

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 41

**HEPATITE FULMINANTE FATALE DUE
A UNE DOSE THERAPEUTIQUE DU PARACETAMOL
REVELANT UNE HEPATOPATHIE CHRONIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Houda RAHMOUN

Née le 15 Août 1985 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Hépatite fulminante – Intoxication au paracétamol – Hépatite virale.

JURY

Mr. A. AOURARH

Professeur de Gastro-entérologie

PRESIDENT

Mr. A. BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. K. ABOU EL ALAA

Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation

Mme. S. BOUHSAIN

Professeur Agrégé en Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSaid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOUDA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOUDA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad

Ophtalmologie
Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUDAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phthisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesslem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

- 204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 205. Pr. TACHINANTE Rajae
- 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

- 207. Pr. AIDI Saadia
- 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 209. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 210. Pr. BENAMR Said
- 211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 212. Pr. CHERTI Mohammed
- 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 214. Pr. EL HASSANI Amine
- 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 216. Pr. EL KHADER Khalid
- 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 219. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 220. Pr. LACHKAR Azzouz
- 221. Pr. LAHLOU Abdou
- 222. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 223. Pr. MAHASSINI Najat
- 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 225. Pr. NASSIH Mohamed*
- 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 227. Pr. ABABOU Adil
- 228. Pr. BALKHI Hicham*
- 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 230. Pr. BENABDELJIL Maria
- 231. Pr. BENAMAR Loubna
- 232. Pr. BENAMOR Jouda
- 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 234. Pr. BENNANI Rajae
- 235. Pr. BENOUACHANE Thami
- 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 237. Pr. BERRADA Rachid
- 238. Pr. BEZZA Ahmed*
- 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 242. Pr. CHAT Latifa
- 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie

244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURLARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286. Pr. HADDOUR Leila
287. Pr. HAJJI Zakia
288. Pr. IKEN Ali
289. Pr. ISMAEL Farid
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
291. Pr. KRIOUILE Yamina
292. Pr. LAGHMARI Mina
293. Pr. MABROUK Hfid*
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
297. Pr. OUJILAL Abdelilah
298. Pr. RACHID Khalid *
299. Pr. RAISS Mohamed
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
301. Pr. RHOU Hakima
302. Pr. SIAH Samir *
303. Pr. THIMOU Amal
304. Pr. ZENTAR Aziz*

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
306. Pr. AMRANI Mariam
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
311. Pr. BOULAADAS Malik
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
313. Pr. CHAGAR Belkacem*
314. Pr. CHERRADI Nadia
315. Pr. EL FENNI Jamal*
316. Pr. EL HANCHI ZAKI
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
319. Pr. HACHI Hafid
320. Pr. JABOUIRIK Fatima
321. Pr. KARMANE Abdelouahed
322. Pr. KHABOUZE Samira
323. Pr. KHARMAZ Mohamed
324. Pr. LEZREK Mohammed*
325. Pr. MOUGHIL Said

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

- 326. Pr. NAOUMI Asmae*
- 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 328. Pr. TARIB Abdelilah*
- 329. Pr. TIJAMI Fouad
- 330. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

- 331. Pr. ABBASSI Abdellah
- 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 334. Pr. ALLALI Fadoua
- 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 336. Pr. AZIZ Noureddine*
- 337. Pr. BAHIRI Rachid
- 338. Pr. BARKAT Amina
- 339. Pr. BENHALIMA Hanane
- 340. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 341. Pr. BENYASS Aatif
- 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 343. Pr. BOUKLATA Salwa
- 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
- 347. Pr. HAJJI Leila
- 348. Pr. HESSISSEN Leila
- 349. Pr. JIDAL Mohamed*
- 350. Pr. KARIM Abdelouahed
- 351. Pr. KENDOUCI Mohamed*
- 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed
- 354. Pr. NIAMANE Radouane*
- 355. Pr. RAGALA Abdelhak
- 356. Pr. SBIHI Souad
- 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 358. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

- 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
- 401. Pr. AKJOUJ Said*
- 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
- 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
- 404. Pr. BENCHEIKH Razika
- 405. Pr. BIYI Abdelhamid*
- 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr. ZOUBIR Mohamed*

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492 .Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

533. Pr. BOUSSIF Mohamed*
534. Pr. EL MAZOUZ Samir
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar
536. Pr. EL SAYEGH Hachem
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*
538. Pr. BOUAITY Brahim*
539. Pr. LEZREK Mounir
540. Pr. NAZIH Mouna*
541. Pr. LAMALMI Najat
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
544. Pr. DAMI Abdellah*
545. Pr. CHADLI Mariama*

Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

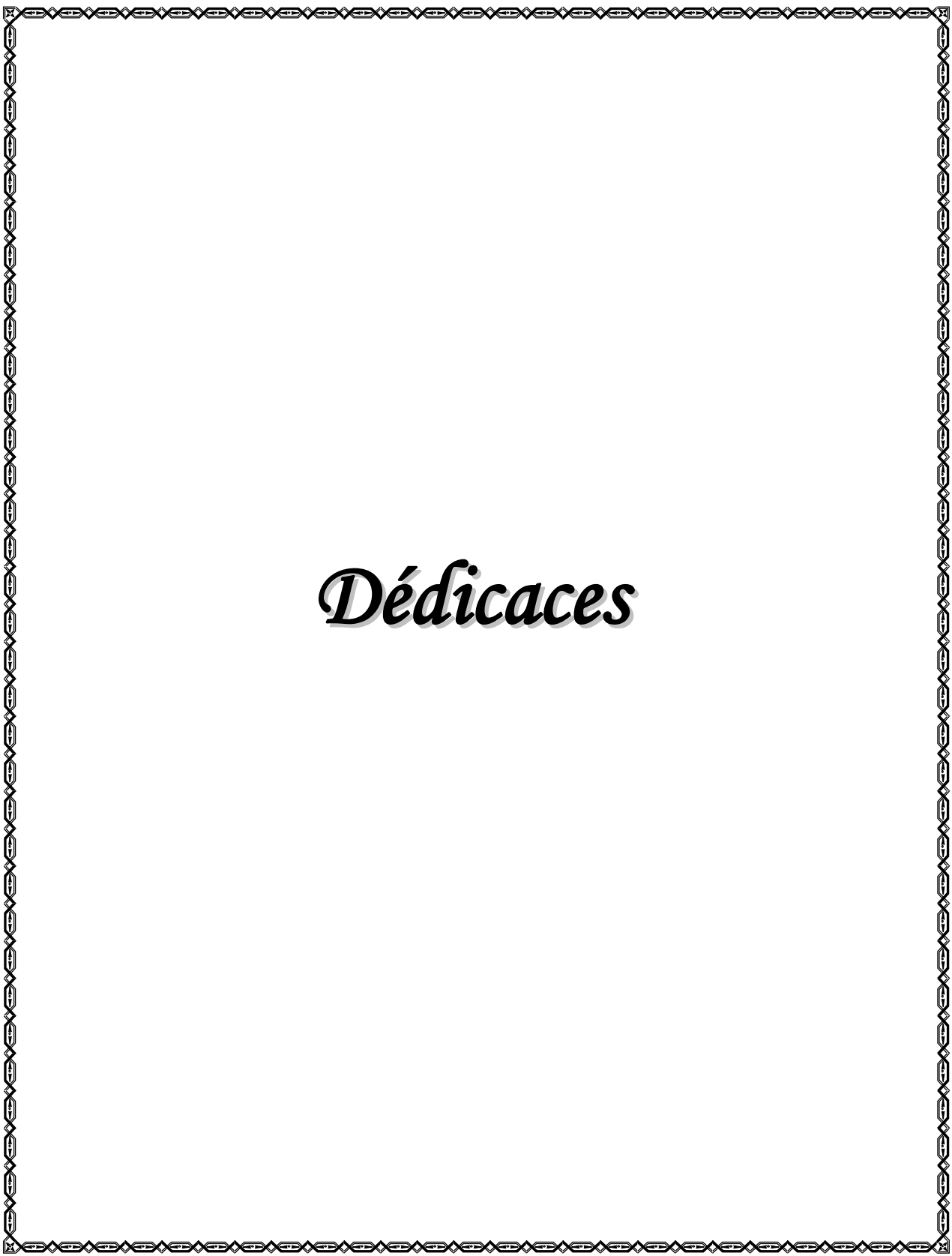
*** Enseignants Militaires**

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biotechnologie
 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

A decorative border composed of repeating diamond-shaped motifs, each containing a stylized floral or geometric design, framing the central text.

Dédicaces

A ALLAH

LE TOUT PUISSANT

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre Clémence et Miséricorde

*A LA MEMOIRE DE MA CHERE GRAND- MERE
MATERNELLE feu KHADIJA EL OUDGHIRI*

*Tu étais pour moi la source de tendresse et de sagesse .Tes prières
furent pour moi d'un grand réconfort.*

*Tes mots et tes proverbes resteront gravés pour toujours dans ma
mémoire et illumineront mon chemin.*

Tu attendais ce jour depuis mes premiers pas en médecine.

*Je ne saurais par aucun mot te dire combien je regrette que tu ne
puisses être avec nous ce jour.*

Que Le bon Dieu ait ton âme en sa sainte miséricorde.

A mon très cher père RAHMOUN EL MOSTAFA

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Tes prières ont été pour un mois un grand soutien moral tout au long de mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne sauraient exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse le bon DIEU te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma très chère mère ASSIA CHAOUI

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher mari MOHAMED BENNANI

Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect, la reconnaissance et l'amour que je te porte.

Puisse DIEU nous accorder santé et volonté pour faire de nous un couple uni et heureux à jamais.

A ma très chère fille Samia Bennani

A ma source de joie, de bonheur et de tendresse

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour.

Mille et mille merci d'être là

Que Dieu te protège.

A ma belle mère Mme Aicha LEBBAR

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux,

Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A MON FRERE ANIS RAHMOUN
ET SON EPOUSE JANA*

En témoignage de ma grande affection.

Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A MON FRERE YOUSSEF RAHMOUN

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Je te souhaite du bonheur, santé, prospérité et excellente réussite dans toute ta vie.

A MES CHERES NIECES LEYNA ET SOPHIA

Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie pleine de bonheur, de prospérité et de réussite.

Je vous adore.

*A MES AMIES LATIFA SABER
ET IMANE ACHKIRE*

*Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et j'espère que vous
trouverez dans cette thèse l'expression de ma grande affection pour vous.
Que dieu vous protège.*

A MELLE LEILA SABRI

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de préparation,
je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection et je te
souhaite une vie pleine de joie de santé et de prospérité.*

A tous mes oncles et tantes

A tous mes cousins et cousines

A toute ma famille

A tous mes amis

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce modeste travail

A decorative border composed of a repeating geometric pattern, resembling a series of small, stylized diamonds or squares, framing the entire page.

Remerciements

A Notre Maître Président et Juge de thèse

Monsieur le Professeur A. AOURLH

Professeur de Gastro-entérologie

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu présider ce travail.

Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil nous ont beaucoup marquée.

Veillez trouver ici l'expression sincère de notre respect et le témoignage de notre profonde considération.

A Notre Maître Rapporteur et Juge de thèse

Monsieur le Professeur A. BAITÉ

Professeur d'anesthésie et réanimation

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veuillez, cher Maître, trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

A Notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur K. ABOU EL ALAA

Professeur agrégé d'anesthésie et réanimation

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait et de vous voir siéger parmi nos membres de jury.

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veuillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.

A Notre Maître et juge de thèse

Madame le professeur BOUHSAÏN Sanae

Professeur agrégé en biochimie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçue avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été très touchée.

Nous aimerions vous exprimer ici, chère Maître, l'expression de notre reconnaissance et nos sincères remerciements.



INTRODUCTION	1
PARTIE I.....	3
A) DEFINITIONS.....	4
B) HISTORIQUE.....	6
C) RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU FOIE	7
1-Participation du foie au métabolisme des carbohydrates.....	9
a) Stockage du glucose : métabolisme hépatique du glycogène.....	9
b) Glycogénogenèse	11
c) Néoglucogenèse.....	12
d) Métabolisme du galactose et du fructose.....	12
2-Métabolisme hépatique des lipides.....	13
a)Cétogenèse dans le foie.....	13
b)Mobilisation des substrats lipidiques	14
c)Biosynthèse et stockage des acides gras dans le foie	15
d)Synthèse du cholestérol et des acides biliaires	15
e)Acides biliaires	16
3-Métabolisme protéique.....	17
a)Synthèse de l'urée et dégradation des aminoacides	17
b)Synthèse de protéines spécifiques par le foie	18
4-Métabolisme de l'hème	19
a)Synthèse de l'hème.....	19
b)De l'hème à la bilirubine	20
5-Métabolisme des xénobiotiques par le foie.....	20

