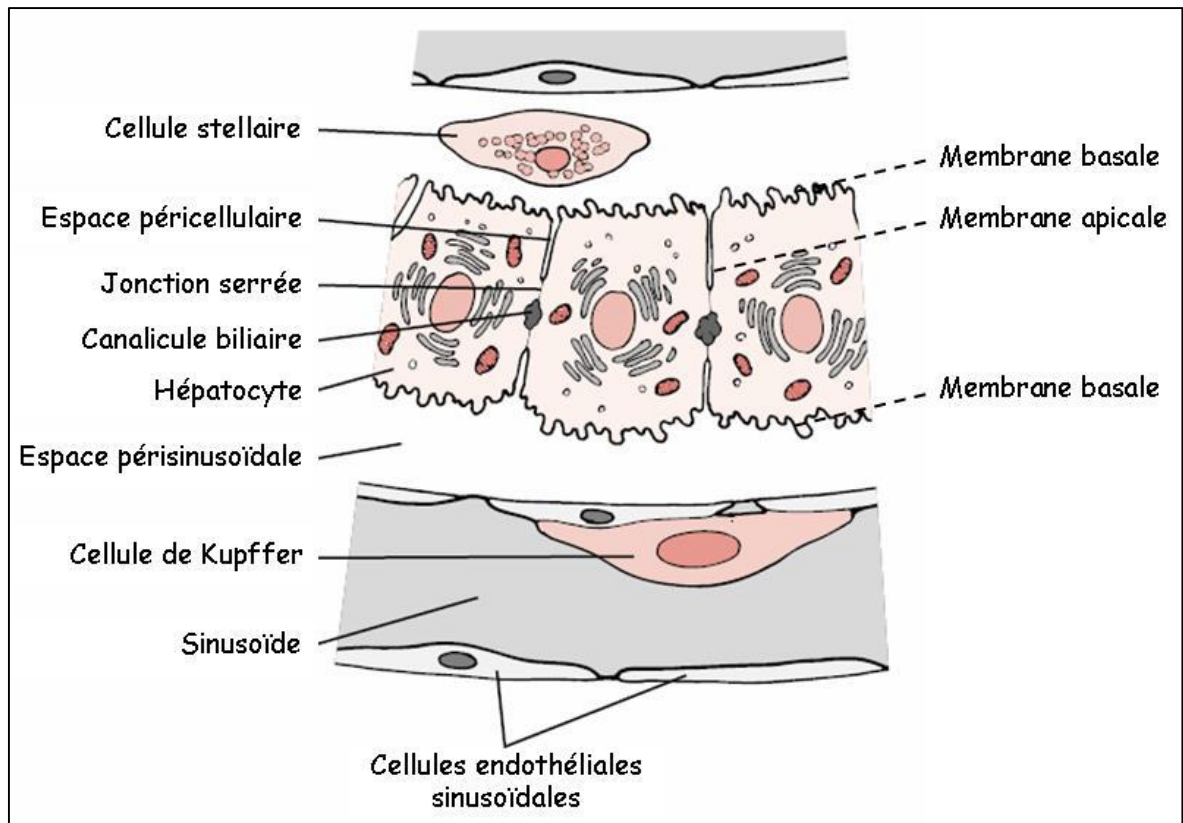


Figure 6 : Localisation des différents types cellulaires constituant le foie.

Histologiquement, le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire. Les branches de l'artère hépatique et de la veine porte sont situées aux angles des limites du lobule dans les espaces portes. Le sang venant des espaces portes converge, par les sinussoïdes situés entre les travées hépatocytaires, vers une petite veine hépatique terminale (veine centrolobulaire), dans chaque lobule. Les veines centrolobulaires se jettent dans la veine sus-hépatique (figure 4 et 5). La circulation est réalisée de manière centripète, de l'espace porte vers la veine centro-lobulaire alors que la bile circule de manière centrifuge vers les espaces portes. La bile est synthétisée par tous les hépatocytes et excrétée dans un système de minuscules canalicules qui forment un réseau anastomosé entre les hépatocytes. Les canalicules n'ont pas de paroi propre mais se présentent sous forme de fins conduits ménagés entre les hépatocytes, les parois des canalicules étant formées par les membranes plasmiques de hépatocytes.

