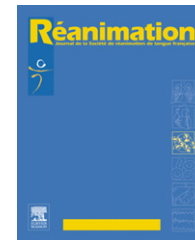




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques

Toxic hepatitis: Mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents

B. Mégarbane*, N. Deye, F. Baud

Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 21 septembre 2007

MOTS CLÉS

Hépatite ;
Intoxication ;
Paracétamol ;
Insuffisance
hépatocellulaire ;
N-acétylcystéine ;
Amanite phalloïde

KEYWORDS

Hepatitis;
Poisoning;
Acetaminophen;
Acute liver failure;
N-acetylcystein;
Amanita phalloides

Résumé De nombreux toxiques, médicamenteux ou non, peuvent être responsables d'une toxicité hépatique aiguë qu'elle soit dose-dépendante ou idiosyncrasique. En dehors d'une exposition claire à une dose élevée d'un toxique à risque, le diagnostic de l'origine toxique d'une hépatite cytolytique ou cholestatique repose sur un interrogatoire détaillé, une analyse précise de l'anamnèse et des examens complémentaires indispensables pour écarter une cause non toxique possible. Après éviction du toxique, la prise en charge est surtout symptomatique. La N-acétylcystéine est efficace pour prévenir et réduire la toxicité hépatique du paracétamol, y compris en phase tardive en présence d'une insuffisance hépatique. Elle pourrait également être utile au cours des intoxications par amanite phalloïde ou par tétrachlorure de carbone. La transplantation hépatique, à discuter par une équipe médicochirurgicale spécialisée et entraînée, reste le traitement ultime en cas de facteur de pronostic défavorable. À ce jour, les techniques d'assistance hépatique extracorporelle n'ont pas d'indication pour éliminer le toxique. C'est pourquoi, le développement de connaissance sur les mécanismes de toxicité lésionnelle hépatique apparaît comme un prérequis pour mettre au point de nouveaux agents pharmacologiques spécifiques, afin d'améliorer la prise en charge des patients intoxiqués.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Several medicinal or nonmedicinal toxicants are responsible of either acute liver dose-dependent or idiosyncrasic toxicity. Beside a clear overdose with an hepatotoxic drug, diagnosis of the toxic origin of an hepatitis, whether cytolytic or cholestatic, relies on a detailed analysis of the circumstances, as well as complementary tests to eliminate a potential nontoxic etiology. Management of toxic hepatitis is mainly supportive, given the eviction of the toxicant. N-acetylcystein is efficient to prevent and reduce acetaminophen-related liver toxicity, even if lately administered in case of acute liver failure. N-acetylcystein appears also useful in carbon tetrachloride and *Amanita phalloides* poisonings. However, liver

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr (B. Mégarbane).

transplantation remains the ultimate therapy to be carried out by a specialized and trained medical and surgical team, in case of bad prognosis. To date, techniques of extracorporeal support for acute liver injury are not indicated to enhance toxicant elimination. Thus, improving knowledge regarding the mechanisms of liver toxic injuries remains mandatory to develop new specific pharmacological agents in order to optimize poisoning management.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Il n'existe pas de données épidémiologiques formelles sur l'incidence et les causes d'atteinte hépatique liée à un toxique. On estime, en effet, qu'un grand nombre de cas d'atteinte hépatique mineure passent inaperçus. Il est admis, néanmoins, que les toxiques sont à l'origine d'environ 10% des insuffisances hépatiques aiguës et de 5% des ictères [1]. Aux États-Unis, la première cause d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation est toxique [2]. Une étude récente a ainsi recueilli sur trois ans, tous les cas symptomatiques déclarés de toxicité hépatique dans une région française [3]. Elle a retrouvé une incidence de 14 cas par an pour 100 000 habitants, un ratio femme/homme de 0,9 avant 49 ans et 2,6 après 50 ans, un taux d'hospitalisation de 12% et une létalité de 6%.

Les principaux toxiques en cause sont le paracétamol, les antibiotiques, les psychotropes, les hypolipémiants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les études, avant mise sur le marché, des médicaments sont, en effet, utiles pour identifier les molécules les plus hépatotoxiques, mais seule la pharmacovigilance ultérieure permet de connaître ceux potentiellement à l'origine d'effets toxiques hépatiques.

Pour la majorité de ces toxiques médicamenteux ou non, la prise en charge, après éviction du toxique est symptomatique. Pour certains d'entre eux, néanmoins, il existe des antidotes dont il ne faut pas méconnaître l'intérêt et les indications, comme la *N*-acétylcystéine pour les intoxications par le paracétamol, la *L*-carnitine pour les intoxications à l'acide valproïque et la desféroxamine pour les intoxications martiales. L'objectif de cette revue générale est donc de présenter les principaux toxiques que l'on pourrait rencontrer en réanimation à l'origine d'une atteinte hépatique aiguë spécifique. Nous nous attacherons à développer les aspects mécanistiques lésionnels et à discuter les thérapeutiques pharmacologiques antidotiques éventuelles.

Mécanismes de toxicité et vulnérabilité individuelle

Généralement, l'hépatotoxicité est dose-dépendante et donc prévisible, apparaissant après un court délai (1–12 semaines) après exposition au toxique [2,4]. Plus rarement, elle est idiosyncrasique, dose-indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régiosélective du lobule hépatique (Fig. 1). Il peut être cytolytique, cholestatique ou mixte (Tableau 1) [2,5,6]. Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire

(Tableau 2) [2,7,8]. Un mécanisme immunoallergique ou d'hypersensibilité (comme pour la phénytoïne, la nitrofurantoinne ou l'halothane) apparaît souvent avec un délai, favorisé par une réexposition et associé à une fièvre, une éruption cutanée ou une hyperéosinophilie. Une toxicité mitochondriale (comme pour l'acide valproïque ou les fortes doses de tétracycline par voie veineuse) est à l'origine d'une acidose lactique et d'une stéatose microvésiculaire (Tableau 3) [4]. Un ictère fébrile peut révéler une hépatite granulomateuse pseudosarcoïdienne (Tableau 4). En réanimation, il ne faut pas méconnaître que l'un des causes essentielles d'atteinte hépatique, après une intoxication aiguë, est le foie ischémique qui suit un épisode de bas débit périphérique (intoxication par un cardiotrope), d'hypoxémie extrême (intoxication par un psychotrope avec dépression neurologique centrale) ou de vasospasme (intoxication par la cocaïne).

