

Hépatites toxiques et fulminantes

R. Amathieu^{1,2,*}, H. Haouache¹, W. Kamoun¹, S. Zraer¹, G. Dhonneur¹

¹Service d'Anesthésie-Réanimation, AP-HP, GHU Seine Saint-Denis, Hôpital Jean-Verdier, Bondy, France

²Laboratoire CSPBAT, UMR 7244, Université Paris 13, Bobigny, France

*Auteur correspondant : roland.amathieu@jvr.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- De nombreuses substances peuvent être responsables d'hépatite toxique.
- La cause toxique, hormis lorsqu'elle est évidente est un diagnostic d'élimination et les causes plus fréquentes doivent être recherchées.
- L'évaluation de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire repose sur des critères biologiques et cliniques. La recherche d'une encéphalopathie hépatique est primordiale.
- L'administration, même tardive, du N-acétyl-cystéine, dans les hépatites au paracétamol présentant une insuffisance hépatique diminue la mortalité et l'aggravation de l'encéphalopathie.
- L'administration précoce de N-acétyl-cystéine dans les hépatites fulminantes non dues au paracétamol avec encéphalopathie de grade 1 ou 2 permet de diminuer le recours à la greffe.
- Le transfert du patient présentant une insuffisance hépatique grave doit être systématiquement évoqué avec le centre de transplantation. La réanimation des défaillances doit être débutée au plus vite, avant un éventuel transfert.

INTRODUCTION

Les hépatites aiguës toxiques correspondent à une atteinte hépatique secondaire à une substance exogène, médicamenteuse ou non. L'incidence globale des hépatites toxiques n'est pas connue, mais leur fréquence est probablement élevée car un effet indésirable médicamenteux sur 10 touche le foie. Seules des données sur les formes symptomatiques, le plus souvent graves, provenant de déclarations de pharmacovigilance ou des registres des transplantations américains ou européens sont connues. Toute la gravité des hépatites aiguës toxiques repose sur le degré d'insuffisance hépatique, qui dans sa forme extrême est représentée par l'hépatite fulminante laquelle est rare. Les hépatites aiguës toxiques sont responsables d'environ 10% des insuffisances hépatites aiguës et sont la première cause de transplantation hépatique aux États-Unis (1). D'après les registres de greffe hépatique Américains et Européens, elles correspondent à environ 3000 cas en Europe et 2000 aux États unis au cours des 10 à 12 dernières années. Le taux

de mortalité sans transplantation des formes fulminantes est compris entre 45 et 90%. Les principaux toxiques en cause sont soit médicamenteux (paracétamol, antibiotiques, antiépileptiques) ou non médicamenteux : champignons (amanite phalloïde ou apparentée), et plus rarement les produits de phytothérapie, les substances illicites et des produits chimiques industriels ou non (**Tableau 1**). Les mécanismes de l'atteinte hépatique sont différents en fonction du toxique en cause. L'hépatotoxicité peut être prévisible et souvent dose dépendante ou imprévisible et indépendant de la dose (idiosyncrasique ou immunoallergique). L'expression biologique de l'atteinte hépatique a été définie de façon consensuelle (2). L'expression anatomopathologique peut aider au diagnostic étiologique en fonction de la région atteinte (périportale, médiolobulaire ou centrolobulaire), mais ne donne que rétrospectivement ces informations et est parfois difficilement réalisable du fait des troubles de la coagulation dans les formes graves. Les mécanismes responsables de l'hépatotoxicité sont multiples et souvent associés pour un même toxique : altération de la membrane cellulaire, inhibition de protéine de transport, métabolite actif, immunotoxicité ou atteinte mitochondriale (3). Enfin, il existe une susceptibilité individuelle en ce qui concerne les atteintes hépatiques secondaires aux toxiques dus à une variabilité génétique. Les polymorphismes génétiques ont une influence importante sur le métabolisme des substances exogènes et peuvent augmenter, de façon imprévisible, le risque de toxicité (4).

Le diagnostic d'hépatite aiguë toxique, hormis le cas évident d'intoxication volontaire massive avec un produit connu pour ces effets hépatotoxiques comme le paracétamol, est avant tout un diagnostic d'élimination. Aucun examen biologique, ni même la biopsie hépatique ne sont assez spécifiques pour porter le diagnostic d'atteinte toxique. Avant d'en arriver à la conclusion que l'origine est toxique, les causes les plus fréquentes doivent être éliminées.

