

LES HEPATOTOXICITE

A) RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE : LE FOIE

Divisé en lobes → lobules hépatiques

Contenant la veine centro-lobulaire

Aux extrémités, ∃ espace porte

A l'intérieur du lobule, ∃ travées d'hépatocytes

Chaque travée est bordée de sinusoides

Espace porte ou espace de Kiernan :

Constitué d'une triade :

-branche de l'artère hépatique

-branche de la veine porte (TD)

-canalicule biliaire (élimination certains composés dans intestin)

Débouche dans veine centro-lobulaire

•travées de Remak et sinusoides :

-pole biliaire : canalicules biliaires – élimination

-pole sinusal : échange sang / hépatocytes

B) VULNERABILITE DU FOIE

I/ effet de 1^{er} passage hépatique

Passage obligé de tout composés pris per os → concentration élevée dans foie

II/cycle entérohépatique :

↑ l'exposition du foie aux xénobiotiques

III/ rôle clé dans la métabolisation :

Toxification → espèces toxiques réactives

φ 1 et 2

↑ électrophiles ,RL EROs

•division du lobule en 3 zones

1/ zone péri portale

Sang riche en O₂ (9 à 13%) et nutriments

Mitochondries nombreuses, grosses (cycle de Krebs, chaîne respiratoire, conjugaisons...)

2/ zone intermédiaire

3/ zone centro-lobulaire :

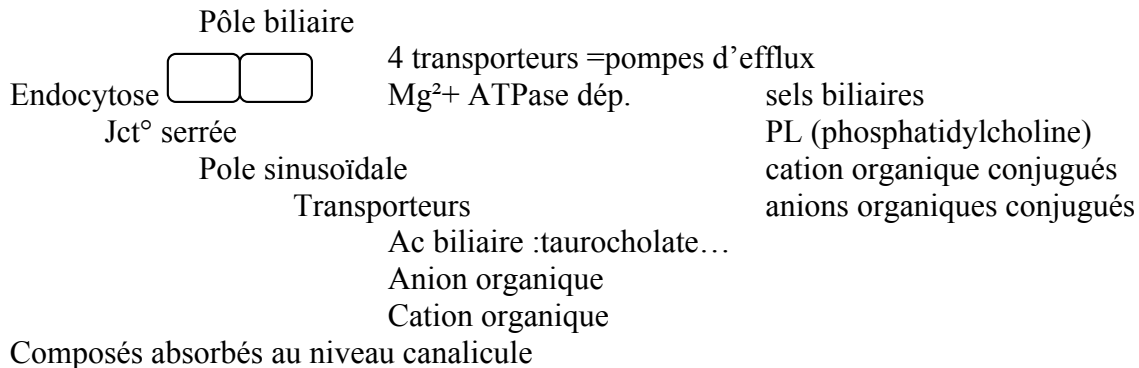
sang pauvre en O₂ (5%) et nutriments

Mito petites

RE abondant (beaucoup de mono-oxygénase à CYP450) → biotransformation
Pauvre en glutathion

⇒ Susceptibilité spécifique de la zone 3 aux métabolites toxiques du paracétamol, CCl₄, halothane, aflatoxine B1...

4/ rôle dans l'élimination biliaire : bile



Composés hépatotoxiques : très nombreux et variés

◆ Composés inorganiques :

Métal et sels : Ag, Be, Cd, Cu, Pb, Hg, P, Se...

◆ Composés organiques :

• naturels : cyanosine, sarole, acide tannique...

Mycotoxines : amanitine, aflatoxines, ochratoxines

Toxines bactériennes : botulique...

Vit A

• synthétique : alcanes halogénés, alcools, dérivés aromatiques halogénés ou nitrés...

• médicaments : + de 900

Antibiotiques, hormones, anesthésiques, psychotropes, anti-convulsivants, AINS, anticancéreux...