Il existe désormais, de plus en plus de travaux qui s'attachent à comprendre la vulnérabilité individuelle pour chaque toxique. La variabilité génétique explique une part importante de la susceptibilité, comme le risque accru de toxicité à l'isoniazide chez les acétylateurs lents (polymorphisme de la *N*-acétyltransférase 2) ou à l'irinotecan en cas de réduction des capacités de glucuroconjugaison (maladie de Gilbert) [2]. D'ailleurs, l'importance des lésions hépatiques n'est pas toujours proportionnelle à l'amplitude de l'élévation des transaminases. Les cellules hépatiques possèdent, en fait, une grande capacité de récupération et d'adaptation, avec une variabilité également fonction de chaque individu et de son terrain sous-jacent. L'hépatotoxicité devient significative lorsque la perturbation du bilan biologique hépatique s'accompagne de manifestations cliniques (asthénie, anorexie, nausée, douleur de l'hypochondre droit, urines foncées, encéphalopathie). Les meilleurs témoins de la fonction hépatique sont le taux de prothrombine (TP), l'albumine et la bilirubine totale et conjuguée.

Démarche diagnostique et principes généraux du traitement

Aucun examen, y compris la biopsie hépatique n'est suffisamment spécifique pour affirmer l'origine toxique d'une atteinte hépatique. L'approche diagnostique reste donc basée sur l'anamnèse et le diagnostic différentiel d'une autre cause de lésion hépatique, infectieuse, auto-immune, métabolique ou hémodynamique (Fig. 2) [2]. Il est exceptionnel de devoir recourir à des examens sophistiqués de laboratoire, à moins de souhaiter en obtenir une démonstration mécanistique (Tableau 5) [4]. L'intoxication volontaire ou accidentelle avec un médicament (paracétamol, fer) ou

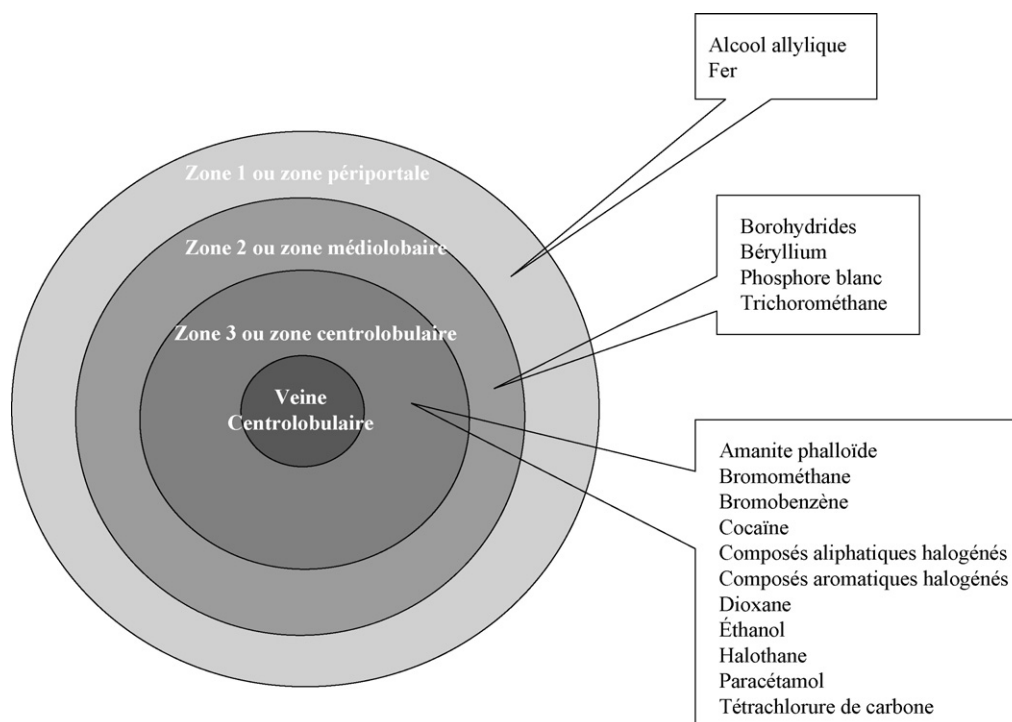


Figure 1 Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques.

un produit chimique (insecticide organochloré, raticide à base de phosphore ou dérivés trivalents d'arsenic) est une circonstance usuelle de découverte d'une hépatotoxicité. Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique, peut aussi être à l'origine d'une toxicité hépatique, comme pour certains solvants à base de tétrachlorure de carbone (CCl_4), de phénol ou de nitrobenzène, certains herbicides contenant des dioxines ou certains matériaux plastiques utilisant des phtalates ou l'éthylène dichloré. Dans d'autres situations, seul un interrogatoire méticuleux permet de reconnaître une exposition à un toxique et notamment à un produit délivré sans ordon-

nance, une préparation médicinale traditionnelle ou une phytothérapie. Au total, plus de 1000 produits disponibles sur le marché sont potentiellement hépatotoxiques. Une liste non exhaustive des principaux d'entre eux est fournie (Tableau 1) [2,5,6]. Les herbes médicinales sont également souvent une cause cachée d'hépatite toxique. Ainsi, dans une étude sur 1265 patients traités par des herbes chinoises, une incidence de 8 % d'élévation des ALAT à plus de trois fois la normale avait été trouvée [9]. Ces préparations médicinales peuvent parfois contenir plusieurs herbes actives, rendant difficile l'identification formelle de l'agent responsable [10].

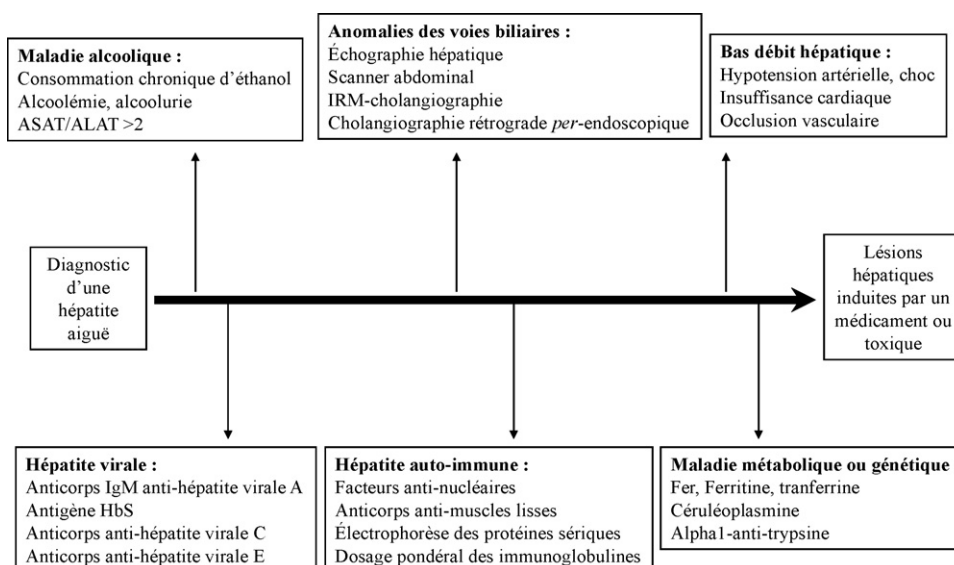


Figure 2 Diagnostics différentiels d'une atteinte toxique hépatique.