De ce fait, devant toute hépatite aiguë, la démarche devra être rigoureuse, visant tout d'abord à évaluer la gravité de l'insuffisance hépatique, si possible de la prévenir ou d'éviter son aggravation en débutant un traitement spécifique s'il y a lieu, d'évaluer son retentissement sur les principaux organes, d'en établir l'étiologie, et d'évaluer la nécessité de transférer ou non le patient vers un centre où le plateau technique permet une suppléance hépatique et/ou une transplantation.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET DE GRAVITÉS

Les manifestations cliniques des hépatites toxiques sont peu spécifiques. Elle peut inclure anorexie, asthénie, douleurs abdominales, diarrhée, ictère et fièvre avant l'apparition de signes neurologiques. L'anamnèse est fondamentale. Toutes les prises de médicaments habituelles ou non doivent être notées et leur imputabilité recherchée (date de début du traitement, heure de prise, dose ingérée, délai d'apparition des signes, réintroduction, hépatotoxique connue). L'utilisation habituelle de la phytothérapie, la prise volontaire de substances illicites (cocaïne, ecstasy) ainsi que les prises alimentaires récentes et dans ce cas le caractère potentiellement collectif dans les intoxications aux champignons et les expositions professionnelles ou non, bien qu'exceptionnelles, à des toxiques chimiques doivent être recherchées. L'examen physique est

souvent pauvre, mais devra être minutieux. La recherche de signes d'hépatopathie chronique sera systématique (angiomes stellaire, circulation veineuse collatérale, ascite) car orientant souvent vers d'autres causes d'hépatite. L'examen neurologique est primordiale et la recherche d'atteinte neurologique centrale minutieuse car prouvent être frustré au début. La recherche d'une encéphalopathie hépatique (**Tableau 2**) et de signes évocateurs d'une hypertension intracrânienne guide une partie de la prise en charge. Enfin l'examen cutanéomuqueux notera l'existence ou non d'un ictère, la date de son apparition et des signes en rapport avec les troubles de l'hémostase (saignement cutanéomuqueux).

Le diagnostic d'hépatite aiguë repose sur la biologie. Elle est définie soit par : une augmentation de l'Alanine Amino -Transférase (ALAT) $>2N$, ou une augmentation des ALAT et des phosphatases alcalines (PAL) avec un ratio $ALAT/PAL \geq 5$ pour l'hépatite cytolytique; une augmentation des PAL $>2N$ ou une augmentation de la bilirubine conjuguée $>2N$ ou une augmentation des ALAT et des PAL avec ratio $ALAT/PAL \leq 2$ pour l'hépatite cholestatique ; une augmentation des ALAT et des PAL avec un ratio compris entre 2 et 5 pour l'hépatite mixte.

Devant toute hépatite aiguë, avant même d'en connaître l'étiologie, la recherche d'une insuffisance hépatique aiguë doit être systématique, car elle conditionne toute la gravité de l'atteinte hépatique. L'insuffisance hépatique aiguë est définie par l'apparition sur un foie antérieurement sain d'un ensemble de manifestations cliniques (essentiellement neurologiques) et biologiques. La notion de foie antérieurement sain est primordiale dans l'orientation diagnostique. Elle s'oppose à la découverte d'une atteinte hépatique aiguë chez un patient ayant une hépatopathie chronique, le plus souvent une cirrhose. L'insuffisance hépatique aiguë qui en découle n'a pas les mêmes étiologies et n'est pas traitée dans ce manuscrit. L'intensité de l'insuffisance hépatique répond à une classification clinico-biologique. Deux grandes terminologies, l'une anglo-saxonne et l'autre Française sont intéressantes à connaître. La terminologie développée par O'Grady et al. (5) dans les années 1990 reconnaît le rôle central du développement d'une encéphalopathie après le début de l'atteinte hépatique et divise la présentation en trois groupes : hyperaiguë, aiguë et subaiguë. Cette classification peut aider dans l'identification de la cause de la maladie, des complications potentielles et dans le pronostic. De façon similaire, une classification française a été développée, divisant en quatre catégories la gravité de l'insuffisance hépatique : insuffisance hépatique aiguë non grave, grave, insuffisance hépatique aiguë fulminante (ou hépatite fulminante) et subfulminante (6). La gravité est évaluée biologiquement par le Facteur V, la bilirubine totale, cliniquement par la présence de signes neurologiques et le délai entre l'apparition des signes neurologiques et l'ictère. Dans tous les cas, une diminution du facteur V $< 50\%$ définit l'IHA grave. L'association avec un ictère et des signes neurologiques, définit le caractère subfulminant (délai ictère-encéphalopathie > 2 semaines) ou fulminant (délai ictère-encéphalopathie < 2 semaines). Rarement, dans les formes hyperaiguës, les signes neurologiques peuvent précéder l'apparition de l'ictère.