⇒ Responsables de 1/2 des atteintes hépatiques

C) PRINCIPALES LESIONS HEPATIQUES D'ORIGINE TOXIQUE

I- Atteintes aiguës

1/ surcharge graisseuse : surtout stéatose

À l'intérieur des hépatocytes

Accumulation de lipides dans le foie : « foie gras »

-foie normal : 5% de lipides

-forme sévère : jusqu'à 50% de graisses

→ foie gras ,soyeux ,pâle

Sous forme de vacuoles de lipides dans hépatocytes

2 types de stéatoses :

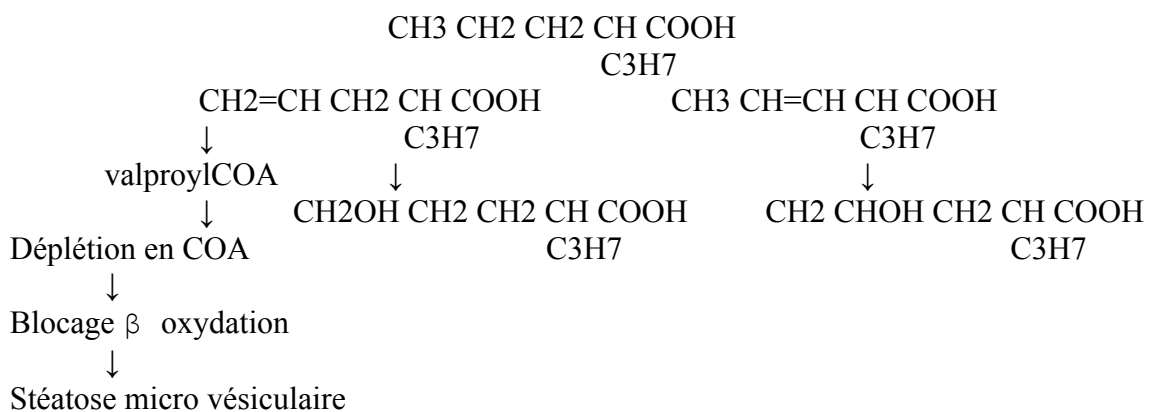
- micro vésiculaire : petites et nombreuses
Ex : acide valproïque, éthanol
- macro vésiculaire : volumineuse, noyau déporté
Ex : hydrocarbures halogénés, éthanol, paracétamol...

Importance du foie dans le métabolisme des lipides

Atteinte très courante

Mécanisme :

- dommages mitochondriaux déterminants :
Ex :inhibition de la β oxydation \rightarrow accumulation AG
- perturbation dans la sécrétion des TG
Ex : acide valproïque



2- Cholestase : arrêt de l'écoulement biliaire

ex de mécanisme :

- formation de la bile
Inhibition des transporteurs
- écoulement

Atteinte des jonction serrées

\downarrow contractilité

Canalicule biliaire se contracte pour faire avancer la bile (\exists toxine qui inhibe cette contraction)

Conséquences :

- \uparrow taux sanguins des composés excrétés normalement dans la bile : bilirubine conjuguée, acides et sels biliaires
- selles pâles et blanchâtres (\downarrow acides et sels biliaires /intestin)
- prurit, atteinte rénale (dépôt bilirubine)
- Ictère : «jaunisse »

Ex de composés cholestatiques

Chlorpromazine, contraceptifs oraux, stéroïdes anabolisants, phalloïdine

3- Nécrose hépatique = cytolysse hépatique = hépatite

1/ origine toxique directe ou indirecte

M* mère métabolites à l'origine de l'atteinte
Métabolites très réactifs → prédominance dans la zone centro-lobulaire formé
in situ surtout CYP450 (hépatocyte le + proche ↔ là où ∃ le + de CYP 450)

Quelques causes :

- Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale
→ Souvent associée avec stéatose
- Peroxydation lipidique (dommages membranaires)
- Homéostasie du calcium

Cliniquement : foie gros, douloureux, ferme

CYP2E1
ex : CCl4 → •CCL3 → •OOCCL3

DL=30 ml per os (CCL4)