Tableau 1 Critères diagnostiques d'une hépatite aiguë toxique et liste non exhaustive des principaux médicaments à rechercher (d'après [2,5,6]).

	Type d'hépatite
<i>Critère diagnostique</i>	Hépatite cytolytique
Augmentation des ALAT > 2N	
Augmentation des ALAT et Pal avec ALAT/Pal \geq 5	
Augmentation des Pal > 2N	Hépatite cholestatique
Augmentation de la bilirubine conjuguée > 2N	
Augmentation des ALAT et Pal avec ALAT/Pal \leq 2	
Augmentation des ALAT et Pal avec ALAT/Pal de 2 à 5	Hépatite mixte
<i>Principaux médicaments</i>	Hépatite cytolytique
Acarbose	
Acide valproïque	
AINS (Diclofenac)	
Antiviraux nucléosidiques	
Allopurinol	
Amiodaorone	
Aspirine®	
Baclofène	
Bupropion	
Disulfiram	
Fluoxétine	
Flucytosine	
Furosémide	
Halothane, isoflurane, enflurane	
Herbes (<i>Piper methysticum</i> ou kava)	
Hydralazine	
Isoniazide	
Ketoconazole, fluconazole, voriconazole	
Lisinopril	
Losartan	
Méthotrexate	
Méthylodopa	
Ofloxacin, norfloxacine, trovafloxacine	
Oméprazole	
Paracétamol	
Paroxétine	
Pentamidine	
Pyrazinamide	
Ranitidine	
Rifampicine	
Rispéridone	
Sertraline	
Statines	
Sterptokinase	
Sulfasalazine	
Tétracyclines	
Trazodone	
Amoxicilline – acide clavulanique	Hépatite cholestatique
Acide fusidique	

Tableau 1 (Suite).

	Type d'hépatite
Chlorpromazine	
Clopidogrel	
Contraception orale	
Erythromycine	
Herbes (<i>Larrea tridentata</i> ou créosotier)	
Irbesartan	
Mirtazapine	
Estrogènes	
Phénothiazines	
Stéroïdes anabolisants	
Terbinafine	
Tricycliques	
Amitriptyline	Hépatite mixte
Azathioprine	
Captopril	
Carbamazépine	
Clindamycine	
Cloxacilline	
Cyproheptadine	
Diazépam	
Enalapril	
Flutamide	
Halopéridol	
Herbes (<i>Teucrium chamaedrys</i>)	
Nitrofurantoïne	
Phénobarbital	
Phénytoïne	
Sulfonamides	
Trazodone	
Triméthoprime – sulfaméthoxazole	
Vérapamil	

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; Pal : phosphatase alcalines.

La prise en charge d'une hépatite toxique est surtout symptomatique, basée sur une surveillance clinique et biologique rapprochée (enzymes hépatiques, TP et facteurs de la coagulation). La première mesure est l'arrêt du toxique en cause et la déclaration de pharmacovigilance, s'il s'agit d'un effet secondaire. En cas de défaillance hépatique grave, le contrôle hémodynamique ainsi que la prise en charge de l'œdème cérébral, des infections et des hémorragies, sont essentiels. L'intérêt des techniques d'assistance hépatique extracorporelle doit être discutée au cas par cas. Néanmoins, à ce jour, même si le *molecular absorbents recirculations system* (MARS) pourrait être intéressant chez certains patients en attente de transplantation hépatique, il n'existe aucune indication formelle de ces techniques pour l'élimination des toxiques [11]. L'hypothermie thérapeutique pourrait être bénéfique, permettant une protection cérébrale et un ralentissement du métabolisme lésionnel de certains toxiques, comme le paracétamol [12]. La corticothérapie par voie systémique (prednisolone 40 mg/j) peut être également discutée au cas par cas, après avoir écarté formellement une étiologie

Tableau 2 Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique (ils sont souvent multiples et associés pour un même toxique).

Mécanisme	Commentaires et exemples
Formation de liaisons covalentes	Formation d'adduits par liaison d'un toxique ou de son métabolite réactif à des protéines ou autres macromolécules intracellulaires à l'origine de lésions directes (exemple : paracétamol en phase initiale) ou d'une réactivité immunologique (exemple : halothane)
Peroxydation lipidique	Réaction de radicaux libres avec les acides gras polyinsaturés des membranes, à l'origine de troubles de la fluidité, de la perméabilité et de la stabilité des membranes (exemple : tétrachlorure de carbone)
Déplétion en ATP	Découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale (exemple : acide valproïque) ou altération de l'homéostasie calcique cytoplasmique (exemple : fer)
Lésions de l'ADN	Lésions directes ou activation de la poly(ADP-ribose) polymérase, conduisant à la mort cellulaire (exemple : agents alkylants) ou à la transformation néoplasique (exemple : stéroïdes)
Apoptose	Voies du récepteur au TNF- α /Fas/caspases ou par d'autres cytokines pro-inflammatoires (exemple : paracétamol en phase tardive)
Lésion des organelles intracellulaires	Réticulum (exemple : tétrachlorure de carbone), lysosome (exemple : amiodarone) ou mitochondrie (exemple : hydrazine)
Inhibition enzymatique directe	Blocage d'une enzyme (exemple : amanite phalloïde)
Ischémie	Trouble de l'apport d'oxygène, de nutriments et/ou réduction du débit sanguin hépatique (exemple : cocaïne)
Trouble de l'excrétion biliaire	Inhibition du cytosquelette, des microfilaments d'actine ou des pompes de transport (exemple : chlorpromazine)

infectieuse virale. La *N*-acétylcystéine est le seul antidote dont l'intérêt thérapeutique a été solidement établi par des essais randomisés prospectifs pour l'intoxication par le paracétamol. Son mécanisme d'action antioxydant, anti-inflammatoire et antiapoptotique, ainsi que son excellente tolérance en font un traitement essentiel à considérer au cours des hépatites toxiques. Il a ainsi été utilisé avec efficacité pour le traitement d'intoxications par le CCl₄ ou l'amanite phalloïde. Il a aussi été proposé dans de multiples autres indications toxicologiques, même si son bénéfice n'y était pas acquis [13]. Enfin, la transplantation hépatique orthotopique ou auxiliaire demeure l'ultime recours. Des patients intoxiqués par le paracétamol, l'ecstasy, le fer, l'amanite phalloïde, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ainsi que par d'autres toxiques, ont pu en bénéficier [14].