En dehors d'un contexte évident, un bilan étiologique initial devra permettre d'éliminer les principales causes de tableau responsable d'hépatite aiguë : obstruction biliaire, hépatite infectieuse (hépatites A, B, C D et E dans un premier temps, puis les hépatites aux virus de la famille des Herpes viridae : EBV, CMV, HSV), hépatites autoimmunes, hépatites métaboliques

(Wilson), hépatites secondaires à une hypoxie (insuffisance cardiaque, ischémie hépatique) ou un sepsis. L'échographie-doppler hépatique doit permettre d'éliminer une thrombose des veines sus-hépatiques (Syndrome de Budd-Chiari), une thrombose de l'artère hépatique, une obstruction des voies biliaires et des signes en faveur d'une hépatopathie chronique. Dans le bilan toxicologique, la recherche de paracétamol sanguin doit être systématique. La recherche de stupéfiants (cocaïne ou ecstasy) est à effectuer au moindre doute sur une éventuelle consommation. La ponction biopsie hépatique peut être intéressante pour orienter le diagnostic, mais souvent difficile à réaliser ailleurs que dans les centres spécialisés dans les maladies du foie (1, 7).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La base de la stratégie thérapeutique repose sur des principes simples, applicables dès la prise en charge préhospitalière, aux urgences ou en réanimation non spécialisée. Elle correspond avant tout à un traitement symptomatique, organe par organe des défaillances associées à la défaillance hépatique et avant d'envisager un transfert (8).

Devant toute hépatite aiguë, l'arrêt de tout médicament hépatotoxique est la règle. L'utilisation de médicaments potentiellement néphrotoxiques doit être de même proscrite. L'utilisation de médicaments pouvant perturber la surveillance neurologique lorsque le patient ne présente pas d'encéphalopathie ou une encéphalopathie de bas grade doit également être interdite

Défaillance neurologique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, l'utilisation du lactulose n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention ou le traitement de l'encéphalopathie. Il n'est en aucun cas recommandé chez les patients présentant une encéphalopathie grave (grade 3 ou 4). Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation des antibiotiques non absorbables pour prévenir l'encéphalopathie chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Son utilisation ne peut être recommandée.

Chez les patients présentant une aggravation neurologique, une agitation importante, ou d'emblée une encéphalopathie de grade 3 ou 4, il est licite de proposer une intubation trachéale afin de protéger les voies aériennes. Une induction à séquence rapide est dans ce contexte d'urgence la meilleure alternative. Une sédation-analgésie profonde afin d'adapter le patient au ventilateur est nécessaire, d'autant plus que la douleur et l'agitation sont responsables d'une augmentation de la pression intracrânienne (PIC). Il n'existe pas de recommandation quant à l'agent sédatif (propofol ou benzodiazépine) ou au morphinique à utiliser. Dans ce contexte où la surveillance neurologique est primordiale, le propofol a toute sa place. Du fait de sa demi-vie courte il permet un examen neurologique quotidien du patient. Ces autres avantages consistent en la diminution du débit cérébral et la diminution de la PIC (9). S'il est utilisé plus de 48 heures, ce

qui n'est pas validé dans les recommandations d'expert français, la posologie ne doit pas excéder 4 mg/kg/h du fait du risque de syndrome d'infusion du propofol.

L'utilisation d'un antiépileptique systématique en prophylaxie ne semble pas justifiée par manque de preuve dans la littérature et cela malgré l'incidence importante des crises infra-cliniques documentées chez une proportion importante de patients ayant une insuffisance hépatique grave et une encéphalopathie de grade 3 ou 4.