6-Vitamines et oligoéléments.....	22
7-Fonctions endocrines.....	23
D) RAPPEL PHARMACOLOGIQUE DU PARACETAMOL.....	25
1 - Propriétés physico chimiques	25
2 - Mécanisme d'action et devenir dans l'organisme :	26
a)Mécanisme d'action :	26
b)Pharmacocinétique :	27
3 - Variations physiopathologiques	31
4 -Formes Galéniques, association	31
a)Formes galéniques	31
b)Association	32
5 - Indications, posologie	33
a)Indications :	33
b)Posologie :	33
6 -Contre indications, précautions d'emploi et effets indésirables :	34
a)Contre-indications :	34
b)Précautions d'emploi :	34
c)Effets indésirables :	35
E- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEPATITE FULMINANTE AUX DOSES TOXIQUES DU PARACETAMOL.....	37
F- LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME CEREBRAL LORS D'IHF	40
1/ - Oedème cérébral et hypertension intracrânienne	40

a)Hypothèse de la glutamine	40
b)Hypothèse de l'altération de la perfusion cérébrale	41
2/ - Hypertension intracrânienne	42
G-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE	43
1) Augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique	43
2) Accumulation de substances neurotoxiques	44
a) Ammoniaque.....	44
b) Substances agonistes des benzodiazépines ou benzodiazépine-like	44
c) Autres substances neurotoxiques.....	45
3) Perturbations de la neurotransmission	45
4) Bactéries, infection et inflammation	46
H-HISTOIRE DU PARACETAMOL AUX DOSES THERAPEUTIQUES ET L' HEPATOPATHIE AIGUE ET CHRONIQUE	47
PARTIE II :OBSERVATION	52
OBSERVATION.....	53
PARTIE III :DISCUSSION	55
A - EPIDEMIOLOGIE	56
1/ - Incidence âge et sexe	56
2/ - Etiologies	56
a) Causes fréquentes	56
b) Causes rares	57
B - DIAGNOSTIC	59
1/ - Signes cliniques	59

2/ - Diagnostic positif	59
a) Bilan biologique	60
b) Imagerie	61
c) Histologie	62
C- COMPLICATIONS DES HEPATITES FULMINANTES	63
1/ - Complications neurologiques	63
2/ - Complications rénales	64
3/ - Complications pulmonaires	64
4/- Complications hémodynamiques	65
5/ - Complications infectieuses	65
6/ - Complications métaboliques	66
7/ - Hémorragie	67
D - PRISE EN CHARGE DES HEPATITES FULMINANTES	68
1/ - Traitements spécifiques	68
2/ - Prise en charge non spécifique	68
a)Traitement symptomatique	68
3/ - Prise en charge de l'encéphalopathie et de l'hypertension intracrânienne	72
a)Monitoring invasif de la pression intracrânienne	72
b)Monitoring non invasif	73
c)Mesures thérapeutiques en cas d'œdème cérébral	75
4/ - Transplantation hépatique	77
a)Transplantation hépatique auxiliaire	79

b) Transplantation hépatique par donneur vivant	80
5/ - Supports hépatiques	80
a) Objectifs des supports hépatiques	81
b) Supports hépatiques bioartificiels	82
c) Supports hépatiques artificiels	83
d) Dialyse à l'albumine	84
d1 - Description technique du système MARS	84
d2 - Principe de fonctionnement	85
d3 - Traitement et surveillance	89
d4 - Indications du système MARS®	89
d5 - Contre-indications du MARS :	90
d6 - Risques potentiels du MARS®	90
E - PRONOSTIC	91
CONCLUSION	94
RESUME	96
BIBLIOGRAPHIE	100

ABREVIATIONS :

VLDL	: very low density lipoproteins
NK	: natural killers
UTP	: uridine triphosphate
UDP	: uridine diphosphate
ADP	: adénosine diphosphate
ATP	: adénosine triphosphate
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique
IGF-1	: insulin-like growth factor
T3	: triiodothyronine
T4	: thyroxine
PGHS	: prostaglandine H ₂ synthase
COX	: cyclo-oxygénase
POX	: peroxydase
NAPQI	: N-acétyl p-benzoquinone imine
AINS	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
INR	: international normalized ratio
AVK	: Anti-Vitamine K
ASAT	: aspartate aminotransférase
ALAT	: alanine aminotransférase
CP450	: cytochromes P 450
CYP2E1	: cytochromes P450, famille 2, sous famille E, polypeptide 1
CYP1A2	: cytochromes P450, famille 1, sous famille A, polypeptide 2
CYP3A4	: cytochromes P450, famille 3, sous famille A, polypeptide 4
Protéine JNK	: c-Jun NH ₂ -terminal protein kinase
TNF	: tumor necrosis factor.

BCL-XL	: B-cell lymphoma-extra large
Bcl 2	: B-cell lymphoma 2 (lymphome à cellule B)
BAX	: BCL2-associated X protein
HE	: encéphalopathie hépatique
HTIC	: hypertension intracrânienne
IHF	: insuffisance hépatique fulminante
PIC	: pression intracrânienne
OMS	: organisation mondiale de la santé
GABA	: gamma amino butyrique acide
SIRS	: syndrome de réponse inflammatoire systémique
TP	: taux de prothrombine
TCA	: temps de céphaline activée
TDM	: tomodensitométrie
ALFSG	: Acute Lung Injury Study Group
HSV	: herpes virus Herpes simplex virus
VVZ	: le virus de la varicelle et du zona
VHE	: virus de l'hépatite E
HELLP	: syndrome hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue
SpO2	: saturation percutanée en oxygène
IHA	: insuffisance hépatique aigue
MARS	: le système molecular adsorbent recycling system
KCH	: King's College Hospital
ELTR	: European Liver Transplant Registry



Introduction

L'hépatite fulminante est une affection rare mais extrêmement sévère puisque les chances de survie ne sont que de 20% sous traitement médical seul et bien adapté [1]. Son diagnostic précoce et le traitement des complications sont essentiels pour une prise en charge médicale optimale de ces patients et pour pouvoir poser éventuellement l'indication de transplantation hépatique en urgence, traitement qui a révolutionné le pronostic de cette maladie. L'hépatite fulminante est définie comme la survenue brutale d'une insuffisance hépatocellulaire sévère à l'origine d'un ictère et d'une encéphalopathie hépatique.

Le paracétamol est un des médicaments les plus couramment utilisés dans le monde en raison de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques et sa forte accessibilité, sa vente étant libre dans la plupart des pays sans prescription médicale.

Ce médicament est une des principales causes d'hépatite aiguë et constitue un véritable prototype pour l'hépatotoxicité médicamenteuse dose-dépendante conduisant à une insuffisance hépatocellulaire aiguë.

De nombreux travaux rétrospectifs montrent que le paracétamol constitue l'une des principales causes d'hépatite grave ou fulminante [1-7].

Le seuil classique de toxicité est de 10 g/24 heures.