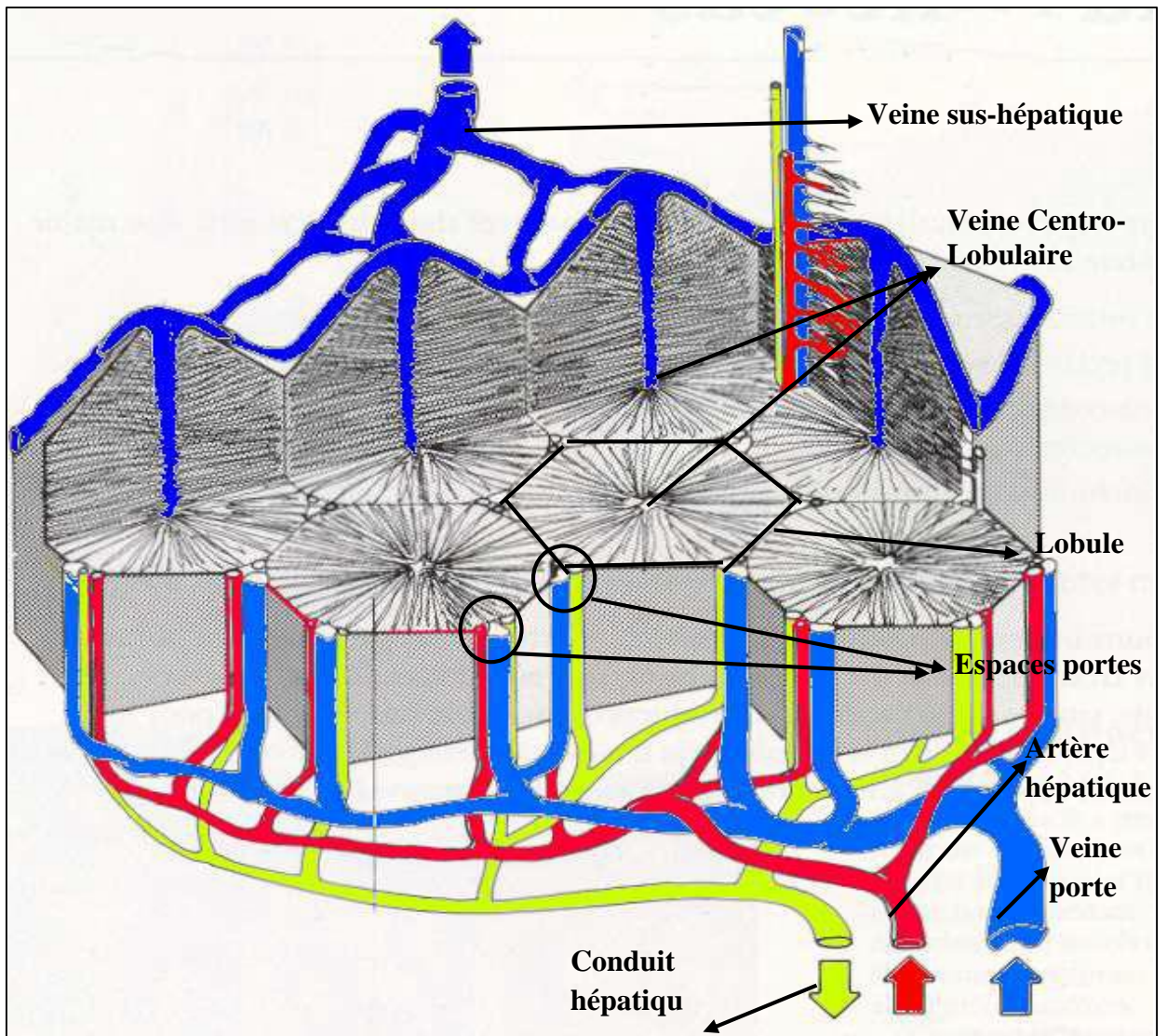


Figure 4 : Schéma d'un lobule hépatique

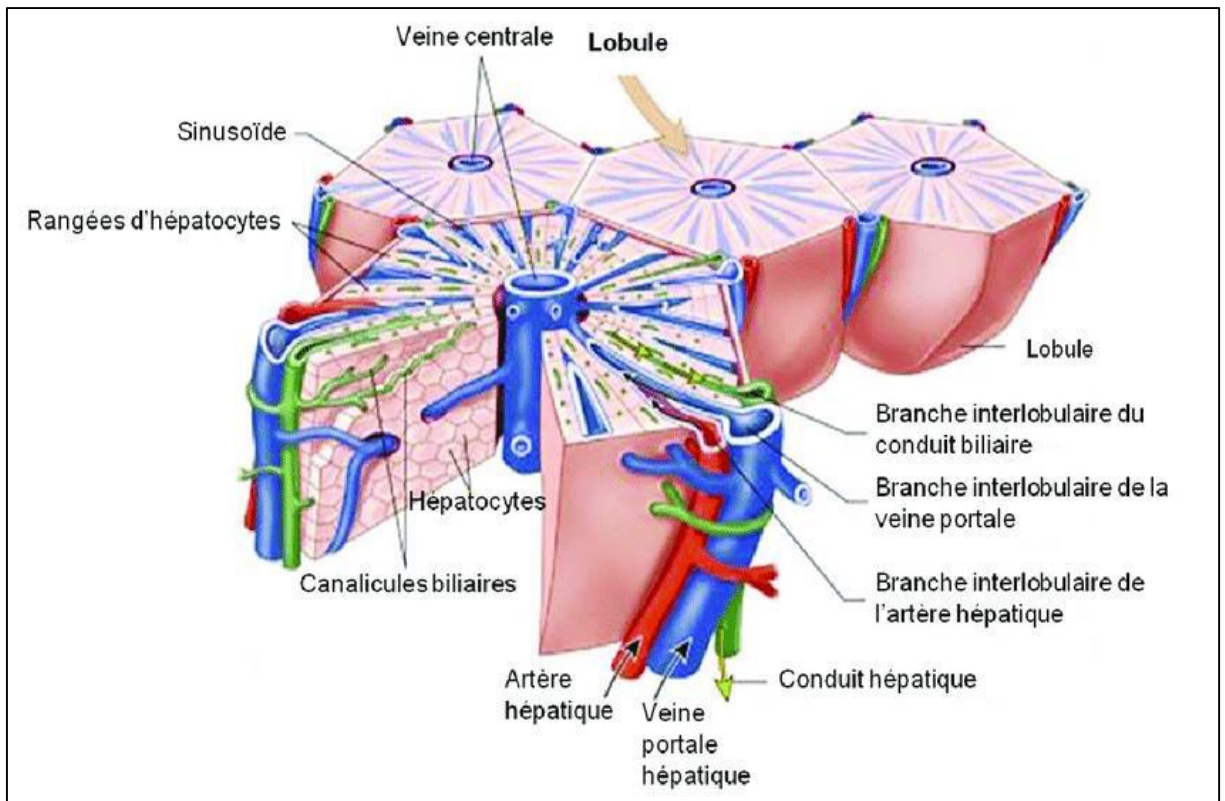


Figure 5 : Structure d'un lobule hépatique

Physiologie du foie :

Du fait de ses capacités de stockage et de synthèse, le foie a un rôle clef dans la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme. Il adapte son action selon le statut nutritionnel de celui-ci et est la plaque tournante connectant différents tissus tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux.