Décès dans la première semaine par cytolysse hépatique

2/ origine immunologique allergique directe ou indirecte

Imprévisible, pas de relation dose /effet
→ Lyse cellulaire

Ex : Halothane : Ac anti CYP2E1

Ac tiélinique : Ac anti CYP2C9

Antihypertenseurs , + de 40 décès /cytolysse hépatique

B Atteinte chronique (lors d'une prise réitéré de xénobiotiques)

1- Stéatose

2- Cholestase

3- Hépatite chronique

À l'origine d'insuffisance hépatique
Évolue en différents stades

Évolution :

1/ fibrose :

Foyers de nécrose → fibrose cicatricielle

(Mort d'hépatocytes) = ↑ trame conjonctive du tissu au niveau parenchyme hépatique

Remplacée par collagène / fibroblastes
Réversible

2/ Cirrhose :

Si l'exposition continu :

Nouveaux foyers de nécrose → fibrose

→ Fibrose qui s'étend sur plusieurs lobules

Cirrhose → transformation de l'architecture du foie

3/ Cirrhose lobulaire :

à un certain stade, nombreux hépatocytes morts et non renouvelés → insuffisance hépatique
le foie peut alors se régénérer → nodules de régénération qui se forment surtout au niveau de zones riches en O₂

(Nodule 1 → proche espace porte)

→ Fibrose entourant des foyers de régénération

4/ Cirrhose de Laennec

Foyers de nécrose dans ces nouveaux nodules → fibroses → nodules de régénération

→ nécrose...

→ Foie atrophique ↔ foie clouté (petits ponts = nodules de régénération)

⇒ Stade mortel

4- Tumeurs

≠ Types : dépend de l'origine de la lésion

Le + courant :

• Hépatocarcinome

= atteinte hépatocyte

Conséquences de l'exposition à l'éthanol : 5 à 15% des cirrhoses dégénèrent en hépatocarcinome

Aflatoxine, androgènes, anabolisants

• Angiosarcome : cancer des cellules endothéliales qui vascularisent le foie

2 grands toxiques : -chlorure de vinyle

-Ag

• adénome hépato-cellulaire

90% → contraceptif oraux

↓↓ Depuis pilules mini-dosées

D) EVALUATION D'UNE HEPATOTOXICITE

I/ Enzymes sériques : ↑

Cytolyse : transaminase (ALAT, ASAT), OCT (ornithine carbamoyl transférase), SDH

Cholestase : phosphatase alcaline, γ GT

II/ Autres paramètres :

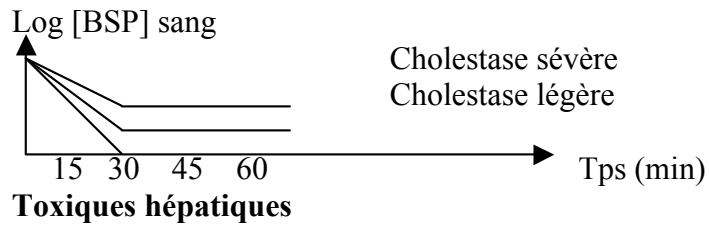
Stéatose : constituants lipidiques

Cholestase : \uparrow bilirubine sérique (conjonctive et non conjonctive)

Insuffisance hépatique : \downarrow albumine sérique, taux de prothrombine

III/ Test de fonctionnalité : épuration plasmatique

BSP (bromo sulfo phtaléine) \rightarrow foie \rightarrow GSH conjugaison \rightarrow bile



E) ETHANOL

I- Etiologie des intoxications

Origine des intox : consommation de boissons alcoolisées

- alcoolisation = toute consommation d'éthanol
- alcoolisme dépendance : sujétion à la prise de boissons alcoolisées (syndrome de dépendance alcoolique)

1% v/v = 1 g d'éthanol pur pour 100 ml

10% de la pop française concernée

2 millions d'alcoolisme dépendants → 600 000 ♀

3^{ème} cause de mortalité : 35000 décès /an

(1/2 avant 65 ans)