Hépatite aiguë au paracétamol

Le paracétamol est à l'origine d'une hépatite cytolitique dose-dépendante bien connue. Celle-ci s'associe dans certains cas à des atteintes moins bien connues, comme une insuffisance rénale, une pancréatite aiguë, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou une thrombopénie. La toxicité du paracétamol, dans les 15 premières heures après ingestion, est dépendante de son métabolisme médié par les cytochromes P450 (essentiellement la CYP2E1 et CYP3A4) en un dérivé hépatotoxique, la *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) (Fig. 3) [15]. Celui-ci est produit en grandes quantités, suite à l'ingestion d'une dose importante de para-

cétamol en raison de la saturation des voies métaboliques d'inactivation du paracétamol (glucuro- et sulfoconjuguaison). Après déplétion des réserves de glutathion cellulaire, le NAPQI se lie de façon covalente aux protéines intracellulaires (adduits) et aboutit à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire. La *N*-acétylcystéine administrée précocement a pour but de prévenir les lésions hépatiques

Tableau 3 Stéatose hépatique toxique.

Médicaments et toxiques domestiques	Toxiques chimiques
Acide valproïque	Arsenic
Acide acétylsalicylique et syndrome de Reye	Benzène
Amiodarone	Composés biphenyl bromés ou chlorés
Antiviraux nucléosidiques (zidovudine, didanosine, fialuridine)	Composés nitroaliphatiques (1-Nitropropane)
Méthotrexate	Hydrazine
Perhexilène	Phosphore blanc
Tétracyclines	Sulfure de carbone
	Tétrachloréthylène
Amanite phalloïde	Trichlorométhane
Éthanol	Xylène

Tableau 4 Hépatite granulomateuse médicamenteuse.

Allopurinol	Nitrofurantoïne
Aspirine®	Pénicilline®
Carbamazépine	Phénytoïne
Diazépam	Procainamide
Diltiazem	Procarbazine
Halothane	Quinidine
Hydralazine	Sulfonamides
Isoniazide	Sulfonurée
Méthylidopa	trichlorméthiazide

induites par la NAPQI en produisant de la cystéine qui agit comme donneur de glutathion [15]. L'effet protecteur est maximal si l'antidote est administré moins de 10 heures après l'ingestion [11]. La *N*-acétylcystéine est indiquée au cours des intoxications graves au paracétamol (dose supposée ingérée ≥ 125 mg/kg), confirmées par le dosage de paracétamol interprété sur le nomogramme de Rumack et Matthew (zones de toxicité possible ou probable). Le schéma habituel d'administration, par voie veineuse, est de 150 mg/kg en 1 heure, suivi de 50 mg/kg en 4 heures, puis de 100 mg/kg sur 16 heures. Des réactions anaphylactoides peuvent survenir, surtout pendant l'administration de la dose de charge. Elles sont souvent liées à une administration trop rapide de l'antidote. Si le patient est vu au-delà de 24 heures ou si des signes d'hépatite cytolytique sont déjà présents, la *N*-acétylcystéine peut être utilisée selon le même protocole, suivi de 300 mg/kg/24 heures jusqu'à la guérison. Le seuil recommandé pour l'administration du traitement doit être abaissé en cas de prise d'un inducteur enzymatique (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, primidone ou rifampicine) ou de déficit en glutathion (dénutrition ou infection évoluée par le VIH) [4,15]. La co-ingestion d'éthanol pourrait protéger des lésions hépatiques du paracétamol; à l'inverse, le rôle de la consommation chronique d'éthanol dans l'aggravation de ces lésions reste débattu [16]: Il existe des arguments expérimentaux de majoration de la toxicité du paracétamol par induction enzymatique des CYP2E1, mais l'extrapolation de tels résultats à l'espèce humaine devrait rester prudente. Ainsi, une étude clinique portant sur 550 cas d'intoxication par le paracétamol n'a pas permis de retrouver de rôle aggravant à la consommation chronique d'éthanol [17].

Les hépatites au paracétamol ne sont pas toujours secondaire à un surdosage clair. La possibilité d'une hépato-

Tableau 5 Marqueurs sériques immunologiques ou auto-immunes des atteintes hépatiques toxiques (d'après [4]).

Hépatite	Anticorps à rechercher et tests à effectuer
Halothane	Antiprotéines trifluoroacétylés
Iproniazide	Antimitochondries de type 6
Acide tiénilique	AntiLKM2 (microsomes de foie et de rein)
Dihydralazine	Antimicrosome de foie
Médicamenteuse immunoallergique	Tests de prolifération lymphocytaire in vitro

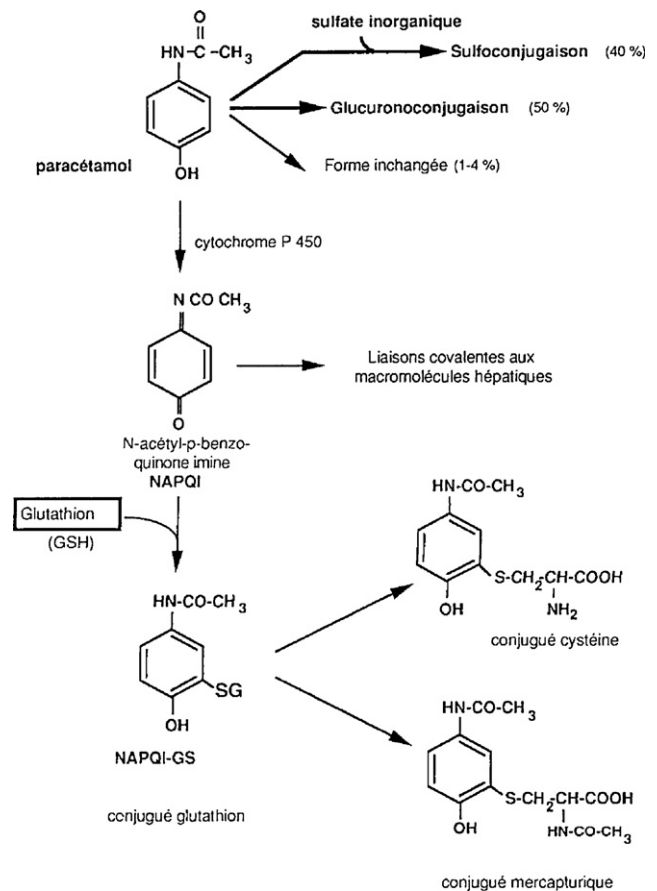


Figure 3 Métabolisme hépatique du paracétamol. La production en quantité importante, après épuisement des réserves de glutathion, de *N*-acétyl-*p*-benzo-quinone imine est à l'origine d'une hépatite cytolytique nécrasante à prédominance centrolobulaire initiale.

toxicité à dose pharmacologique a été évoquée par certains auteurs [18]. Il faut alors savoir évoquer dans ces conditions, une vulnérabilité individuelle particulière à l'égard du toxique, comme un ralentissement de la vidange gastrique, une déplétion en glutathion ou une induction enzymatique.