L'organisme dépend de l'alimentation pour son approvisionnement en source d'énergie. Comme la prise de nourriture est discontinue et entrecoupée de périodes plus ou moins longues de jeûne, l'organisme a besoin de stocker l'apport en nutriments excédentaire (glucose, acide gras et aminoacides) afin de pouvoir l'utiliser par la suite. Cette réserve d'énergie est conservée sous forme de glycogène pour le glucose, sous forme de protéines pour les acides aminés, dans le foie et les muscles squelettiques, et sous forme de TGs pour les acides gras, dans le foie et le tissu adipeux blanc (WAT, White adipose tissue). Au cours du jeûne, le foie est le principal producteur de sources d'énergies. Pour cela, il synthétise du glucose et des corps cétoniques (beta-hydroxybutarate, acétoacétate et acétone). Il exporte dans la circulation sanguine ces composés afin qu'ils soient utilisés par les autres organes. Le tissu adipeux blanc et les muscles vont également mobiliser leurs réserves et libérer dans

la circulation différents composés. Le foie va jouer un rôle central en les captant et en les utilisant afin de produire le glucose et les corps cétoniques

Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (dites xénobiotiques). Alors que les substances hydro-solubles peuvent être directement éliminées par les reins, les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie.

Le foie constitue une des premières lignes de défense immunitaire, après l'intestin, contre les différents pathogènes et toxines. Il contient de nombreuses cellules du système immunitaire inné, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les cellules NK (natural killer). Il permet également de mettre en place un seuil de tolérance contre les antigènes issus de l'alimentation.

Le foie stocke de nombreux composés, (fer, vitamines) qui sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme. Le foie est également un organe où a lieu la synthèse d'un grand nombre de protéines utiles à l'ensemble de l'organisme. Il s'agit notamment de l'albumine, la transferrine, les lipoprotéines mais aussi des protéines reliées au système immunitaire, ainsi que la plupart des facteurs impliqués dans la régulation de la coagulation.

Type d'hépatotoxicité

Les hépatotoxicités liées aux xénobiotiques, comme les médicaments, les substances d'origine naturelle et les agents chimiques, constituent une cause importante d'atteinte hépatique. Elles constituent un véritable défi pour les cliniciens, l'industrie pharmaceutique, et les agences de santé.

1. Les hépatotoxicités intrinsèques (dose dépendante)

Les hépatotoxicités intrinsèques font référence aux xénobiotiques capables de causer une nécrose hépatocellulaire prévisible et reproductible chez l'homme, lorsqu'une dose seuil est dépassée (surdosage). Elles ont pour origine la substance elle-même ou l'un de ses métabolites. La période de latence entre l'exposition et le début de l'hépatotoxicité est brève, de quelques heures à quelques jours. Dans ce cas, l'hépatite est prévisible, très précoce, sans signe d'hypersensibilité et son évolution est souvent fatale sans transplantation hépatique. Le prototype est l'intoxication au paracétamol lors d'une tentative de suicide. Ce surdosage

peut être aussi involontaire et facilité par un cofacteur comme la consommation régulière et excessive d'alcool (figure 7).

2. Les hépatotoxicités idiosyncrasiques

Contrairement aux hépatotoxicités intrinsèques, les hépatotoxicités idiosyncrasiques ne concernent que certains sujets qui présentent des facteurs individuels de sensibilité. La période de latence entre exposition au médicament et réaction toxique est dans ce cas variable, généralement entre un et trois mois, bien que des atteintes aient été rapportées comme ayant une latence pouvant aller jusqu'à un an. Selon l'American College of Gastroenterology, ces hépatotoxicités seraient le résultat d'interactions complexes entre l'environnement, le xénobiotique et l'hôte (facteurs génétiques, âge, sexe, facteurs immunitaires, maladies pré-existantes). Deux types d'hépatotoxicités idiosyncrasiques sont cependant distinguées : métaboliques ou à médiation immune (figure 7).

2.1 Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique

Des déterminants génétiques, à l'origine de métabolismes aberrants, ont été incriminés dans le développement de ces toxicités. Une accumulation locale de métabolites toxiques, altérant les protéines, les lipides et l'ADN, a été suggérée. Ces modifications biochimiques produiraient un stress oxydant à l'origine d'un déséquilibre de la balance redox et de la peroxydation lipidique, entraînant la nécrose des hépatocytes. Les mitochondries, les microtubules et le réticulum endoplasmique peuvent également être affectés, altérant la signalisation cellulaire. La régulation des transporteurs d'efflux est également altérée et des mécanismes immunologiques ont été mis en évidence. Ainsi, des néoantigènes peuvent être formés à la suite de l'interaction du métabolite avec des protéines exprimées par l'hépatocyte, pouvant conduire à une immunogénicité et une activation du système immunitaire. Cependant, aucune manifestation d'hypersensibilité n'est observée en pratique médicale. L'amiodarone, le diclofenac ou le valproate de sodium sont des médicaments connus pour induire ce type d'hépatotoxicité.