La recherche de signes évocateurs d'une hypertension intracrânienne (HTIC) et son traitement sont primordiaux. En effet, la présence d'une HTIC est la première cause de mortalité et de morbidité dans ce contexte. Elle a une forte incidence lorsque le délai entre l'apparition de l'ictère et l'encéphalopathie est inférieur à 4 semaines. Une TDM cérébrale doit être effectuée devant tout patient présentant une encéphalopathie de grades 3 et 4, une aggravation aiguë de son état neurologique et avant la mise en place d'un capteur de PIC. Elle recherche une hémorragie cérébrale, même si l'incidence est relativement rare, et des signes évocateurs d'HTIC. La prise en charge d'un patient présentant une HTIC dans ce contexte est quelque peu similaire à celle d'un patient de neurotraumatologie : proscription de toute manœuvre pouvant augmenter la PIC (kinésithérapie respiratoire, aspiration trachéale, flexion-rotation de la tête, changement brutal de position, mise en Trendelenburg). La tête doit être positionnée en position neutre et surélevée à 30° au minimum. L'hyperventilation prophylactique n'est pas recommandée, la PCO₂ doit être maintenue entre 30 et 40 mmHg et les facteurs d'agression cérébrale secondaires d'origine systémiques corrigés (hyperthermie, hypoglycémie, hypoxémie). Quant à l'hypothermie prophylactique, les données sont encore insuffisantes pour qu'elle soit instituée de façon systématique.

Devant des signes d'engagement, l'osmothérapie est instituée en première intention (Mannitol 0,25 à 0,5 g/kg en bolus). Le sérum salé hypertonique est également efficace et il est utilisé quotidiennement par certaines équipes. L'hyperventilation dans ce contexte peut réduire transitoirement la PIC par vasoconstriction cérébrale. Enfin le recours au coma barbiturique est la solution ultime, mais nécessite une expertise du réanimateur et une surveillance électroencéphalographique.

Infections

Les patients présentant une insuffisance hépatique grave ont plus de risque de développer une infection systémique. Elle représente l'une des premières causes de décès. L'origine du sepsis est, par ordre de fréquence, pulmonaire, urinaire et une bactériémie. Les cocci à Gram positif et les bacilles gram négatif, suivi du candida sont les principaux germes en cause (10, 11). Les infections sur cathéters profonds représentent une cause fréquente et surtout évitable. La prescription systématique d'une antibiothérapie empirique n'est pas recommandée devant le manque de données et l'absence de résultats positifs des études, même si ce résultat est possiblement secondaire à un manque de puissance de l'étude (12). Une surveillance quotidienne est nécessaire chez ces patients afin de faire au plus tôt le diagnostic de sepsis et de traiter précocement. Une antibiothérapie empirique peut raisonnablement être débutée devant

l'apparition de positivité de culture de liquide normalement stérile (sang, urine,..), une aggravation de l'encéphalopathie, l'apparition d'une hypotension réfractaire, l'apparition d'un syndrome inflammatoire de réponse systémique et lorsque le patient est inscrit en liste d'attente pour une transplantation. Les données de la littérature sont insuffisantes pour proposer une antibiothérapie spécifique. Le spectre de l'antibiotique doit couvrir les bactéries cocci à Gram positive et bacille à Gram négatif et être adapté aussi aux caractères communautaire, nosocomial et à l'écologie du service.

Défaillance respiratoire

La survenue d'une insuffisance respiratoire est possible chez ces patients. Elle peut être soit directement secondaire à l'insuffisance hépatique aiguë ou à une infection pulmonaire. Dans tous les cas, devant un patient présentant une insuffisance respiratoire, l'intubation et la ventilation mécanique sont nécessaires. Le bilan étiologique est primordial pour en retrouver la cause : SDRA, cause hémodynamique et surtout infectieuse. La ventilation mécanique n'a pas de particularité (6 ml/kg de volume courant, pression de plateau < 28 mmHg). L'utilisation d'une pression expiratoire positive n'est pas contre-indiquée surtout si elle est modérée. Elle a un effet inconstant sur la PIC qui n'est pas toujours cliniquement important.

Défaillance circulatoire

La principale cause de baisse de la pression artérielle est l'hypovolémie, fréquente dans le contexte d'insuffisance hépatique grave. Elle doit être recherchée, quel que soit le moyen de monitoring, corrigée, et cela avant l'introduction des vasopresseurs. Il n'existe pas de recommandations fortes sur le soluté de remplissage à utiliser. Cependant les cristalloïdes et l'albumine sont probablement les solutés à utiliser de façon préférentielle. Une pression artérielle systolique < 90 et/ou moyenne < 65 mmHg ne répondant pas au remplissage impose l'introduction de vasopresseurs. La noradrénaline est dans ce contexte la drogue de choix. En effet l'adrénaline diminue de débit sanguin mésentérique, compromettant ainsi la circulation hépatique et la vasopressine est responsable d'une vasodilatation cérébrale et ainsi d'une augmentation de la PIC (13). Une opothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone (200-300 mg/j) est à considérer devant une hypotension réfractaire malgré les vasopresseurs du fait de l'existence possible d'une insuffisance surrénalienne relative dans ce contexte (14).