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 27 ans présentant une hépatite fulminante suite à la prise du paracétamol à dose thérapeutique avec évolution rapidement défavorable.

A cette occasion, nous réalisons une revue de la littérature.

Partie I

A) DEFINITIONS

Le terme « insuffisance hépatique fulminante » (*fulminant liver failure*) a été proposé en 1970 par Trey et Davidson pour désigner un syndrome caractérisé par la survenue d'une encéphalopathie dans les 8 semaines faisant suite à l'apparition des premiers symptômes d'une maladie aiguë du foie [1].

Cette définition est imparfaite pour trois raisons. Premièrement, elle ne tient pas compte du degré de gravité de l'insuffisance hépatique. Deuxièmement, elle se réfère à la date d'apparition des premiers symptômes, qui est le plus souvent difficile à déterminer à posteriori avec précision. Troisièmement, elle ne reflète pas le caractère hétérogène de ce syndrome, comportant des formes dont l'évolution est rapide (de l'ordre de quelques jours) et des formes dont l'évolution est plus lente (plusieurs semaines).

Afin de pallier ces inconvénients, une nouvelle nomenclature a été proposée en 1986, tenant compte de la gravité de l'insuffisance hépatique (mesurée par le taux de prothrombine ou le facteur V), de l'existence d'une encéphalopathie (complication ayant la valeur pronostique la plus importante), et de l'intervalle de temps séparant l'apparition de l'ictère et l'apparition de l'encéphalopathie (élément ayant également une valeur pronostique) [2]. La date d'apparition de l'ictère a été choisie comme référence chronologique car, à l'inverse de la date d'apparition des premiers symptômes, elle est habituellement facile à déterminer à posteriori par le malade ou par l'entourage.

Tenant compte de ces critères, l'insuffisance hépatique aiguë sévère a été définie comme une baisse du taux de prothrombine (ou du facteur V) au-dessous de 50 % de la normale, en l'absence d'encéphalopathie. Cette définition

individualise ainsi un groupe de malades à haut risque d'encéphalopathie et pour lesquels un diagnostic précoce est capital.

À un stade plus avancé, l'insuffisance hépatique fulminante définit une insuffisance hépatique aiguë compliquée d'encéphalopathie, celle-ci survenant dans les 2 premières semaines faisant suite à l'apparition de l'ictère. Une insuffisance hépatique subfulminante définit une insuffisance hépatique aiguë compliquée d'encéphalopathie entre 2 semaines et 3 mois après l'apparition de l'ictère.

En 1993, une autre nomenclature été proposée, séparant les insuffisances hépatiques aiguës en trois catégories selon que l'intervalle de temps entre l'apparition de l'ictère et l'apparition de l'encéphalopathie est inférieur à 7 jours (insuffisance hépatique hyper aiguë), compris entre 8 et 28 jours (insuffisance hépatique aiguë), ou compris entre 5 et 12 semaines (insuffisance hépatique subaiguë) [3]. Il est important de noter que selon cette nomenclature, l'insuffisance hépatique n'existe qu'à partir du moment où il apparaît une encéphalopathie. Il n'existe pas actuellement de consensus concernant l'une ou l'autre de ces nomenclatures.

B) HISTORIQUE

Le paracétamol est largement utilisé depuis les années 1950, d'abord aux Etats-Unis, peu après en Europe. Ce n'est que dans les années 1970 qu'ont été publiés des rapports sur ses effets hépatotoxiques et les premiers cas de surdosage grave et fatal.

Le terme « insuffisance hépatique fulminante » (*fulminant liver failure*) a été proposé en 1970 par **Trey et Davidson**.

Au début des années 1980, la transplantation hépatique est devenue le traitement de référence des formes sévères et a transformé le pronostic de ses patients.

Les systèmes de suppléances hépatiques dits biologiques ou foie bioartificiel se sont développés depuis le début des années 1960 dans le but de remplacer la fonction globale de l'hépatocyte.

Le concept de dialyse hépatique à l'albumine est un concept innovant dans le domaine de l'épuration, introduit en 1993 par Mitzner et Stange.

C) RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU FOIE

Le foie joue un rôle central dans le métabolisme général de l'organisme pour deux raisons principales : d'une part, cet organe, situé de façon à recevoir le sang veineux provenant de l'intestin via la veine porte, intercepte en premier les nutriments produits par la digestion des aliments, mais aussi les produits médicamenteux et autres xénobiotiques avant que ceux-ci ne parviennent à la circulation générale.

D'autre part, les hépatocytes qui constituent le parenchyme hépatique possèdent un arsenal enzymatique très important, leur permettant d'intervenir dans de nombreux métabolismes : régulation du métabolisme glucidique, rôle important dans la synthèse de protéines spécifiques et dans la détoxification de l'ammoniaque, zone de transit et de stockage de vitamines et d'ions métalliques, régulation du métabolisme des lipides, métabolisation et détoxification d'un grand nombre de xénobiotiques (dont l'alcool et les médicaments), catabolisme de l'hème, sécrétion de la bile.

Le foie, logé sous la coupole diaphragmatique droite, est l'organe solide le plus important de l'organisme puisqu'il pèse environ 1 500 g. Il est organisé en lobules, eux-mêmes formés d'acini dont l'apport sanguin, assuré par une veinule porte et une artériole hépatique terminale, diffuse au sein des travées hépatocytaires par des sinusoides qui rejoignent la veine centrolobulaire. La grande perméabilité des cellules endothéliales, liée à leur absence de joints serrés, facilite les échanges métaboliques. La bile produite s'écoule dans les canalicules biliaires, localisés au niveau du pôle apical des hépatocytes, qui se résolvent en un réseau interlobulaire cheminant dans l'espace porte qui contient

également les ramifications de la veine porte et de l'artère hépatique. L'innervation sympathique et parasympathique du foie se fait à partir d'un plexus pénétrant l'organe avec l'artère hépatique et la veine porte et se terminant au contact de la région centrolobulaire.

En dehors des hépatocytes, qui représentent environ 60 % de la masse cellulaire, diverses cellules non parenchymateuses exercent un rôle important :

- les cellules endothéliales, séparées des hépatocytes par l'espace de Disse, exercent une fonction de filtre contrôlant le passage de particules de taille moyenne comme les *very low density lipoproteins* (VLDL) et empêchant celui de particules plus volumineuses comme les chylomicrons. Elles sont en outre à l'origine de la synthèse de nombreux médiateurs.
- les cellules de Kupffer, des macrophages résidents situés aux embranchements des sinusoides, dotés d'activité lysosomale et intervenant dans la réaction inflammatoire et la présentation antigénique, essentielle dans les mécanismes de défense contre les micro-organismes ou les cellules métastatiques.
- les cellules d'Ito, de localisation périsinusoïdale, participent à la formation de la matrice cellulaire, stockent la vitamine A et contribuent à la régulation du flux sanguin sinusoidal.
- les cellules de Pit, des lymphocytes *natural killers* (NK) intervenant dans la défense contre les agents étrangers.