2.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immune

Les hépatotoxicités idiosyncrasiques à médiation immune (HIMI) constituent les formes d'hépatotoxicité les moins bien connues. Elles sont rares : elles concernent moins de 1 sujet sur 10 000 pour les atteintes sévères. Leur caractère imprévisible ne permet pas de les identifier avant les dernières étapes du développement clinique. La détermination des

susceptibilités individuelles conduisant à la survenue des HIMI est nécessaire pour en comprendre les mécanismes. Ces susceptibilités peuvent être phénotypiques ou génétiques, concernant des gènes de l'immunité ou impliqués dans le métabolisme des médicaments. Ces atteintes peuvent être accompagnées de signes cliniques et histologiques révélant une hypersensibilité. Ainsi, des éruptions cutanées (rashes), accompagnées de fièvre, de douleurs articulaires (de type inflammatoire), d'adénopathies, et d'une augmentation du nombre de granulocytes éosinophiles dans le sang, peuvent être observés. Des infiltrats leucocytaires dans le foie ont également été décrits. Chez les individus développant ces hépatotoxicités, la durée d'exposition médicamenteuse est en général d'une à huit semaines. La récurrence des symptômes en cas de ré-administration survient après la prise d'une ou deux doses.

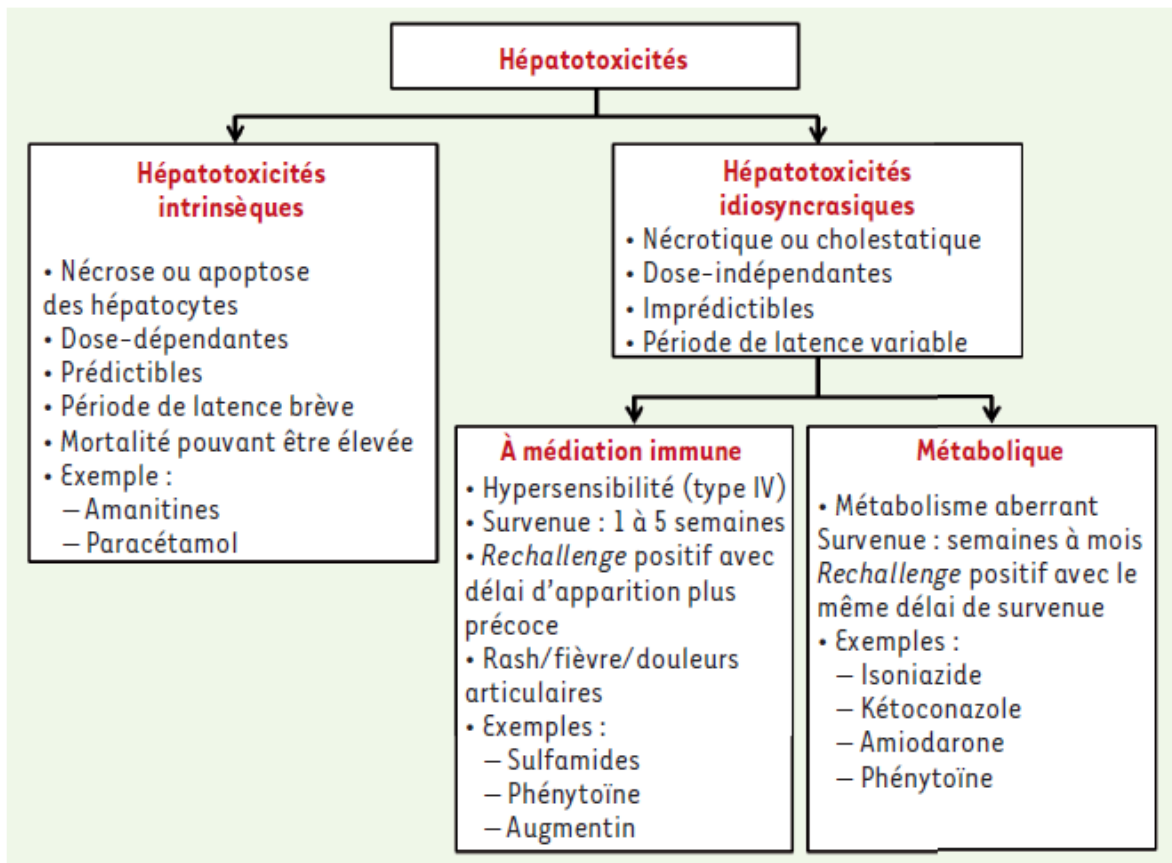


Figure 7 : type d'hépatotoxicité

Classification des atteintes hépatiques

L'atteinte hépatique est classée en cytolytique, cholestatique ou mixte selon la valeur du rapport (exprimé en multiple de la normale) :

$$R = \text{valeur de l'ALAT} / \text{Valeur des phosphatases alcalines}$$

Une atteinte cytolytique se traduit par une élévation isolée des transaminases hépatiques (ou $R \geq 5$).

Une atteinte cholestatique se traduit par une élévation isolée des phosphatases alcalines (ou $R \leq 2$).

Une hépatite est considérée comme aigüe lorsque les bilans hépatiques présentent des anomalies durant trois mois successifs. Elle sera désignée comme chronique si ces anomalies persistent au-delà de 3 mois.