Le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol reste mal documenté. Les cellules inflammatoires in situ (macrophages et cellules de Küpfer) y jouent certainement un rôle essentiel, avec la production de cytokines et d'espèces réactives de l'oxygène (ions superoxydes ou peroxydriques) [19]. L'hypothèse qui prévaut actuellement est que la toxicité hépatique retardée du paracétamol serait associée à la production d'IL-1 et de TNF- α et à l'inverse, réduite par la production d'IL-6 et l'induction de NF- κ B [20].

À l'admission, les critères prédictifs les plus utilisés pour la sévérité de l'hépatite sont ceux du King's Hospital [21–23]: l'effondrement du taux de prothrombine et du facteur V (<10%) est corrélé avec une excellente sensibilité à une évolution défavorable. Une hépatite associée à une créatininémie ≥ 300 μ mol/l s'accompagne d'une survie de 25%. Seuls 15% des patients avec acidose métabolique et pH <7,30 survivent. Plus récemment, la valeur des lactates, après ressuscitation initiale, a été ajoutée aux critères d'O'Grady. Une lactatémie supérieure à 3 mmol/l, après remplissage, améliore la prédiction de non-survie

sans transplantation, avec une sensibilité de 76 % et une spécificité de 97 % [24]. Une hyperphosphorémie dans les 48–96 heures est aussi un facteur prédictif de décès, alors qu'une élévation des α -foetoprotéine est associée à la survie [25,26]. L'âge (≥ 40 ans) et le degré d'encéphalopathie sont également inversement corrélés à la survie [21,23]. En présence d'une insuffisance hépatique aiguë, l'administration de *N*-acétylcystéine réduit la mortalité et l'aggravation de l'encéphalopathie hépatique, même si son mécanisme d'action n'est pas encore bien compris [15,27]. À cette phase, et dans l'attente d'une éventuelle transplantation hépatique, les thérapeutiques pharmacologiques à privilégier à l'avenir sont donc celles qui pourront améliorer le débit sanguin hépatique sans aggraver la vasoplégie périphérique, reconstituer les réserves de glutathion intracellulaire, neutraliser les radicaux libres produits et rééquilibrer la balance cytokinique locale [15].

Hépatite alcoolique aiguë

La forme typique d'hépatite alcoolique aiguë réalise un tableau subaiguë fébrile avec ictère et hépatomégalie douloureuse (50 % des cas) [28]. Elle peut également être asymptomatique ou responsable d'une décompensation d'une cirrhose éthylique sous-jacente (40 % des cas), avec ses complications habituelles (encéphalopathie, syndrome hémorragique ou ascite). Les transaminases excèdent rarement 300 UI/L, avec un rapport ASAT/ALAT supérieur à deux. L'hyperbilirubinémie peut être très marquée, atteignant 300–500 μ des γ -glutamyltransférases (γ GT) est proportionnellement plus forte que celle des phosphatases alcalines (Pal). Il s'y associe souvent une hyperleucocytose (jusqu'à 50×10^9 par L), un allongement du TP, une baisse de l'albumine, une augmentation considérable des IgA et une augmentation moindre des IgG et des IgM.

Les lésions hépatiques résultent de la toxicité de l'acétaldéhyde ainsi que de la production locale de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, 6 et 8) et de radicaux libres à l'origine d'une altération mitochondriale [29]. Le diagnostic de certitude est obtenu par la biopsie hépatique (souvent réalisée par voie transjugulaire), montrant une ballonnisation avec nécrose acidophile des hépatocytes dans la région centrolobulaire associée à une infiltration diffuse, mais modérée par des polynucléaires neutrophiles et une fibrose périsinusoidale. Les hépatocytes contiennent des mitochondries géantes et des corps hyalins de Mallory. La stéatose hépatique macrovacuolaire est quasi-constante.

L'hépatite alcoolique aiguë s'aggrave généralement durant les premières semaines d'hospitalisation. Le taux de mortalité peut atteindre 40 %. L'indice pronostique le plus souvent utilisé est le score de Maddrey ($4,6 \times$ [temps de prothrombine patient-témoin] (s) + bilirubine (mg/100 ml) ; hépatite sévère si > 32). La guérison est lente (jusqu'à six mois), malgré l'arrêt définitif de l'alcool. Une alimentation hypercalorique est généralement recommandée. L'efficacité des corticoïdes est controversée. En l'absence de contexte infectieux ou d'hémorragie digestive, la méthylprednisolone à 32 mg/j pendant un mois pourrait améliorer la survie à court terme des patients présentant une hépatite alcoolique grave (score de Maddrey > 32) [30]. Dans deux études randomisées récentes, la pen-

toxyphilline dotée d'une activité antiTNF et l'infliximab (anticorps antiTNF) ont permis d'améliorer la survie [31,32]. À l'inverse, la transplantation hépatique ne peut être envisagée qu'après une abstinence certaine.

Toxicité hépatique de l'acide valproïque

L'incidence des intoxications par l'acide valproïque a augmenté en raison de plus larges prescriptions [33]. À l'inverse, l'atteinte hépatique demeure rare, mais réalise un tableau gravissime de syndrome de Reye. Une déviation du métabolisme de l'acide valproïque (acide gras ramifié à chaîne moyenne) vers une ω -oxydation microsomale avec formation de métabolites dicarboxyliques hépatotoxiques, est à l'origine de cette toxicité. Cette déviation est rendue possible par une concentration intracellulaire élevée d'acide valproïque qui bloque la butyrobétaine-3-hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de l-carnitine, nécessaire à son transport au travers de la membrane mitochondriale pour y subir une β -oxydation. Les patients présentant un déficit en l-carnitine, une anomalie de la chaîne respiratoire ou du cycle de l'urée (déficit en ornithine carbamyltransférase) sont particulièrement vulnérables à cet effet toxique de l'acide valproïque. Les tableaux cliniques les plus graves associent coma hypotonique ou convulsif, élévation des lactates sériques et de l'amoniémie, dépression respiratoire et défaillance circulatoire. Une concentration plasmatique d'acide valproïque supérieure à 850 μ g/ml est associée à une sévérité clinique accrue [34]. Un traitement par l-carnitine (50–100 mg/kg/j) a été utilisé avec succès dans plusieurs cas cliniques d'intoxication grave, en association au traitement symptomatique et à l'administration de doses répétées de charbon activé [35]. Son efficacité clinique reste cependant très discutée, malgré un intérêt théorique certain pour réduire la lactacidémie et l'amoniémie [8].