Malgré son apparente homogénéité histologique, le foie est en réalité un organe hétérogène sur le plan fonctionnel. La régionalisation de ses activités métaboliques est liée à des différences d'équipement enzymatique selon la position de l'hépatocyte dans le lobule et du gradient de concentration d'oxygène et des substances apportées par le sang dans ces cellules polarisées par rapport au flux sanguin. Elle est particulièrement nette en ce qui concerne le métabolisme glucidique, mais concerne également la plupart des autres fonctions métaboliques du foie.

1-Participation du foie au métabolisme des carbohydrates

Le maintien de l'homéostasie glucidique dépend de l'aptitude du tissu hépatique à stocker le glucose sous la forme d'un polymère, le glycogène, susceptible de redonner du glucose à distance des apports alimentaires. D'autre part, le foie possède la capacité de synthétiser du glucose à partir d'un vaste panel de substances provenant de la digestion ou d'autres métabolismes (néoglucogenèse), permettant de pallier les capacités limitées de stockage du glycogène au cours du jeûne nocturne ou prolongé [4].

a) Stockage du glucose : métabolisme hépatique du glycogène

Le glucose pénètre dans le foie par diffusion facilitée faisant intervenir un transporteur de forte capacité (GLUT-2) qui n'est saturé qu'à des concentrations supraphysiologiques de glucose et qui assure également la sortie du glucose de l'hépatocyte. Il est transformé en glucose-6-phosphate par la glucokinase, enzyme inductible par un régime riche en carbohydrates, dont l'activité, est importante uniquement lorsque le taux de glucose est élevé. Le glucose-6-phosphate est soit orienté vers la glycolyse pour des besoins énergétiques, soit

vers la fabrication du glycogène. La synthèse de ce dernier nécessite l'activation du glucose-1-phosphate par l'uridine triphosphate (UTP). La glycogène synthétase additionne les molécules de glucose ; elle est l'enzyme régulatrice de la synthèse du glycogène (glycogénogenèse).

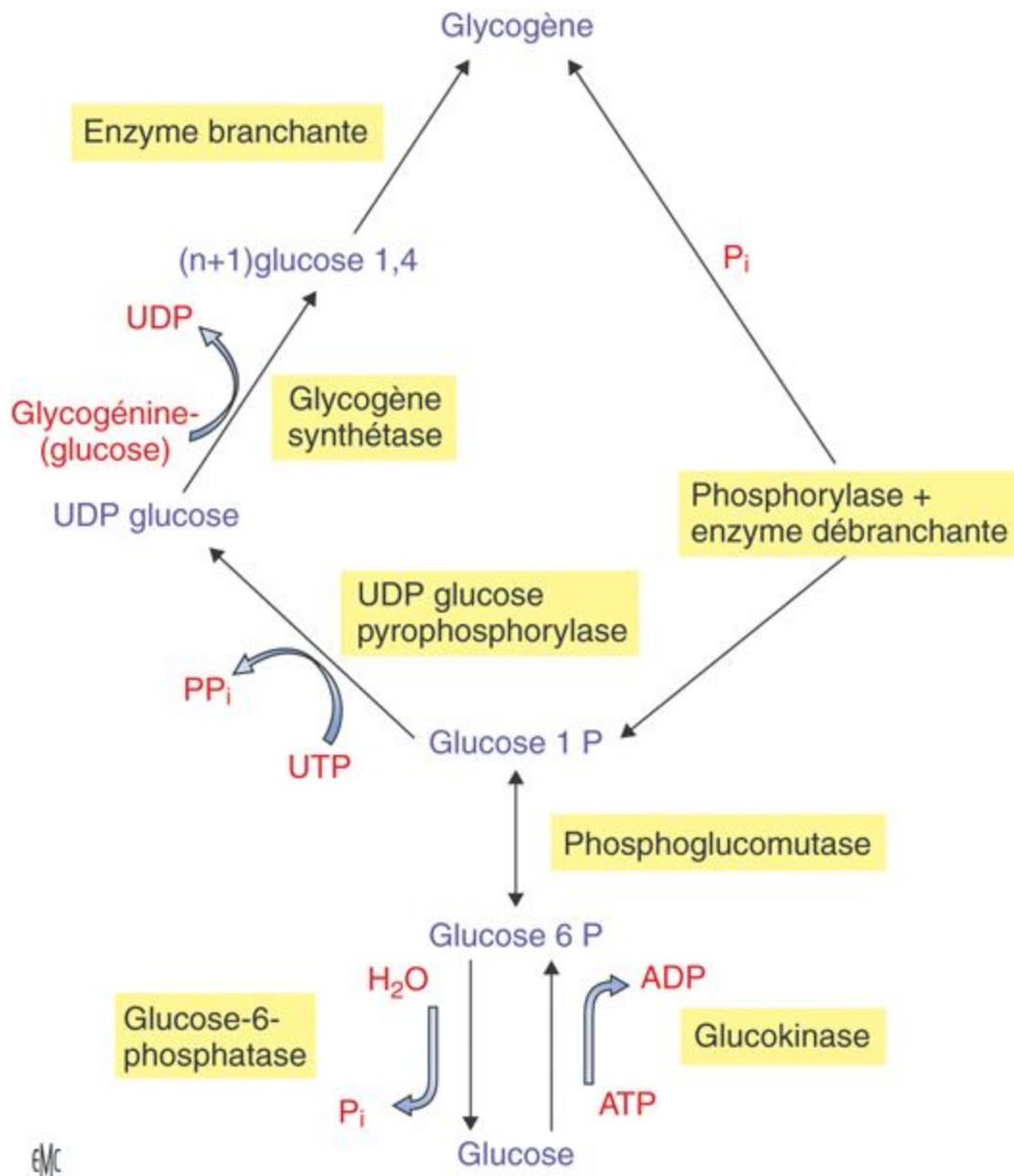


Figure 1 : Synthèse (glycogénogenèse) et dégradation (glycogénolyse) du glycogène hépatique.