Mécanismes de l'hépatotoxicité

4.1 Formation de métabolites réactifs (hépatite cytolytique)

De nombreux médicaments sont métabolisés au sein de l'organisme, et en particulier au niveau du foie. Ce métabolisme peut comprendre plusieurs étapes incluant une biotransformation par les cytochromes P450 et la conjugaison du métabolite généré avec une molécule endogène (acide glucuronique, sulfate, acétate, glycine, etc.). En général, ce métabolisme rend les médicaments plus solubles en phase aqueuse, permettant une meilleure élimination par voie urinaire et biliaire. La biotransformation par le cytochrome P450 génère habituellement un métabolite stable, mais, dans certains cas, il peut y avoir formation d'un métabolite « réactif ».

Les conséquences délétères de la formation en grande quantité d'un métabolite réactif sont variées, et les travaux expérimentaux ont permis d'identifier plusieurs événements importants qui peuvent concourir à la mort des hépatocytes. Un premier événement important est la fixation covalente du métabolite réactif à l'ADN qui entraîne des altérations susceptibles d'activer p53, une protéine qui peut orienter la cellule vers la mort cellulaire par une voie dite « mitochondriale » si les lésions de l'ADN sont trop abondantes (figure 9). Le deuxième événement jouant un rôle majeur dans la toxicité cellulaire des métabolites réactifs est le stress oxydant.

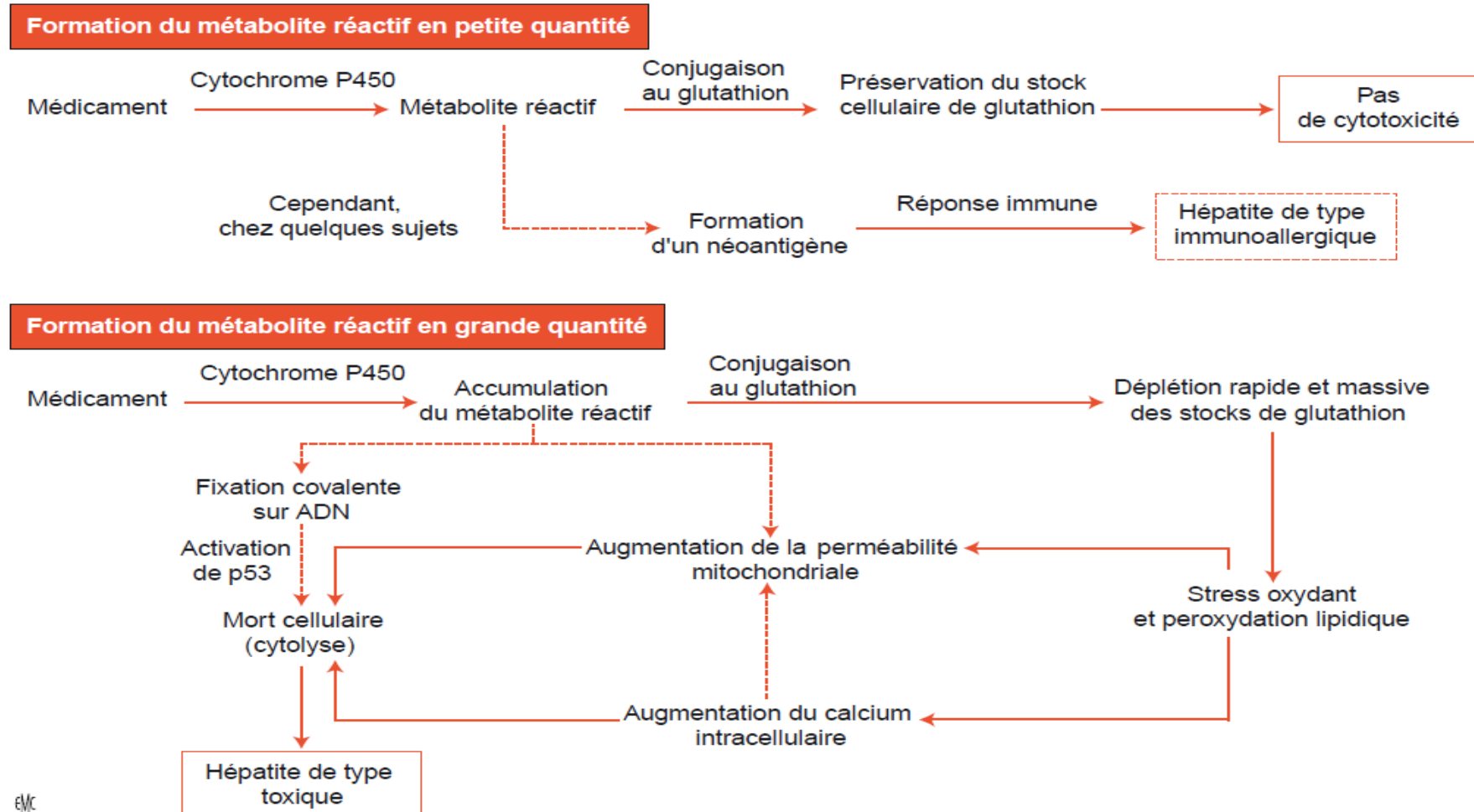
En effet, la fixation massive de ces métabolites au glutathion (grâce à son groupement thiol-SH) va entraîner une diminution des stocks de cette molécule antioxydante. Le glutathion est une molécule qui joue un rôle majeur dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des xénobiotiques, étant donné que c'est un cofacteur de plusieurs enzymes cytosoliques et mitochondriales, telles que les glutathion peroxydases et les glutathion transférases.

La diminution des réserves cellulaires de glutathion va alors progressivement entraîner un stress oxydant puisque les ERO constamment générées dans certains compartiments cellulaires (tels que les mitochondries) ne sont plus suffisamment éliminées. L'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^\cdot) sont les principales ERO générées au sein des cellules. Les ERO en excès vont ensuite attaquer secondairement différentes molécules telles que les protéines, les acides nucléiques (incluant l'ADN mitochondrial) et les lipides (figure. 9).