Défaillance hématologique

La correction des troubles de l'hémostase chez ces patients ne doit avoir lieu que lorsqu'il existe un saignement cliniquement significatif pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou avant tout geste invasif. Dans ce cas, même si les données de la littérature sont pauvres, il semble raisonnable que le TP soit proche de 50%, les plaquettes de 50 G/L et le fibrinogène supérieur à 1 g/L. Par contre l'administration prophylactique de plasmas frais congelés n'est pas recommandée

car elle ne diminue pas le risque de saignement, altère la surveillance biologique de l'insuffisance hépatique et peut être responsable d'une surcharge volémique. Les saignements spontanés sont relativement rares au regard de la profondeur de ces troubles. Ils sont présents dans 5 à 10 % des cas et essentiellement de localisation gastro-intestinale. Ces saignements digestifs, dans le cadre des hépatites toxiques, sont le plus souvent secondaires à des érosions muqueuses plutôt qu'à l'apparition d'une hypertension portale. Une diminution de l'incidence des saignements digestifs a été montrée chez ces patients lors de la mise systématique sous anti-H2. Une protection gastrique systématique est indiquée soit par des anti-H2 ou soit avec des inhibiteurs de la pompe à protons largement plus utilisés actuellement.

Ce faible taux de saignement, comparé à celui des patients sous anticoagulant ayant le même TP est expliquée par la baisse concomitante des produits procoagulants et anticoagulants synthétisés par le foie (15). De ce fait, le TP reflète mal le risque de saignement chez ces patients. L'administration de vitamine K (10mg) est proposée de façon systématique car un déficit concomitant peut contribuer aux troubles de l'hémostase.

Par contre, une fibrinolyse accrue est fréquente. Devant la présence d'un fibrinogène < 1 g/L la supplémentation par du fibrinogène semble licite. Devant un état de fibrinolyse biologique et clinique (saignement muqueux ou aux points de ponction en nappe), l'utilisation d'un antifibrinolytique peut être considérée.

Défaillance rénale

L'apparition d'une insuffisance rénale est fréquente dans les formes graves. Une cause fonctionnelle (prérénale) doit avant tout être éliminée et corrigée par un remplissage vasculaire avant de conclure à une insuffisance organique. La littérature est insuffisante pour déterminer des critères pour le début de l'épuration extra-rénale. Le mode continu semble être préféré au mode discontinu du fait de la meilleure tolérance hémodynamique.

La correction des troubles hydroélectrolytiques, notamment d'une hyponatrémie hypoosmolaire est impérative. Du fait de l'installation souvent rapide, le risque de démyélinisation est bas. L'utilisation de sérum salé hypertonique est tout à fait possible afin de corriger l'hyponatrémie et l'apport d'eau libre réduit au maximum.

Contrôle glycémique

Les patients présentant une IHA grave sont à fort risque d'hypoglycémie. De ce fait la glycémie doit être surveillée toutes les heures et l'utilisation d'un protocole de contrôle visant une glycémie < 150 mg/dL semble raisonnable.

ORIENTATION DES PATIENTS ET MODALITES DE TRANSFERT

L'orientation des patients chez qui un diagnostic d'hépatite toxique est suspectée repose sur l'existence ou non d'une insuffisance hépatique aiguë associée et du caractère hyperaigu, aigu ou subaigu de l'atteinte, ou fulminant-subfulminant.

Le moment opportun du transfert chez le patient présentant une hépatite toxique grave ne doit pas être uniquement fondé sur l'apparition de critères de transplantation, mais avant tout sur l'évolutivité clinico-biologique. Le patient, avant d'être transféré, doit bénéficier d'une prise en charge réanimatoire précoce lorsque l'insuffisance hépatique aiguë est sévère.

Aucune étude n'a validé prospectivement des critères permettant de prendre la décision de transfert. Cette décision doit être prise entre le médecin ayant en charge le patient et l'équipe de greffe hépatique (chirurgien hépatique, hépatologue et anesthésiste-réanimateur).