À âge égal : 5 x + de ♂

II- devenir du médicament dans l'organisme

1- absorption

Très facilement /VP=0

Entièrement résorbé dans le tractus digestif : 20% estomac ; 80 % par l'intestin grêle

A jeun : 80 à 90% absorbé dans les 30 à 60 minutes

Alcoolémie max. en 45 à 60 min

•variation :

-↓ absorption : aliments, alcools forts (éthanol à forte concentrations moins absorbé car saturation des sites)

-↑ absorption : CO₂ (favorise le passage membranaire)

2- Distribution

En fonction de la solubilité (hydro et liposolubles)

Présents dans tout les organes riches en eau

Volume de distribution :

→Vd ♀ : 0.55L/kg

♂ : 0.7L/kg

↓ Chez personnes âgées

⇒Concentration plasmatique + élevée chez ♀, répartition dans tissus graisseux

Traverse le placenta →fœtus

Traverse la BHE →SNC

3- Métabolisme

80 à 90% de l'alcool est métabolisé dans le foie

5 à 10% dans tissus extra hépatiques (estomac)

3 étapes :

1/ oxydation en acétaldéhyde : $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO}$

2/ oxydation en acétate : $\text{CH}_3\text{CHO} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$

3/ devenir de l'acétate

1/ oxydation en acétaldéhyde

3 voies possibles :


■ voie de l'ADH2 (NAD) cf. biotransformation

Non spécifique mais grande affinité pour l'éthanol

■ voie du CYP450 2^E1 (NADPH)

Mb de RE

Voie accessoire : >80 g d'alcool /J

+ voie radicalaire :  CH_3CHO radical hydroxy-éthyl
Espèce réactive de l' O_2
Stress oxydant

■ voie de la catalase

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + 2\text{H}_2\text{O}$

-peroxysomes

-voie de secours quand consommation importante

2/oxydation en acétate

•ALDH2 (NAD)

•rapide

3/ devenir de l'acétate

Cycle de Krebs : CO_2

25% foie

75% tissus extra hépatiques

Bilan métabolique :

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + 3 \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{CO}_2 + 3 \text{H}_2\text{O} + 7.1 \text{ cal/g}$

Coefficient d'éthyl-oxydation =vitesse de métabolisation de l'éthanol ds l'organisme

CEO =100 mg/kg/H (ordre de grandeur)

Alimentation riche en lipide $\rightarrow \downarrow$ CEO =30 mg/kg/h mais ?peut être pas autant

Alimentation riche en glucide, protides $\rightarrow \uparrow$ CEO=150 mg/kg/h

(Fructose, sucre (min 20 g))

Alcoolémie : \downarrow de 0.15 g/L/h (ordre de grandeur)

\rightarrow Il faut 1H pour perdre 0.15g

Variation du métabolisme

Cf. biotransformations

1- polymorphisme génétique : ADH2 et ALDH2

2- induction métabolique CYP 2^E1

À concentration >80g/J

Éthanol=inducteur et substrat

Conséquences :

- alcooliques chroniques « supportent » mieux l'alcool
- effets délétère ↑ chez alcooliques chroniques
- interactions médicamenteuses par CYP 2^E1

Ex : paracétamol

N.B. : Femmes

A conso égale, les ♀ présentent une alcoolémie >

- poids + faible
- Vd + faible
- ADH gastrique – active
- hormones régulent le taux d'ADH →- de métal →concentration plasmatique + élevée

4- Elimination

5 à 10% sous forme inchangée dans :

- air expiré (rapport 1/2000)
- urines
- lait
- sueurs

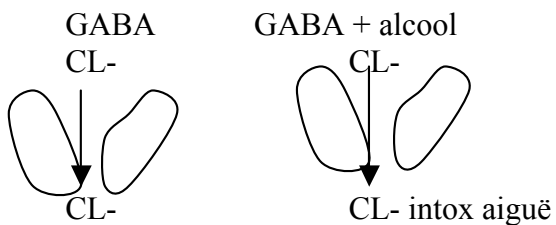
III- Principaux mécanismes d'action toxique