L'attaque des lipides par les ERO constitue le processus de peroxydation lipidique qui consiste notamment en une dégradation des acides gras insaturés en molécules aldéhydiques telles que le malondialdéhyde et le 4-hydroxynonéal. Ces molécules sont elles-mêmes extrêmement réactives et toxiques et peuvent alors attaquer des protéines et l'ADN. Ainsi, certains métabolites réactifs vont pouvoir altérer des constituants cellulaires directement par fixation covalente sur une protéine ou l'ADN, mais aussi indirectement par l'intermédiaire du stress oxydant et de la peroxydation lipidique (figure 9).

Enfin, les ERO et certains produits de la peroxydation lipidique peuvent altérer les fonctions et la structure des mitochondries, en particulier en perturbant la perméabilité de leurs membranes, ce qui peut aboutir à la mort cellulaire. Le stress oxydant secondaire à la diminution des stocks de glutathion induit également une augmentation du calcium intracellulaire. En effet, ce stress induit l'inhibition d'une enzyme localisée dans la membrane plasmique (la calcium-adénosine triphosphatase [ATPase] ou PMCA) qui joue un rôle majeur dans l'expulsion du calcium hors de la cellule.

L'élévation du calcium dans la cellule est un événement qui peut alors aboutir à la mort des hépatocytes par nécrose, ou par apoptose (appelée également mort cellulaire programmée), par des mécanismes impliquant des altérations mitochondriales. L'augmentation du calcium intracellulaire active de plus différentes enzymes telles que des protéases, des phospholipases et des endonucléases, ce qui peut participer également à l'induction de la mort cellulaire.



EMC

Figure 8 : Conséquences physiopathologiques de la génération d'un métabolite réactif au niveau des hépatocytes.

Dysfonctionnement mitochondrial

Inhibition de l'oxydation des acides gras

Certains médicaments, tels que l'acide valproïque, l'ibuprofène, la tianeptine, l'amiodarone, la stavudine (d4T) et le tamoxifène sont capables d'inhiber la b-oxydation mitochondriale des acides gras. Bien que ces médicaments inhibent la dégradation des acides gras par différents mécanismes (Fig. 2), la principale conséquence de l'inhibition de la b-oxydation dans l'hépatocyte est l'accumulation des acides gras sous forme libre, ou estérifiés en triglycérides.

Cette accumulation de lipides, également appelée stéatose, peut être associée à la mort cellulaire. En effet, lorsqu'elle est sévère, l'inhibition de la b-oxydation mitochondriale peut entraîner une déplétion des stocks d'ATP, indispensables à la survie cellulaire. De plus, la mort cellulaire pourrait être également favorisée par l'accumulation des acides gras libres qui présentent de nombreux effets délétères, en particulier au niveau mitochondrial

L'inhibition de la b-oxydation mitochondriale induit classiquement une stéatose dite microvésiculaire, plus grave et se traduit par l'accumulation de plusieurs petites gouttelettes lipidiques dispersées dans le cytoplasme de l'hépatocyte, laissant le noyau en position centrale. Elle entraîne alors une insuffisance hépatique non réversible. La stéatose macrovésiculaire est caractérisée par la présence d'une goutte de graisse de grande taille et déviant le noyau de l'hépatocyte en périphérie, elle s'observe lors de l'intoxication alcoolique ou lors de la prise de corticoïdes. Il est important de souligner que la stéatose hépatique est fréquemment retrouvée chez les sujets présentant une obésité et un diabète de type 2.

Ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale

Il existe, au niveau des membranes mitochondriales, plusieurs protéines dont l'arrangement spatial constitue un « pore », qui est à l'état fermé dans des conditions physiologiques. Les protéines voltage-dépendent anion channel (VDAC), adénine nucléotide translocase (ANT) et cyclophiline D sont trois constituants importants de ce pore, encore appelé « pore de transition de perméabilité mitochondriale » (PTPM). Certains médicaments sont capables d'entraîner une ouverture du PTPM, comme par exemple le diclofénac, l'acide salicylique, le nimésulide et l'acide valproïque. Le métabolite réactif du paracétamol, peuvent également induire une ouverture de ce pore. Cependant, les mécanismes précis par lesquels ces

molécules induisent l'ouverture du PTPM ne sont pas encore connus. Les conséquences de l'ouverture du PTPM peuvent être dramatiques pour l'homéostasie cellulaire, en particulier en provoquant la mort des hépatocytes, par nécrose ou par apoptose, en fonction du nombre de mitochondries impliquées. En effet, l'augmentation de la perméabilité de la membrane interne va être associée à une profonde perturbation de la phosphorylation oxydative ayant pour conséquence une chute de la synthèse d'ATP. Si de nombreuses mitochondries subissent l'ouverture du PTPM, la chute des stocks d'ATP est importante et entraîne la mort de la cellule par nécrose, en particulier par l'intermédiaire d'une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium.

Accumulation des acides biliaires (La cholestase)

Elle peut résulter d'une toxicité directe sur les canaux biliaires ou d'une interaction avec les fonctions de sécrétion biliaire, notamment avec les transporteurs d'acides biliaires, d'anion organique, de glutathion, de phospholipides et de cholestérol, déclenchant une stase de ces substances. Cependant, une cause idiosyncrasique est également possible

De nombreux médicaments sont capables d'induire une cholestase, tels que les stéroïdes anabolisants, les oestrogènes, les androgènes et les contraceptifs oraux, mais également avec les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, les AINS, les macrolides, la ciclosporine, la rifampicine et l'amiodarone.