Deux grands modèles utilisés en Europe, le King's College Criteria, développé avec une spécificité pour des intoxications au paracétamol, et les critères de Clichy, initialement développé dans le contexte d'hépatite B fulminante et non spécifique aux toxiques sont prédictifs d'une probabilité de décès importante en l'absence de greffe hépatique (16, 17). Plus récemment, spécifiquement pour les hépatites secondaires au paracétamol, des critères ont été développés incluant la lactacidémie et son évolution après réanimation. Une persistance du lactate > 3 mM après expansion volémique est à risque d'évolution défavorable sans transplantation (18). Concernant les intoxications aux champignons, une étude a définie l'indication de transplantation en fonction des facteurs prédictifs de décès. Un TP < 10% à partir du quatrième jour et la survenue de diarrhée moins de 8 heures après l'ingestion, qu'il y ait ou non une encéphalopathie sont des critères de recours à la transplantation (19). Quoi qu'il en soit, un patient présentant des critères pour l'un ou l'autre des modèles doit être transféré vers un centre spécialisé (**Tableau 3**).

Des critères ont été proposés dans le cadre des intoxications au paracétamol afin de suggérer le transfert vers un centre par la société britannique de gastroentérologie (Tableau 3). Ces critères sont fondés sur des avis d'experts et ne sont pas validés prospectivement. Quoiqu'il en soit, ils ont comme avantages d'être simples et basés sur l'évolutivité du patient après réanimation initiale.

En conclusion, devant une hépatite toxique présentant une insuffisance hépatique grave, aucun critère n'est assez fiable pour prédire l'apparition de l'encéphalopathie c'est-à-dire l'évolution vers une forme fulminante. Le centre de transplantation doit être contacté devant toute insuffisance hépatique grave avant que les signes neurologiques n'apparaissent afin de discuter de la stratégie à prendre et des modalités de transfert.

PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE (SUPPLEANCE EXCLUE)

Comme pour tous les toxiques, le lavage gastrique et de charbon activé ne sont justifiés que dans la première heure de l'ingestion, ce qui n'est jamais le cas lorsque les premiers signes d'hépatite sont présents.

Utilisation du N-acétyl-cystéine (NAC)

Intoxication au paracétamol et hépatite au paracétamol

L'intoxication au paracétamol a été la plus étudiée, responsable d'une hépatite cytolytique avec nécrose hépatique essentiellement centrolobulaire. Le risque d'hépatotoxicité débute en moyenne à partir de 125 mg/kg, est de 50% lorsque la dose est de 250 mg/kg et constant au delà de 300 mg/kg. Une possibilité de toxicité à dose thérapeutique existe notamment si le paracétamol est associé à un traitement inducteur enzymatique ou à un déficit en glutathion (dénutrition). L'alcoolisme chronique reste très débattu comme facteur de risque de toxicité accru. Outre la toxicité hépatique, le paracétamol présente aussi un risque de toxicité rénale.

Le traitement est maintenant bien codifié et passe par l'administration la plus précoce possible d'un donneur de glutathion : le N-acétyl-cystéine. Le métabolisme du paracétamol est hépatique et la toxicité est secondaire à un de ses dérivés la N-acétyl-p-benzoquinone imine, produit en grande quantité lors d'ingestion massive saturant alors sa glucuro et sulfuro-conjugaison devant l'inactiver. Ce phénomène de conjugaison nécessite du glutathion dont les réserves sont rapidement épuisées. Le NAC agit en produisant de la cystéine comme donneur de glutathion. L'effet protecteur est maximal dans les 10 premières heures de l'ingestion. Il doit être administré devant toute intoxication au paracétamol sans attendre la confirmation par le dosage de la paracétamolémie. Le schéma habituel est de 300 mg/j, par voie intraveineuse : 150 mg/kg en 1 heure, puis 50 mg/kg en 4h puis 100 mg/kg les 16h suivantes. L'utilisation du normogramme de Rumack-Matthew permet d'évaluer la probabilité de la toxicité hépatique en fonction de la paracétamolémie. Son utilisation présente toutefois quelques limitations puisque le normogramme n'est utilisable que si l'ingestion a lieu sous forme d'une seule prise massive, et si l'heure en est connue. Il n'est pas validé lors d'ingestion répétée à doses supra-thérapeutiques car il peut dans ce cas sous-estimer le risque d'hépatotoxicité. Récemment, un nomogramme complémentaire permettant de quantifier le risque a été proposé par Sivilotti et al. (20) Ce modèle permet d'évaluer le risque d'hépatotoxicité en considérant la concentration de paracétamol et le délai de mise en œuvre du traitement, mais il reste à être validé de façon prospective avant la généralisation de son utilisation.