3.1 Éthanol et SNC

Dépresseur du SNC

Par interaction avec des neurotransmetteurs cérébraux :

- agonistes des R GABA a (système inhibiteur)
- inhibition des R glutamates (excitateurs)



Influence prépondérante de l'éthanol sur le système méso-limbique /méso-cortical

Libé de dopamine

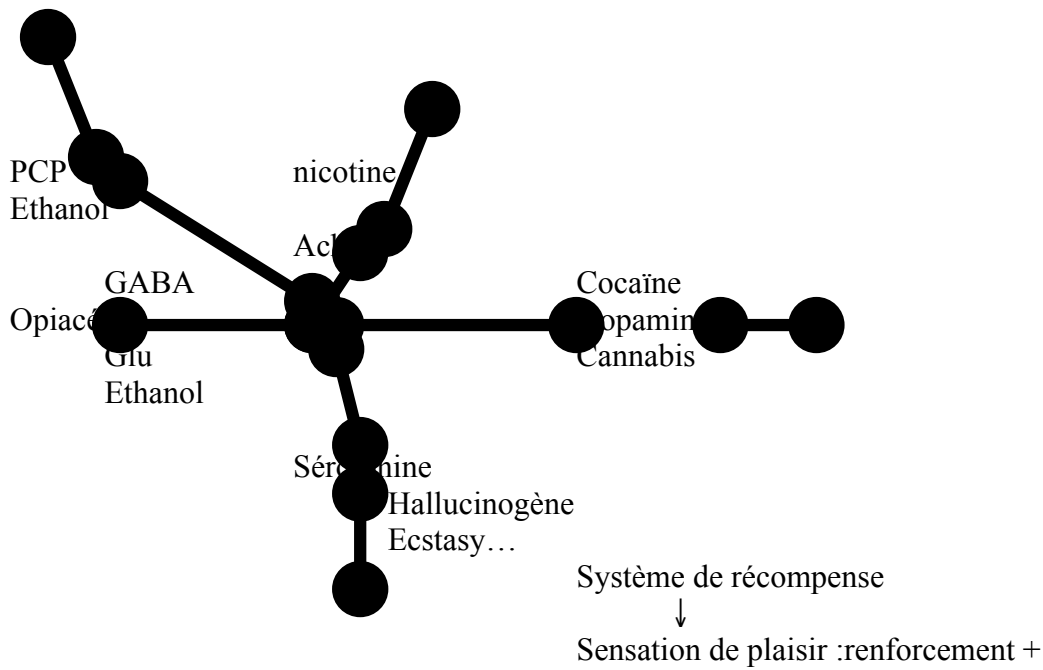


Sensation subjective de plaisir

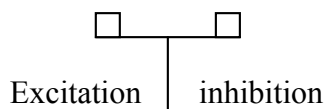


Alcoololo dépendance

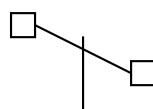
Voie dopaminergique méso-limbique



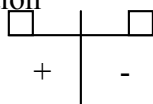
◆ système en équilibre



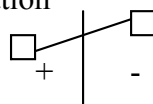
◆ effets dépresseurs



◆ Alcoolisme chronique
neurone alcool
Adaptation



◆ Sevrage
neurone
adaptation



Le cerveau s'adapte très vite
Par l'intermédiaire de NT excitateurs

→ syndrome de sevrage dû à très forte quantité de
NT + /-

Éthanol : liposoluble

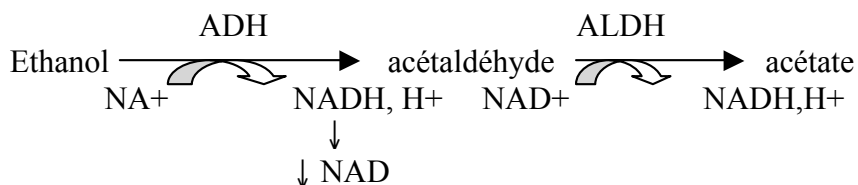
Forte affinité pour les lipides membranaires