Hépatite aiguë toxique par le fer

De fortes doses de fer sont responsables d'une hépatite nécrosante périportale, notamment en cas de diagnostic ou d'administration retardée de l'antidote, la desféroxamine [36]. Après avoir été absorbé (avec une biodisponibilité d'environ 10 %), le fer arrive dans le foie par la veine porte et pénètre dans la cellule hépatique par endocytose, après interaction de la ferritine qui le transporte avec un récepteur cellulaire. L'une des manifestations qui oriente vers l'ingestion massive de fer est l'apparition de diarrhées sanglantes, douleurs abdominales et vomissements. L'atteinte hépatique est généralement associée à une défaillance multiviscérale (CIVD, acidose lactique) et à un pronostic défavorable. La pathogénicité est liée aux propriétés oxydatives du fer, démontrées in vitro et capables d'altérer les protéines, lipides et acides nucléiques cellulaires, entraînant une dysfonction mitochondriale et lysosomale, ainsi qu'une séquestration microsomale du calcium intracellulaire [37]. Le traitement de choix est la desféroxamine, capable non seulement de chélater le fer en excès mais aussi, en raison de ses propriétés antioxydantes, de neutraliser la peroxydation lipidique [38]. Cet antidote lie le fer libre non lié à l'hémoglobine, la ferritine, l'hémosidérine

ou la transferrine. Il peut même pénétrer à l'intérieur des cellules et agir au niveau de la mitochondrie. Cent milligrammes de desféroxamine chélate environ 9,3 mg de Fe^{3+} . Le complexe subit un métabolisme en 10 à 30 min et est éliminé par voie rénale en moins de six heures.

Cet antidote est généralement indiqué en cas d'intoxication symptomatique, d'une dose supposée ingérée supérieure à 150 mg/kg et d'une sidéremie supérieure à 500 $\mu\text{g}/\text{dL}$, deux à quatre heures après l'ingestion. Le schéma posologique est le suivant : 90 mg/kg (sans dépasser 6 g) par voie veineuse, avec un débit de moins de 15 mg/kg/h, tant que les urines restent de coloration orangée (vin rosée), sans dépasser 24 heures. Classiquement, la perfusion de desféroxamine s'accompagne d'un changement de couleur des urines, permettant alors d'arrêter la perfusion, notamment si le ratio fer/créatinine urinaire devient supérieure à 12,5 et que l'acidose métabolique se corrige.

De nombreux études expérimentales se sont intéressées à l'effet thérapeutique d'autres agents pharmacologiques : des antioxydants, des agents alkylants (pour reverser la peroxydation lipidique) ainsi que la déféprone, qui présente l'intérêt d'être absorbée par voie orale puis d'être métabolisée après liaison au fer et d'être éliminée sous forme de glucuronide.

Hépatite aiguë à la cocaïne et à l'ecstasy

La consommation festive de produits psychostimulants (cocaïne et amphétamines) est en augmentation exponentielle depuis 20 ans. On estime qu'environ 22 millions d'américain ont déjà testé la cocaïne et qu'environ cinq millions en consomment régulièrement [4]. Environ 15% des consommateurs de cocaïne présentent une perturbation de leur bilan enzymatique hépatique [39]. L'augmentation des transaminases prédominent sur les ALAT avec un pic dans les 48 heures après la consommation. Les lésions hépatiques siègent dans la région centrolobulaire avec extension médiolobulaire et préservation des zones périportales (Fig. 1). Le mécanisme lésionnel reste encore peu clair. Les métabolites de la cocaïne, produits par les cytochromes P450 (notamment la CYP2A) la *N*-hydroxy-norcocaïne, la norcocaïne nitroxyde et la norcocaïne nitrosonium sont à l'origine dans l'hépatocyte d'un stress oxydant et de liperoxydations [40]. Dans des modèles expérimentaux, il

a été montré que l'administration de *N*-acétylcystéine ou d'antagonistes adrénergiques permettaient de réduire les lésions d'hépatotoxicité induites par la cocaïne [41,42].

L'ecstasy (ou 3,4-méthylènedioxyamphétamine ou MDMA) est la drogue festive la plus consommée en Europe derrière le cannabis. L'atteinte hépatique assez fréquente peut aller d'une élévation asymptomatique des transaminases jusqu'à une insuffisance hépatocellulaire fatale [43]. Les études histologiques montrent surtout une nécrose hépatocytaire, même s'il est possible de trouver des foyers de stéatose microvésiculaire. Le mécanisme de toxicité reste hypothétique. Une toxicité cumulative avec consommation récurrente d'ecstasy sur une courte période de temps a été rapportée [44]. Un mécanisme immunologique a aussi été évoqué, en raison d'une majoration de la toxicité lors d'une réintroduction de l'ecstasy. Néanmoins, le mécanisme le mieux documenté dans la littérature est celui de l'hyperthermie induite par les amphétamines avec absence d'induction dans le foie de *heat shock proteins* protectrices [45]. Par ailleurs, l'oxydation du MDMA en MDA (méthylènedioxyamphétamine), sous la dépendance d'une cytochrome P450 (CYP2D chez le rat) et la déplétion cellulaire en glutathion ont aussi été proposées comme mécanismes possibles de toxicité. La lutte contre l'hyperthermie induite par les amphétamines reste donc essentielle pour réduire les lésions d'hépatotoxicité. Le dantrolène n'est pas efficace, étant dépourvu d'action centrale. L'antidote recommandé est la cyproheptadine ou la cyprotérone, molécules dotées d'une activité antisérotoninergique centrale.