En l'absence de traitement, la cytolyse hépatique est à son paroxysme entre le 2^e et le 4^e jour de la prise, et l'insuffisance hépatique entre le 2^e et 6^e jour de la prise. Le NAC doit être administré même si le patient est vu tardivement ou si des signes d'hépatite cytolytique sont déjà présents, y compris si une insuffisance hépatique aiguë est associée. Le même protocole que celui décrit précédemment est utilisé et poursuivi quotidiennement à la dose de 300 mg/kg/j jusqu'à amélioration de la fonction hépatique.

Le principal effet indésirable est la réaction anaphylactoïde, souvent secondaire à une injection trop rapide lors d'une dose de charge et régressant lors de la diminution de la vitesse d'injection.

Autres formes graves non liées au paracétamol ou de cause indéterminée

Si la place de l'acétylcystéine dans les intoxications au paracétamol ne souffre d'aucun doute, elle fait encore l'objet d'un débat dans les autres hépatites graves non liées au paracétamol. Cependant des arguments sont de plus en plus nombreux pour tendre vers une utilisation précoce

du NAC dans le contexte d'hépatites non liées au paracétamol. Le principal est que l'utilisation précoce du NAC dans les hépatites graves non liées au paracétamol, chez des patients présentant une encéphalopathie de Grade I ou II a montré une amélioration de la survie sans transplantation (21). De plus une étude récente a montré que parmi les patients présentant une hépatite fulminante d'étiologie inconnue, environ 18 % étaient en fait secondaire à une toxicité du paracétamol (22). Devant l'innocuité relative du produit, son utilisation devant toute hépatite aiguë d'origine toxique ou non doit être large.

Autres traitements spécifiques

Acide valproïque

L'acide valproïque est responsable d'une toxicité hépatique non prévisible, idiosyncrasique même en l'absence de surdosage. Dans les intoxications massives, souvent volontaires, un dosage sérique supérieur à > 850 mg/L est prédictif d'une toxicité grave multiviscérale. La toxicité est mitochondriale par anomalie de la bêta-oxydation. Le seul traitement médicamenteux, ayant potentiellement un bénéfice est la L-Carnitine, dont la posologie habituelle est de 50-100 mg/kg/j pendant 1 à 3 jours.

Champignons : amanites et apparentées

La toxicité des champignons est secondaire à la production d'amatoxine, thermostable, résistante à la dissémination : l'alpha-aminitine. Elle est présente dans différentes espèces dont la plus connue est l'amanite phalloïde. Les autres espèces sont les Galères, Pholiotinas et les Lepiotes. Cette toxine bloque la transcription au niveau cellulaire et est responsable d'une apoptose. Elle possède un cycle entéro-hépatique et est éliminée dans les selles. Les troubles apparaissent après un intervalle libre de 6 à 20 heures après l'ingestion sous forme de diarrhée cholériforme responsable d'hypovolémie et de désordres hydroélectrolytiques importants. Les signes hépatiques apparaissent dans les 48 heures avec une cytolysse, dont le paroxysme est entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour, s'associant alors à une insuffisance hépatique grave. Un dosage sérique et urinaire est possible pour confirmer le diagnostic. Il n'existe pas d'antidote spécifique, mais plusieurs molécules ont été testées chez l'homme dont les principales sont le NAC, la pénicilline et la silymarine (5 mg/kg en une heure puis 20 mg/kg/j). Enjalbert et al. (23), a étudié rétrospectivement la prise en charge de plus de 2000 intoxications et a essentiellement montré un intérêt pour le NAC et la silymarine mais pas pour la pénicilline.

Intoxication au Fer

Une ingestion massive de fer est responsable d'une nécrose hépatique périportale lorsque le diagnostic est tardif. Le tableau clinique est dominé par une symptomatologie digestive peu spécifique (douleurs, vomissements, diarrhée sanglante). Dans les formes graves, l'atteinte hépatique est accompagnée d'autres défaillances d'organes essentiellement circulatoire et hématologique (CIVD). L'administration du chélateur du fer, la desféroxamine est préconisée lorsque le fer sérique est supérieur à 500 µg/dL, mesurée 2 à 4 heures après l'ingestion, devant les

formes symptomatiques ou lorsque la dose supposée ingérée est supérieure à 150 mg/kg. La posologie, par voie intraveineuse est de 90 mg/kg (dose maximale 6 g), 24 heures maximum. Son arrêt est préconisé lorsque l'acidose métabolique se corrige, que le ratio fer/créatinine urinaire est supérieur à 12,5 ou lorsque la couleur des urines se modifie (orange).