La cholestase peut être extra hépatique et due à une obstruction biliaire à l'extérieur du foie (calculs, tumeurs, atresie des voies biliaires ou cholangite sclérosante) ou intra hépatique avec altération de l'hépatocyte causée par des médicaments, des déficits génétiques en transporteurs, des infections ou une cirrhose biliaire primitive.

Le glibenclamide, la rifampicine, l'érythromycine et la chlorpromazine peuvent être responsable d'une cholestase par inhibition des transporteurs d'acides biliaires (protéines BSEP (bile salt export pump) et MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2)). La cholestase peut résulter également d'une toxicité directe suite à la formation de métabolites réactifs dans les hépatocytes. D'autres mécanismes peuvent également être mis en évidence : Le diclofénac, le tacrolimus et la cimétidine sont responsables de l'altération de la dynamique des canalicules biliaires en inhibant MLCK (Myosin Light-Chain Kinase) ce qui diminue les taux de myosine phosphorylée et par conséquent atténue la contraction

4.2 Activation du système immunitaire (Hépatites immunoallergiques)

Ce sont des hépatites rares, sans relation effet-dose dont les délais d'apparition sont relativement longs. Ce type d'atteinte est caractérisé par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades ainsi que par une réaction rapide et aggravée lors de la ré-administration de la molécule après guérison.

Les Hépatites immunoallergiques sont fréquemment liées à une réaction dirigée contre un néoantigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur des constituants de l'hépatocyte présents sur la membrane plasmique. Ces néoantigènes déclenchent l'activation des cellules T auxiliaires qui, par la production de cytokines, activent les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules Natural Killer et les lymphocytes B, producteurs d'anticorps. Néanmoins, tous les haptènes ne provoquent pas de lésions hépatocytaires, ce qui suggère que d'autres facteurs sensibilisants doivent jouer un rôle : infection, syndrome inflammatoire, lésion hépatique pré-existante...

Les néoantigènes peuvent encore induire la formation d'autoanticorps dirigés contre différentes formes de cytochrome P450, comme par exemple, les autoanticorps anti-CYP2E1 dans les hépatites à l'halothane. Il n'est pas clairement établi que ces autoanticorps sont des acteurs plutôt que de simples témoins des lésions hépatiques.

La production de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires est augmentée au cours des hépatopathies médicamenteuses (ROI, NO, TNF-alpha, IL-1...) et elles pourraient participer à l'aggravation des lésions. Les cellules de Kupffer peuvent aussi être activées et intervenir par leurs capacités de phagocytose et de production de nombreux médiateurs de l'inflammation. Mais la réponse immunitaire non spécifique produit aussi des médiateurs anti-inflammatoires. La modulation de cette réponse pourrait par conséquent avoir soit un rôle délétère soit au contraire un rôle protecteur

Toxicité vasculaire

La toxicité vasculaire hépatique peut se manifester d'abord par l'atteinte des sinusoides et entraîner des phénomènes de dilatation voire de destruction des cellules endothéliales conduisant à la péliose (dilatations kystiques remplies de sang). Les dérivés stéroïdiques, l'azathioprine et les dérivés de l'arsenic en sont les plus souvent responsables. La veine centro-lobulaire peut se retrouver obstruée lors de maladie veino-occlusive.