↓
Modification des mb c*α
→ Rigidification

↓
Perturbation de la transmission nerveuse

3.2 Désordre métabolique

◆ Métabolisme de l'éthanol

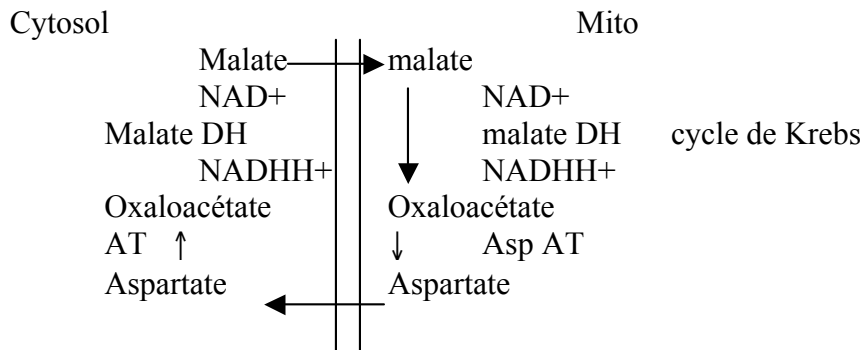


- ◆ Régénération du NAD
Déviation vers des réactions de réduction

1/ lactico DH : LDH



2/ Navette malate aspartate



NAD dans mitochondrie ne peut pas traverser mb c'est pourquoi utilisation transporteur malate /aspartate

Conséquences

- hyperlactacidémie
→Acidose, crampes musculaireα ,↓ excrétion acide urique
- carence en NAD dans la mitochondrie
NAD : substrat du cycle de Krebs
→Perturbation métabolique
βOx des Ag

Voie métabolique du CYP450

Mono oxygénase CYP450 2^E1

1/ conso d'O₂ → hypoxie c*α

2/ formation d'espèces réactives oxygénées :

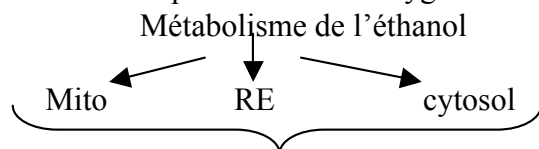
→Stress oxydant

3.3 Stress oxydant

Voie métabolique du CYP450 2^E1 :

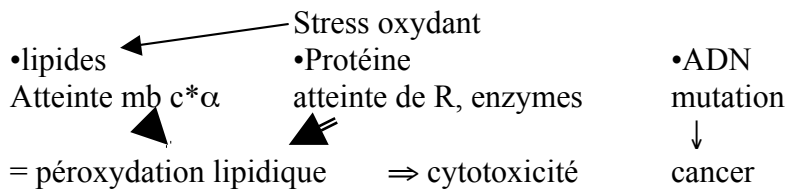
1/ consommation d'O₂ → hypoxie c*α

2/ formation d'espèces réactives oxygénées :→stress oxydant



formation espèces réactives de l'O₂ : CH₃•CHO ; O₂•- ; OH• ; H₂O₂

↓↓



3.4 Métabolites : acétaldéhyde

Agent électrophile :

Liaison avec macromolécules

→ Atteintes de P*, enzymes

→ ARN : ↓ \$ des P*

→ ADN : mutation, cancer

IV Symptomatologie

4.1 Intoxication aiguë = ivresse

DL pour un

- adulte de 70 kg : 300 à 400 g en – d'1H (individu n'ayant pas une conso chronique d'alcool)
- Enfant : 2 à 3 g/kg

Éthanol lui même responsable de la symptomatologie et non ses métabolites : dépresseurs du SNC

3 phases :

1/ alcoolémie <1g/l = euphorie

Excitation psychique et intellectuelle, ↓ volonté et attention, levée des phénomènes d'inhibition → actes impulsifs

50% des effractions entre les pers (coups, viols...)