La molécule de glycogène est un polymère branché fait de 10 000 à 40 000 résidus glucose réunis entre eux par des liaisons α -1,4 ou α -1,6 glucosidiques (poids moléculaires entre 1 et 10 millions de daltons). Pour la synthèse, le glucose de l'alimentation doit être activé sous forme d'uridine diphosphate (UDP) glucose, riche en énergie. La glycogène synthétase crée la liaison α -1,4 glycosidique entre une nouvelle unité glucose et le glycogène en formation, allongeant la molécule d'une unité successivement. Les branchements en α -1,6 requièrent une enzyme branchante qui transfère environ sept unités glucose sur un carbone C₆ du polymère en formation. La dégradation du glycogène est assurée par une glycogène phosphorylase qui produit du glucose-1-phosphate en présence de phosphate inorganique. Les branchements α -1,6 sont hydrolysés par une enzyme débranchante. Le foie synthétise le glycogène après un apport alimentaire de carbohydrates et le dégrade durant les périodes de jeûne (maintien de la glycémie entre les repas pour le cerveau en particulier). UTP : uridine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate.

b) Glycogénogenèse

La glycogénogenèse et la glycogénolyse hépatiques sont fortement régulées.

La glycogénolyse hépatique est activée en réponse à un besoin de glucose (à distance des repas ou en réponse au stress) à l'aide d'une médiation hormonale impliquant principalement le glucagon pancréatique, l'adrénaline médullosurrénalienne et le cortisol. Ces hormones induisent toutes finalement la stimulation de la glycogène phosphorylase [5].

La synthèse de glycogène hépatique a lieu pendant et immédiatement après les repas, lors de la capture hépatique du glucose arrivant par la veine porte. Comme de nombreuses activités de synthèse, celle-ci nécessite de l'énergie chimique sous forme (ATP) et est contrôlée par l'insuline sécrétée lors des repas. Cette hormone inhibe l'activation de la glycogène phosphorylase et active l'enzyme limitante de la synthèse de glycogène (glycogène synthétase) par le biais de protéines phosphatases.

c) Néoglucogenèse

Lorsque le stock de glycogène hépatique est bas, la néoglucogenèse est essentielle pour le maintien des taux de glucose circulants.

Cette situation survient pendant le jeûne ou la restriction alimentaire (8-10 h en moyenne après le repas) ; la néoglucogenèse est relativement lente à atteindre une activité optimale et requiert une source d'énergie qui provient du catabolisme des acides gras libérés du tissu adipeux [6]. Le glucose peut être synthétisé à partir d'un large panel de molécules : acide lactique produit dans les tissus hypoxiques ou ne possédant pas de mitochondries (globules rouges par exemple), glycérol ou acide propionique provenant des triglycérides du tissu adipeux, aminoacides dits glucoformateurs provenant du catabolisme musculaire, oses différents du glucose d'origine alimentaire (fructose provenant du saccharose ou galactose du lait par exemple).

d) Métabolisme du galactose et du fructose

Le galactose et le fructose sont métabolisés essentiellement par le foie. L'essentiel du fructose est phosphorylé par la fructokinase dans le foie et les reins en fructose-1-phosphate qui est ensuite clivé par l'aldolase B en

dihydroxyacétone phosphate et glycéraldéhyde métabolisé par la glycolyse ou la néoglucogenèse. Le déficit en fructokinase conduit à la fructosurie essentielle avec présence de fructose (sucre réducteur) dans les urines. Le déficit en aldolase B provoque l'intolérance héréditaire au fructose entraînant nausées, vomissements et hypoglycémies. Les altérations hépatiques sont attribuées à l'accumulation de fructose-1-phosphate [7].

Le galactose est phosphorylé par la galactokinase en galactose-1-phosphate qui réagit avec l'uridine diphosphate (UDP) glucose pour former l'UDP galactose grâce à la galactose-1-phosphate uridyltransférase. C'est cette enzyme qui fait défaut dans la plupart des cas de galactosémie congénitale. Cette maladie autosomale récessive entraîne l'accumulation de galactose et de galactose-1-phosphate après l'ingestion de lait. Les patients non traités développent une cirrhose hépatique et une cataracte [8].

2- Métabolisme hépatique des lipides

a) Cétogenèse dans le foie

Les corps cétoniques ne sont formés que dans le foie et comprennent l'acétoacétate, le β -hydroxybutyrate et l'acétone qui se forme de façon non enzymatique. Les corps cétoniques sont envoyés par le foie aux autres organes (dont le cerveau) pour oxydation. La cétogenèse est associée à la dégradation des acides gras. Durant le jeûne, la stimulation hormonale du tissu adipeux libère de grandes quantités d'acides gras transformés en acétyl-CoA puis en corps cétoniques [9].