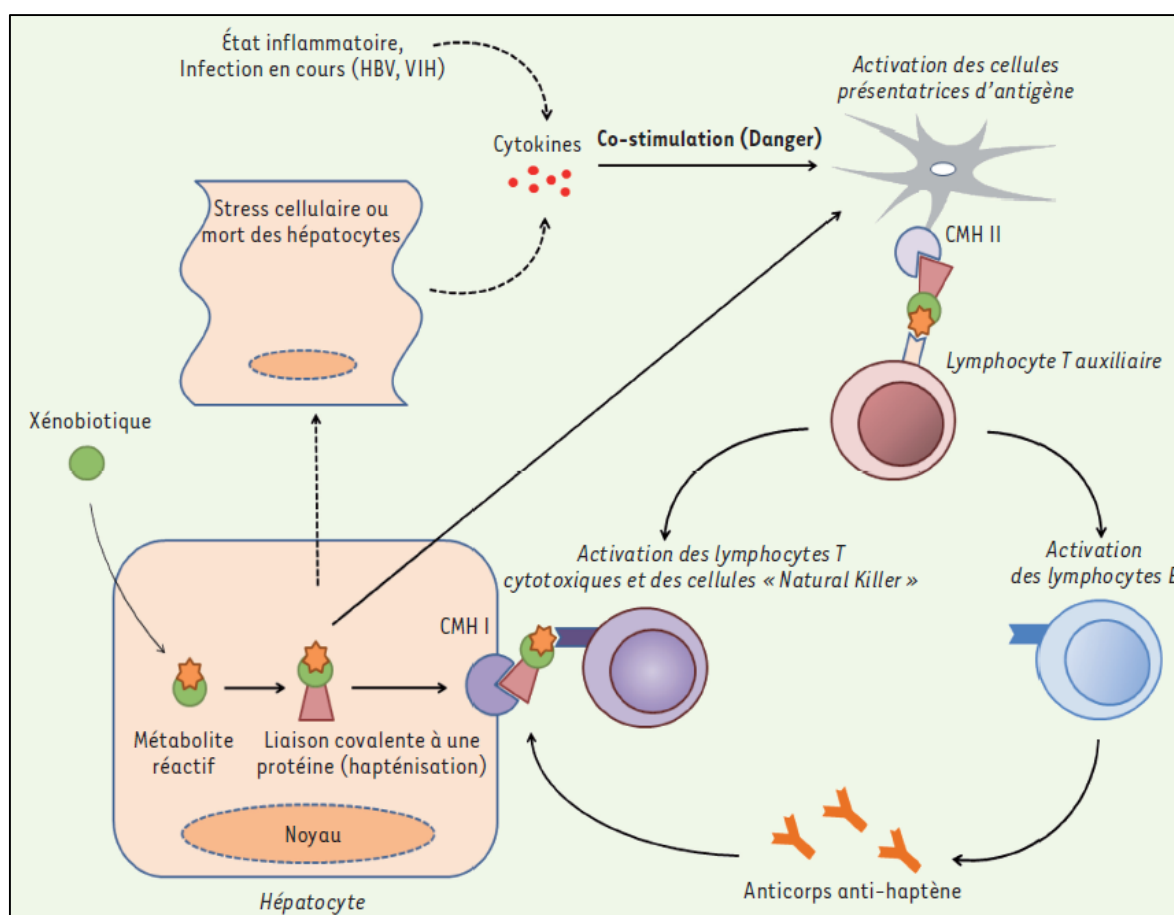


Figure 7 : Mécanismes d' hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immunitaire..

Hépatite toxique chimique

Les hydrocarbures halogénés (chloroforme, trichloroéthylène, perchloroéthylène. . .) sont pourvoyeurs d'hépatotoxicité. Le plus emblématique d'entre eux est le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Le CCl₄ est à l'origine d'une nécrose hépatocyttaire centrolobulaire accompagnée d'ictère et de nécrose tubulaire rénale, généralement précédée de manifestations transitoires neurologiques (vertiges, troubles visuels, confusion) et digestives (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées).

Les expositions chroniques aux solvants sont à l'origine de cirrhose micro et macronodulaire. Le phosphore blanc contenu dans certains raticides ou poudres de détonateur est fréquemment utilisé dans les pays du tiers monde au cours de tentatives de suicide. Après une phase initiale de troubles digestifs, il induit une hépatite stéatosique médiolobulaire associée à une nécrose tubulaire rénale et à une psychose toxique.

En effet, contrairement aux médicaments où généralement le temps d'exposition et la dose peuvent être facilement déterminés, il n'en est pas de même pour les agents chimiques. En effet, dans l'immense majorité des cas, l'exposition à l'agent chimique est inconnue de

l'individu, la durée d'exposition ne peut être déterminée, le degré d'exposition non plus, l'exposition peut être discontinuée. L'effet sur l'organisme peut être décalé. C'est particulièrement vrai lorsqu'il existe une atteinte chronique du foie. La relation de cause à effet est donc difficile à établir.

Les mécanismes de toxicité des agents industriels sont similaires à ceux des médicaments classiques avec la formation de métabolites réactifs, de radicaux libres entraînant différentes lésions cellulaires.

Enfin, certains produits industriels ou domestiques (fongicides, insecticides ou raticides) contenant des composés inorganiques de l'arsenic, du thallium ou des borates sont à l'origine d'atteintes hépatiques toxiques graves de mauvais pronostic. L'exposition chronique à ces agents peut être à l'origine d'évolution vers une cirrhose.

L'Agence nationale américaine responsable du contrôle des agents chimiques a récemment listé 667 agents chimiques dont 228 sont référencés comme potentiellement toxiques pour le foie, soit sur la base d'expérimentations animales ou bien d'observations cliniques.

Hépatotoxicité des plantes médicinales

L'hépatotoxicité des alcaloïdes présente dans plus de 350 espèces végétales est connue depuis plus de 40 ans. L'empoisonnement est endémique en Afrique et en Amérique centrale où les alcaloïdes toxiques sont ingérés sous forme d'infusions, de décoctions ou même de lavements. Une intoxication endémique a également été notée en Inde et en Afghanistan, résultant d'une contamination de farines par des plantes contenant ces alcaloïdes toxiques.

La principale lésion induite par les alcaloïdes de la pyrrolizidine est la maladie veino-occlusive. La symptomatologie peut être aiguë, se caractérisant par une douleur abdominale brutale, une ascite, une hépatomégalie et une augmentation marquée des transaminases. La biopsie hépatique à ce stade montre une nécrose centro-lobulaire hémorragique sans inflammation, liée à une atteinte aiguë des veines centrolobulaires. Lorsque les lésions restent limitées, l'évolution se fait vers une guérison complète. A l'inverse, lorsqu'elles sont étendues, on peut observer une insuffisance hépato-cellulaire pouvant être mortelle.

Facteurs favorisant l'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité des médicaments peut être favorisée par différents facteurs :

1. Facteurs physiologiques et nutritionnels : Pour certains médicaments, des facteurs physiologiques tels que l'âge, le sexe et la grossesse peuvent favoriser l'hépatotoxicité.

2. Le jeûne et la dénutrition qui diminuent les capacités de détoxification (baisse du glutathion)
3. L'induction enzymatique qui peut augmenter la transformation d'un autre médicament en métabolite réactif (rifampicine et isoniazide ou alcoolisme chronique et paracétamol)
4. Les facteurs génétiques
 - Une faible capacité d'acétylation (sulfamides et hydralazine),
 - La déficience en P450 2D6 (perhexiline),
 - Une déficience de la capacité d'oxydation de la méphénytoïne (liée au P450 2C19)
 - Une déficience dans les mécanismes de détoxification des métabolites réactifs