Sont commises sous l'emprise de l'alcool

2/ alcoolémie 1 à 2g/L = ivresse

Incoordination motrice

↓ Des fonction intellectuelles, confusion mentale

↓ Des réflexes, de l'acuité visuelle

3/ alcoolémie >2g/L = ivresse comateuse

Hypotonie, fonctions vitales ralenties, coma (3 à 5 g/L)

Mort par paralysie des centres respiratoire, cardiaques

Voiture : impliqué dans + de 30% des accidents mortels → 2700 décès

Risque mortel x 1.9 alcoolémie 0.5 à 0.79 g/L

x 10 alcoolémie 0.8 à 0.9 g/L

x 75 alcoolémie > 2g/L

4.2 Intoxication chronique

↓ Activité plaquettaire

4) Système Nerveux

Neuropathies : très nombreuses

Effet direct + déficit en vit B

- polynéphrites : très fréquentes
 - = atteinte des nerfs périphériques
 - Membranes inférieures ***
 - Fatigabilité à la marche, crampes, hyperesthésie (fourmillement, engourdissement)
 - Optique : ↓ vision, scotomes (points dans champs visuel)
 - Perturbation dans vision des couleurs
- épilepsie (risque x3)
- atrophie cérébelleuse : ataxie
 - encéphalopathie, détérioration intellectuelle : sommeil, irritabilité, dépression, confusion, convulsion

5) Alcool et cancer

Foie : 6000 décès ; œsophage : 4500 décès

+ Pharynx, larynx, cavité buccale, pancréas...

Risque apparition cancer ↑↑ si tabac

6) alcool en tant que drogue

Système de récompense → alcoolisme dépendance psychique et physique

Syndrome de sevrage alcoolique = après arrêt brutal

Intensité variable des symptomatologies :

Malaise général, tremblements, sueurs, agitation, vomissement, diarrhées, tachycardie, HTA, Anxiété, irritabilité, insomnie, troubles sensoriels, confusion, convulsion, épilepsie

Delirium Tremens

= délire aigu avec hallucinations sensorielles

Souvent associé au sevrage alcoolique

7) alcool et grossesse

= syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF)

[Fœtus] alc. = [mère] → SNC = cible

→ Acétaldéhyde dans placenta

- retard de croissance intra utérin
 - Poids, taille, périmètre crânien
- Anomalies cranofaciales : « air hébété »
- troubles SNC : anomalies neurologique, troubles du comportement, de l'apprentissage, ↓ attention, ↓ QI...

+ dans 30% des cas : malformation d'organes internes (cardiovasculaire, reins...)

- SAF méconnu
3 naissances/1000 dans le nord
Estimé à 1% pour les problèmes neurologique
- 60 à 75g/J (\leftrightarrow 5 à 6 verres de vin/J)
- Mais dès 20g/J : troubles cognitifs (\leftrightarrow 2 verres)
- Risque $\uparrow\uparrow\uparrow$ si >100 g/J (\rightarrow effet tératogènes)

Risque dès le 1^{er} jour, dès le 1^{er} verre durant toute la grossesse
À bannir : consommation occasionnelle même modérée, consommation faible permanente
Grossesse = Abstinence

V traitement

5.1 Intoxication aiguë

Pas d'antidote
transport symptomatique
Phase de coma : maloxone
Pour sortir pers du coma, pas efficace à 100% = agoniste des R aux opiacés

5.2 Intoxication chronique

Sevrage = transport :

- transport symptomatique
- cure de dégoût :disulfirane (ESPERAL®) :inhibiteur de l'ALDH qui \uparrow le taux d'acétaldéhyde
- Acamprosate (AOTAL®) : GABA agoniste des Rc GABA
- Naltrexone (REVIA®) : résultats mitigés
- Psychothérapie

VI Toxicologie analytique

1- sang =alcoolémie

Taux légal pour l'alcool au volant =0.5 g/L (loi 19/05/1995)