Tableau 1.- Liste des principaux toxiques responsables d'insuffisance hépatique aiguë fulminante et présentation biologique (24)

Présentation de l'hépatite	Toxique
Cytolytique	Paracétamol Isoniazide Champignons (Amanites et apparantés) Acide valproïque Kétoconazole Statines AINS Tétracycline Anesthésiques Halogénés Méthotrexate Méthyl dopa Fer Cocaïne
Cholestatique	Nitrofurantoïne Amoxicilline-acide clavulanique Herbes médicinales
Mixte	Phénytoïne Triméthoprime-sulfaméthoxazole Propylthiouracil Carbamazépine Amitriptyline Azathioprine

Liste non-exhaustive des principaux toxiques responsables d'hépatites fulminantes transplantées aux Etats-Unis entre 1997 et 2006. Les toxiques en gras correspondent aux causes les plus fréquentes.

Tableau 2.- Grades de l'encéphalopathie hépatique

Grade de l'encéphalopathie Hépatique	Etat mental	Signes neurologiques	Echelle de Glasgow
I	Défaut de concentration, euphorie ou anxiété, diminution de l'attention, impossibilité d'effectuer des tâches mentales simples (addition, soustraction)	Apraxie, incoordination, tremblements légers	15
II	Léthargie ou apathie, désorientation temporelle, modification de la personnalité, comportement inadapté	Asterixis, ataxie, dysarthrie	11-14
III	Somnolence, stupeur, mais réponse aux stimuli verbaux, confusion et désorientation temporo-spatiale importante, bizarrerie du comportement	Asterixis, ataxie	8-10
IV	Coma, absence de réponse aux stimuli verbaux et douloureux	Décérébration	<8

Tableau 3.- Critères de Transplantation en Urgence et Critères de Transfert des Patients après réanimation initiale vers une centre de transplantation (16, 17, 19, 25)

Critères de Transplantation en Urgence		
Critères de Clichy	King's College Criteria	Amanite phalloïde
Encéphalopathie Grade 3 ou 4 Associé fonction de l'âge à : <30 ans : Facteur V < 20% >30ans : Facteur V < 30%	<p>Hépatite Fulminante liée au Paracétamol : pH<7.30 ou association de : Encéphalopathie Grade 3 ou 4 INR > 7,7 Créatinine > 300 µmol</p> <p>Autre cause : INR > 7,7 ou association de : Âge < 10ans ou > 40ans Etiologie virale (autre que A et B), toxique, Wilson Forme aiguë ou subaiguë INR > 3,85 Bilirubine > 17 mg/dL</p>	Diarrhée < 8 h après ingestion et TP < 10% à J4
Critères de Transfert vers un centre de Transplantation pour les hépatites liées au paracétamol		
British Society of Gastroenterology		
j2 après intoxication : pH artériel <7,30 INR>3 Encéphalopathie Créatinine>200 µmol Hypoglycémie	j3 après intoxication : pH artériel <7,30 INR>4,5 Encéphalopathie Créatinine>200 µmol	j4 après intoxication : Toute augmentation de l'INR Encéphalopathie Créatinine > 250 µmol

REFERENCES

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
2. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
3. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.
4. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
5. O'Grady JG, Williams R. Classification of acute liver failure. *Lancet* 1993;342:743.
6. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
7. Garcia-Cortes M, Stephens C, Isabel Lucena M, Fernandez-Castaner A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011;55:683-91.
8. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
9. Wijdicks EF, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2002;34:1220-2.
10. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1-9.
11. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
12. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.
13. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
14. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71-7.
15. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95-107.
16. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
17. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.

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. Escudie L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:466-73.
20. Sivilotti ML, Good AM, Yarema MC, Juurlink DN, Johnson DW. A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:229-34.
21. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64, 864 e851.
22. Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology* 2011;53:567-76.
23. 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.
24. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl* 2009;15:719-29.
25. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999;45 Suppl 6:VI1-VI22.