Hépatite toxique chimique

Les hydrocarbures halogénés (chloroforme, trichloroéthylène, perchloroéthylène...) sont pourvoyeurs d'hépatotoxicité. Le plus emblématique d'entre eux est le tétrachlorure de carbone (CCl_4), autrefois utilisé en sniff par certains toxicomanes. La molécule sniffée est transformée en métabolites hautement toxiques, inductrices de radicaux libres et d'adduits (Fig. 4). Le CCl_4 est à l'origine d'une nécrose hépatocytaire 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) [46]. La *N*-acétylcystéine a été proposée avec efficacité dans cette

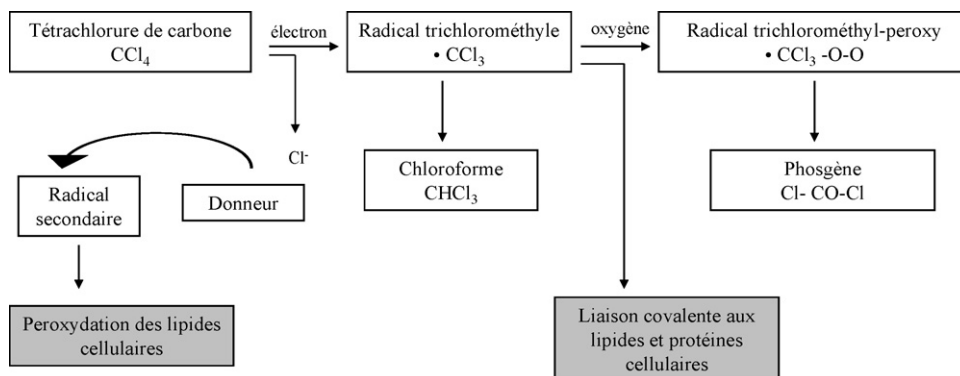


Figure 4 Activation métabolique du tétrachlorure de carbone à l'origine de son hépatotoxicité.

intoxication [47]. 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. L'ictère est plus marqué que pour le CCl₄, mais les transaminases moins élevées.

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.

Hépatite aiguë par intoxication aux champignons

De nombreux champignons sont à l'origine d'une toxicité hépatique grave et responsables de centaines de décès par an. L'*Amanita phalloïdes* et les deux espèces voisines *Amanita verna* et *Amanita virosa* sont les plus souvent incriminées. La toxicité résulte de la présence dans ces champignons de toxines cellulaires thermostables, appelées les amatoxines et phallotoxines [48]. Les amatoxines sont des octapeptides bicycliques qui inhibent la transcription en se liant à l'ARN polymérase ADN-dépendante de type II des cellules eucaryotes. Un seul champignon peut contenir une dose létale. Le tableau clinique est celui d'une hépatonéphrite aiguë, associant stéatose, nécrose centrolobulaire et insuffisance rénale par nécrose tubulaire. Après un intervalle libre de six à 20 heures par rapport à l'ingestion du champignon, apparaissent des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales et diarrhées parfois cholériformes) suivis généralement d'une défaillance circulatoire hypovolémique. L'atteinte hépatique apparaît dans les 48 heures, avec une élévation majeure des transaminases. Dans les cas les plus graves, s'installe une atteinte multiviscérale : coma convulsif, anémie hémolytique, défaillance cardiaque et insuffisance rénale aiguë. La mortalité est d'environ 10–25% au cours des sept premiers jours et fait suite à la défaillance hépatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique, même si plusieurs agents ont été testés chez l'homme avec des résultats variables, comme les pénicillines, les antioxydants, la *N*-acétylcystéine, la silymarine ou l'acide thioctique [4,49]. La silymarine est un mélange de trois flavanoïdes (la silybine, composant prédominant, la silicristine et la silidianine), avec une activité antioxydante et hépatoprotectrice (inhibition de la formation des leucotriènes, du TNF- α et du facteur NF- κ B) démontrée uniquement in vitro ou chez l'animal. En fait, elle agirait par inhibition du transport dans la cellule hépatique de l'amanitine. La posologie recommandée par voie intraveineuse, sous forme d'hémisuccinate disodique, est de 5 mg/kg quatre fois par jour en perfusion de deux heures pendant 3–5 jours. L'acide lipoïque ou thioctique est une autre molécule aux propriétés antioxydantes supposées, mais dont l'intérêt thérapeutique n'est pas fondé. Il joue in vivo le rôle de co-enzyme de la pyruvate déshydrogénase (transformation du pyruvate en acétyl-CoA)

et de l' α -cétoglutarate déshydrogénase (transformation de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA). Une étude rétrospective non-contrôlée portant sur 2100 cas d'intoxication à l'amanite phalloïde a apporté des arguments en faveur d'un certain intérêt pour la *N*-acétylcystéine et la silymarine mais était en défaveur d'un quelconque intérêt pour les benzylpénicillines [49]. C'est pourquoi, la transplantation hépatique reste en pratique le seul traitement de recours dans les cas les plus graves [50]. Une étude récente en a validé les indications en fonction de facteurs prédictifs de décès [51] : la survenue d'une diarrhée moins de 8 heures après l'ingestion et la baisse du taux de prothrombine à moins de 10% à partir du quatrième jour sont d'excellents indicateurs de recours à la transplantation, contrairement à l'encéphalopathie qui n'en est pas un suffisant en soi.

Autres médicaments à l'origine d'hépatites aiguës toxiques

Les AINS, y compris les molécules sélectives de la cyclooxygénase 2 (COX-2, célécoxib et rofécoxib) peuvent être à l'origine de complications hépatiques graves. Le diclofénac et le sulindac sont les plus pourvoyeurs d'hépatite toxique. Celle-ci apparaît dans les six à 12 semaines après le début du traitement. La toxicité est croisée avec les autres AINS, contre-indiquant dès lors, leur prescription. Deux mécanismes de toxicité ont été avancés [52] : 1, une hypersensibilité immunologique avec présence d'une hyperéosinophilie sanguine et positivité des facteurs anti-nucléaires et des anticorps antimuscles lisses ; 2, une aberration métabolique généralement associée à un polymorphisme génétique. Le *N*-5-dihydroxydiclofénac joue un rôle particulier dans ce mécanisme de toxicité. Celui-ci induit la production de radicaux libres, une oxydation du NADP et une atteinte spécifique de la perméabilité mitochondriale [53].

La phénytoïne est un médicament souvent prescrit en réanimation pour l'état de mal convulsif. Il s'agit d'un inducteur des enzymes microsomales, à l'origine d'une élévation modérée des γ GT et plus rarement des transaminases. L'hépatite toxique serait liée à son métabolite, le 3,4-époxyde. Elle est de mécanisme idiosyncrasique immunoallergique, avec apparition de fièvre, d'un rash cutané, d'une hépatosplénomégalie, d'adénopathies diffuses et d'une hyperlymphocytose [54]. La présence d'autoanticorps dirigés contre une protéine microsomale de 53 kD a été décrite.

L'isoniazide est un pourvoyeur classique d'hépatite cytotytique avec nécessité d'arrêt chez 1% des patients traités [7]. Le mécanisme est idiosyncrasique. Le phénotype acétyleur lent est associé à une réduction de la détoxification de l'acétylhydrazine et d'autres métabolites hépatotoxiques. D'autres facteurs sont également favorisants : cotraitement par la rifampicine, consommation d'éthanol et âge élevé.