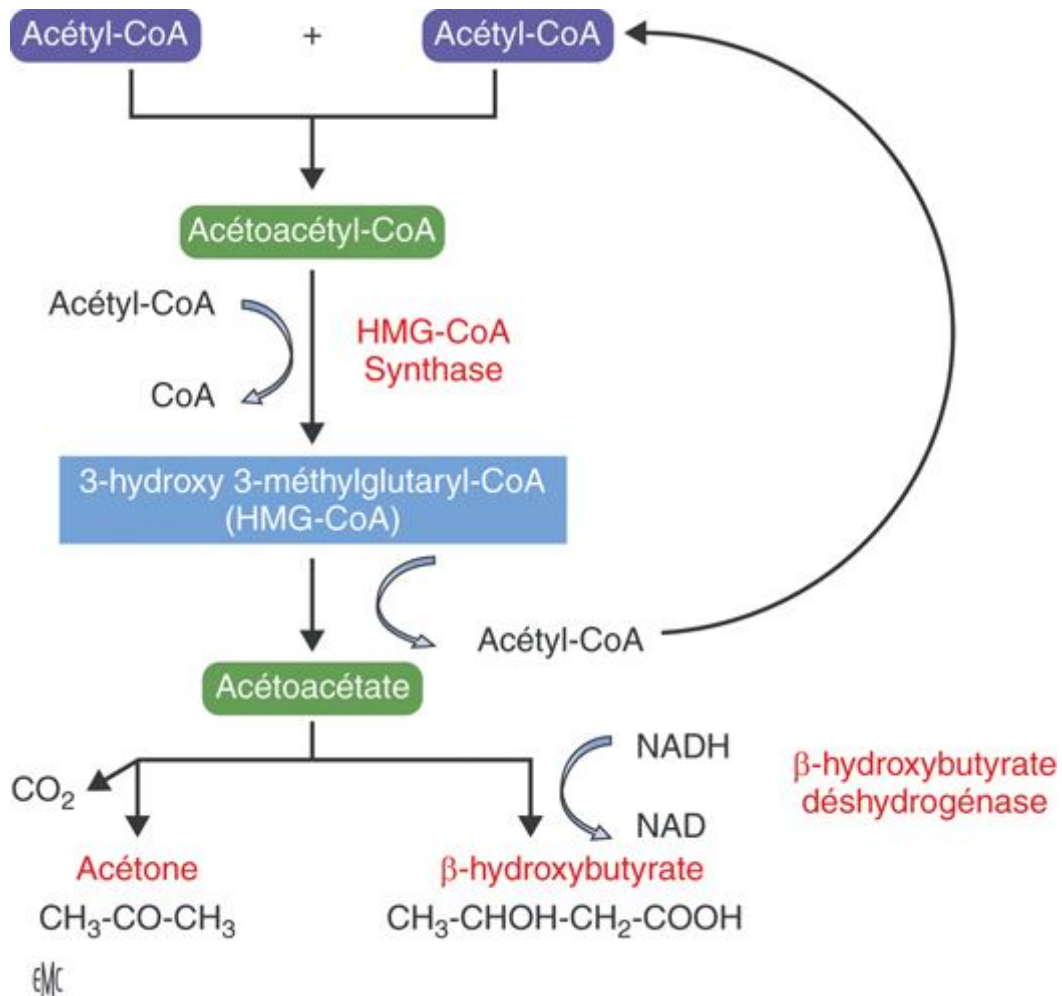


Figure 2 : cétogénèse dans le foie

b) Mobilisation des substrats lipidiques

Les lipides sont métabolisés à partir du tissu adipeux durant les phases d'activité physique et durant les phases à distance des repas ou pendant le jeûne où la néoglucogénèse est active. Cette phase (lipolyse) est activée par le glucagon et implique la dégradation des triglycérides du tissu adipeux et des protéines du tissu musculaire. Cette lipolyse est contrôlée par l'activation de la lipase hormonosensible via la kinase A et l'adénosine monophosphate cyclique

(AMPc). Il s'ensuit l'augmentation des acides gras et des corps cétoniques circulants.

c) Biosynthèse et stockage des acides gras dans le foie

L'organe le plus important concernant la lipogenèse est le tissu hépatique. Lorsqu'il y a apport important de carbohydrates et excès énergétique, une néosynthèse d'acides gras se produit avec stockage des triglycérides formés dans le tissu adipeux [10].

La lipogenèse suit des voies totalement différentes de la lipolyse et se produit dans le cytosol contrairement à la lipolyse de localisation mitochondriale. Cette biosynthèse comprend deux phases essentielles : d'une part, la synthèse du malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase, puis l'allongement de la chaîne par addition successive d'éléments à deux atomes de carbone par l'acide gras synthétase.

d) Synthèse du cholestérol et des acides biliaires

Le cholestérol est un composant essentiel des membranes cellulaires chez les mammifères et le précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D.

Le cholestérol est excrété dans la bile soit sous forme native, soit sous forme d'acides biliaires qui retournent en partie au foie par le cycle entérohépatique. Il est pour une part apporté par l'alimentation et 1 g environ de cholestérol est synthétisé chaque jour, en particulier par le tissu hépatique [11].

e) Acides biliaires

Les acides biliaires sont quantitativement les produits les plus importants du métabolisme du cholestérol. Il existe quatre acides biliaires principaux chez l'homme qui possèdent tous 24 atomes de carbone et qui dérivent du cholestérol par fixation de groupements OH. Les trois derniers atomes de carbone du cholestérol sont éliminés, ainsi que la double liaison du cycle B. Les acides biliaires primaires sont formés dans les hépatocytes, conjugués à la glycine ou la taurine pour les rendre hydrosolubles (glycocholate et taurocholate) et sous forme de sels de sodium [12, 13, 14].

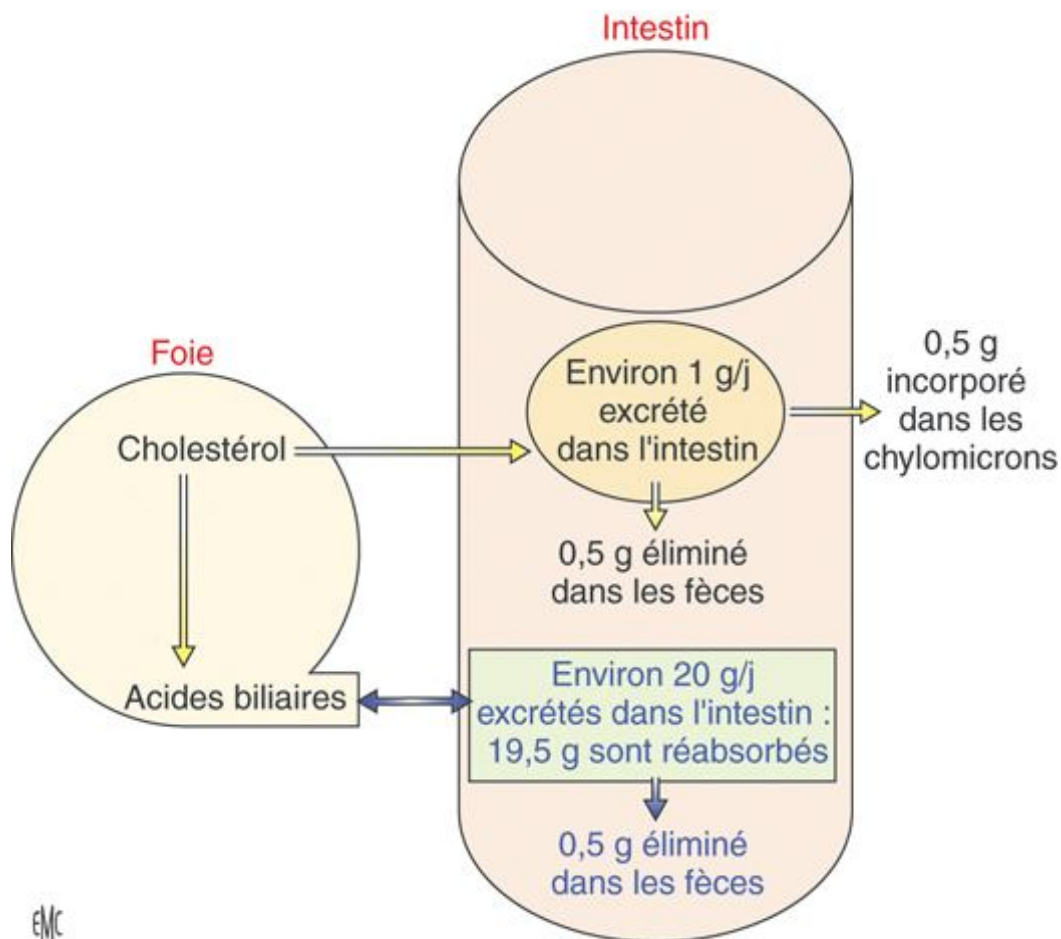


Figure 3 Cycle entérohépatique des acides biliaires.