2- Air expiré

Rapport air alvéolaire /sang =1/2000

Taux légal =0.25 mg/L d'air

Éthylotest = tube réactif (semi quantitatif)

Éthylomètre = détection IR de quantité d'alcool dans l'air expiré

Valeur légale

F) PARACETAMOL

I étiologie

Que des atteintes aiguës

Origine : tentative de suicide et accident de surdosage

II Devenir dans l'organisme

1- absorption :

Rapide \forall voie

2- distribution :

T max. après 30 à 60 min } \uparrow si absorption massive

T1/2 = 2H

→ Dans tout les tissus

3-métabolisation

cf. biotransformation

4-élimination

Rapide

Conjugés : 90 à 100% dans les 24H

III Mécanisme d'action toxique

Du à formation par CYP450 d'un métabolite toxique

CYP3A4 2 E1 1A2 → NAPQ (N acétyl paraquinone imine)

Réactif électrophile

GSH
Dérivé mercapturique

GSH en quantité insuffisante
se fixe sur P* hépatiques, ADN

↓

Nécrose centro-lobulaire, insuffisance hépatique fulminante

Adulte : prise 10 à 15 g ou enfant (<15 ans) : 4 g

→ Déplétion en GSH de 70%

250 mg/kg → hépatotoxicité

Éthanol inducteur du CYP 2 E1

→ Toxicité possible à partir de 2 g si exposition chronique

IV Symptomatologie des intoxications aiguës (per os)

Décès : 20 à 25 g

Insidieux : pas de signes annonciateurs
Phase de récupération trompeuse

3 phases :

- phase 1 :24H qui suivent l'ingestion → troubles digestif
- phase 2 :2^{ème} jour → récupération :↓ signes digestifs, paramètres bio (ASAT, ALAT)
- phase 3 : à partir du 3^{ème} jour

Troubles digestif

Signes d'atteinte hépatique : foie palpable, ictère, hémorragie

Biologie :↑↑↑ AT (jusqu'à 1000)

Conséquences :

- insuffisance rénale → anurie
- atteinte cardiaque (ammoniaque au niveau LCR)
- encéphalopathie hépatique (astérixis)

Coma profond →décès par insuffisance hépatique

Délai car métabolite doit se former et agir au niveau hépatocytes

V- Traitement

Le + tôt possible = diagnostic

1- évacuateur : lavage gastrique, charbon actif ; si précoce

2- symptomatique

3- spécifique (agit au niveau mécanisme d'action = antidote)

- restaurer le GSH

Précurseur : N acétyl cystéine NAC, per os

- inhiber la métabolisation : cimétidine

(Donné de manière concomitante)

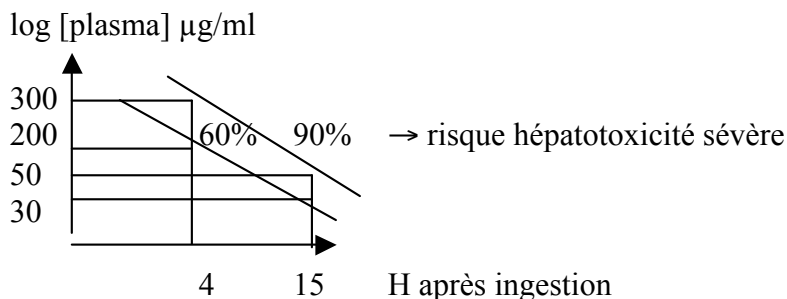
VI- Toxicologie analytique

Dans liquide de lavage gastrique, sang, urines :

Technique d'immuno-dosage, HPLC /UV

Pour évaluer risque hépatotoxicité : (valable si 1 seule prise)

1/ Si heure connue :Nomogramme :pour 1 prise



2/ si heure inconnue → T1/2 : faire 2 dosage à 2 temps différents

>4H : dommage hépatique

>12H : coma hépatique

+ T1/2 longue, + organes imprégner par le paracétamol