L'halothane est générateur d'une hépatotoxicité modérée chez 20% des sujets traités, notamment après exposition répétée et rapprochée [55]. Il donne naissance par les cytochromes P450, à des métabolites réactifs toxiques, le CF₃CHCl (après réduction par les CYP2A6 et CYP3A4) et le CF₃COCl (après oxydation par le CYP2E1). Cette dernière molécule se lie de façon covalente aux protéines de la

cellule hépatique et les protéines trifluoroacétylés qui en résultent deviennent immunogènes.

Toutes les statines (ou inhibiteurs de l'HMG-coA réductase) ont été rapportés à l'origine d'une toxicité hépatique dose-dépendante [56]. Une élévation modérée des transaminases est usuelle chez 3 % des patients dans les trois premiers mois de traitement. L'hépatotoxicité plus significative reste cependant rare, avec une incidence de 0,2 pour 100 000 patients. De même, il n'est pas clair, s'il existe une toxicité croisée entre les différentes statines et si l'association aux fibrates en augmente le risque.

Conclusions

Le réanimateur est souvent confronté à la question de savoir si une hépatite est d'origine toxique ou pas. De nombreux médicaments, produits chimiques, stupéfiants et phytothérapies peuvent être à l'origine de cette toxicité. En dehors d'une exposition claire à une forte dose d'un toxique connu pour ses risques hépatiques, seule une démarche rigoureuse basée sur l'anamnèse et le diagnostic d'élimination d'autres étiologies peut permettre de retenir le diagnostic d'hépatite toxique. Le traitement est essentiellement symptomatique. La transplantation hépatique doit être discutée dans un milieu médicochirurgical spécialisé. L'intérêt de la *N*-acétylcystéine est clairement documenté en prévention et pour le traitement des hépatites toxiques au paracétamol, y compris en présence d'une insuffisance hépatique aiguë. La connaissance du mécanisme moléculaire de la toxicité hépatique pourrait représenter une aide importante pour prédire l'évolutivité lésionnelle et envisager, dans l'avenir, la mise au point de thérapeutiques spécifiques innovantes.

Références

- [1] Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management, and avoidance. *Drug Saf* 1993;9:441–9.
- [2] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731–9.
- [3] Sgro C, Clinard F, Ouazir K. Incidence of drug-induced hepatitis injuries: A French population based study. *Hepatology* 2002;36:451–5.
- [4] Jones AL, Dargan PI. Hepatic toxicology. In: Shannon MW, Boron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. p. 223–48.
- [5] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272–6.
- [6] Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, et al., editors. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1261–315.
- [7] Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003;23:217–26.
- [8] Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 2002;22:137–44.
- [9] Al-Khafaji M. Monitoring of liver enzymes in patients on Chinese medicines. *JCM* 2000;62:6–10.
- [10] Kane JA, Kane SP, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components. *Gut* 1995;36:146–7.
- [11] Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F, Groupe d'Experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006;15:332–42.
- [12] Jalan R, Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999;354:1164–8.
- [13] Chyka PA, Butler AY, Holliman BJ, Herman MI. Utility of acetylcysteine in treating poisonings and adverse drug reactions. *Drug Saf* 2000;22:123–48.
- [14] Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis* 2003;23:227–37.
- [15] Jones AL. Mechanism of action and value of *N*-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: A critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:277–85.
- [16] Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:291–301.
- [17] Makin A, Williams R. Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose. *QJM* 2000;93:341–9.
- [18] Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: Fact or fiction? *Am J Ther* 2000;7:99–114.
- [19] Kuo PC, Schroeder RA, Loscalzo J. Nitric oxide and acetaminophen-mediated oxidative injury: Modulation of interleukin-1-induced nitric oxide synthesis in cultured rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1072–83.
- [20] Blazka ME, Germolec DR, Simeonova P, Bruccoleri A, Pennypacker KR, Luster MI. Acetaminophen-induced hepatotoxicity is associated with early changes in NF- κ B and NF-IL6 DNA binding activity. *J Inflamm* 1995/1996;47:138–50.
- [21] O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45.
- [22] Pereira LLMB, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: Relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992;33:98–102.
- [23] Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: A systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003;31:299–305.
- [24] 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.
- [25] Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659–65.
- [26] Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005;41:26–31.
- [27] Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335(8705):1572–3.
- [28] Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1021–9.
- [29] Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467–76.
- [30] Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers Jr RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480–7.
- [31] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–48.

- [32] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, Fischer M, Egger H, Hadengue A. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448–55.
- [33] Bédry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation* 2004;13:324–33.
- [34] Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: Serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:755–60.
- [35] Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405–9.
- [36] Robertson A, Tenenbein M. Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2005;24:559–62.
- [37] Tapia G, Troncoso P, Galleano M, Fernandez V, Puntarulo S, Videla LA. Time course study of the influence of acute iron overload on Kupffer cell functioning and hepatotoxicity assessed in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1998;27:1311–6.
- [38] Tenenbein M. Benefits of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:485–9.
- [39] Kothur R, Marsh F, Posner G. Liver function tests in nonparenteral cocaine users. *Arch Intern Med* 1991;151:1126–8.
- [40] Ndikum-Moffor FM, Schoeb TR, Roberts SM. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:413–9.
- [41] Roberts SM, DeMott RP, James RC. Adrenergic modulation of hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 1997;29:329–53.
- [42] Labib R, Abdel-Rahman MS, Turkall R. N-acetylcysteine pretreatment decreases cocaine and endotoxin-induced hepatotoxicity. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:223–39.
- [43] Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, Rodes J. Ecstasy: A common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998;29:394–7.
- [44] Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996;38:454–8.
- [45] Lu D, Das DK. Induction of differential heat shock gene expression in heart, lung, liver, brain and kidney by a sympathomimetic drug, amphetamine. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:808–12.
- [46] Ruprah M, Mant TG, Flanagan RJ. Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: Implications for diagnosis and treatment. *Lancet* 1985;1:1027–9.
- [47] Mathieson PW, Williams G, MacSweeney JE. Survival after massive ingestion of carbon tetrachloride treated by intravenous infusion of acetylcysteine. *Hum Toxicol* 1985;4:627–31.
- [48] Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon* 1998;36:13–24.
- [49] Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715–57.
- [50] Montalti R, Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Puviani L, Cavallari A. Liver transplantation in fulminant hepatic failure: Experience with 40 adult patients over a 17-year period. *Transplant Proc* 2005;37:1085–7.
- [51] 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.
- [52] Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Diclofenac toxicity to hepatocytes: A role for drug metabolism in cell toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:65–72.
- [53] Masubuchi Y, Nakayama S, Horie T. Role of mitochondrial permeability transition in diclofenac-induced hepatocyte injury in rats. *Hepatology* 2002;35:544–51.
- [54] Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 7):S8–16.
- [55] Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 1991;67:84–99.
- [56] Farmer JA, Torre Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000;23:197–213.