Environ 20-30 g d'acides biliaires sont excrétés par le foie chaque jour dans l'intestin. Environ 2 % sont éliminés dans les selles. La plupart des acides biliaires sont réabsorbés passivement dans le jéjunum et le côlon et surtout activement dans l'iléon. Les acides biliaires réabsorbés sont transportés dans le sang via la veine porte, liés à l'albumine de façon non covalente. Puis ils sont resécrétés dans la bile. Le retour au foie des acides biliaires exerce un rétrocontrôle négatif sur leur synthèse via l'inhibition de la 7 α -hydroxylase qui participe à la synthèse du cholestérol.

3- Métabolisme protéique

Contrairement aux glucides et aux lipides, il n'existe pas de forme de stockage des acides aminés. Ce sont les protéines viscérales (en particulier musculaires) qui fournissent, avec les protéines de l'alimentation, les aminoacides nécessaires à la synthèse protéique. Ces aminoacides peuvent aussi produire de l'énergie, soit directement, soit par le biais de la formation de glucose (néoglucogenèse). Le foie joue un rôle primordial dans la synthèse et le catabolisme protéique, d'une part, du fait de son rôle dans la synthèse de nombreuses protéines plasmatiques, et d'autre part, dans la détoxification de l'ammoniaque provenant de la dégradation des acides aminés qui aboutit à la synthèse de l'urée.

a) Synthèse de l'urée et dégradation des aminoacides

Cette synthèse se produit quasi exclusivement dans le foie. Dans les conditions normales, les protéines musculaires ne servent pas à la production d'énergie. Durant le jeûne prolongé, elles sont dégradées en aminoacides pour la biosynthèse des protéines essentielles et pour maintenir le taux de glucose

circulant via la néoglucogénèse. Avant la métabolisation du squelette carboné des aminoacides, le groupe alpha aminé doit être enlevé. Le plus souvent, cette opération s'effectue par transamination au cours de laquelle le groupe aminé est transféré sur un cétoacide accepteur (cétoglutarate ou oxaloacétate). Ces réactions sont catalysées par des enzymes appelées transaminases qui possèdent une molécule de phosphate de pyridoxal (dérivé de la vitamine B₆) dans leur site actif.

La glutamine et l'alanine sont des transporteurs clés de groupements aminés entre le tissu musculaire et le foie, la glutamine sert de tampon pour la fixation de l'ammoniaque, très toxique. Cette substance est détoxifiée par formation d'urée. [15, 16, 17, 18, 19, 20].

b) Synthèse de protéines spécifiques par le foie

La plupart des protéines plasmatiques proviennent du foie qui en synthétise environ 25 g/j. Ces protéines sont le plus souvent des glycoprotéines et possèdent une demi-vie plasmatique variable. Les maladies hépatiques altèrent quantitativement et qualitativement ces protéines circulantes. Le foie synthétise également les protéines de la réponse inflammatoire aiguë, principalement en cas d'infection.

L'albumine est la protéine prédominante du plasma, Environ 15 g d'albumine sont synthétisés chaque jour, lorsque les apports alimentaires sont corrects (surtout en aminoacides). Sa demi-vie est d'environ 17 jours dans la circulation. Elle est présente dans les liquides interstitiels et dans la lymphe mais ne passe pas le filtre rénal. Elle induit 80 % de la pression oncotique des protéines circulantes car elle attire beaucoup d'eau à sa surface du fait de son

hydrophilie. La diminution de sa concentration dans le plasma peut conduire à la formation d'oedèmes.

L'albumine sert de transporteur pour de nombreuses substances (acides gras, thyroxine, cortisol, bilirubine, hème, substances médicamenteuses, etc.). La fixation de ces substances sur l'albumine est réversible et seule la fraction non liée des médicaments est pharmacologiquement active (salicylate, barbituriques, pénicilline, sulfamide). Par fixation des acides gras très hydrophobes, elle facilite leur transport vers les tissus périphériques à des fins énergétiques. L'albumine fixe la bilirubine non conjuguée pour la rendre soluble et transportable et pour empêcher temporairement sa toxicité. [21].

De nombreuses autres protéines d'importance vitale, intervenant dans la coagulation, la réaction inflammatoire, le transport spécifique d'ions ou d'hormones, sont synthétisées par le foie [22, 23].

4- Métabolisme de l'hème

a) Synthèse de l'hème

La presque totalité de l'hème est synthétisée dans l'organisme à partir de précurseurs que sont les porphyrinogènes. La moelle osseuse fabrique environ 75 % de cet hème chaque jour. Mais une autre partie importante de cette substance est synthétisée dans le foie pour la production en grande quantité des cytochromes P-450 et d'autres enzymes comportant un groupement héminique ; ces enzymes ont une demi-vie très courte et la synthèse de l'hème est par conséquent très active dans le tissu hépatique [24, 25, 26, 27, 28, 29].

b) De l'hème à la bilirubine

La bilirubine, produit de dégradation de l'hème est conjuguée et excrétée par le foie. Les globules rouges anciens sont d'abord détruits dans la rate pour former un pigment vert (biliverdine) sous l'action de l'hème oxygénase. Puis la biliverdine est transformée en bilirubine jaune par réduction ; celle-ci est transportée par l'albumine plasmatique jusqu'à l'hépatocyte qui capture la bilirubine par un transporteur de forte capacité. Cette substance est alors conjuguée en diglucuronide de bilirubine par deux réactions successives utilisant l'UDP glucuronate. Cette forme de bilirubine est soluble dans l'eau et peut être sécrétée dans la bile. Dans l'intestin, le diglucuronide de bilirubine est réduit en urobilinogène incolore puis oxydé en urobiline de couleur brune (stercobiline) [30, 31, 32].

5- Métabolisme des xénobiotiques par le foie

Le foie participe largement, avec les intestins et les poumons, à l'élimination des xénobiotiques, particulièrement de ceux qui sont ingérés avec l'alimentation. Généralement les xénobiotiques sont hydroxylés, ce qui peut faire apparaître des substances toxiques ou ayant un intérêt pharmacologique ; ensuite ces métabolites sont conjugués avec une molécule hydrophile qui accroît leur solubilité dans l'eau et leur fait perdre leurs propriétés biologiques.

Les réactions d'oxydation et d'hydroxylation, qui constituent la phase I des processus d'élimination des xénobiotiques, sont catalysées par des mono-oxygénases localisées dans les microsomes qui nécessitent le cytochrome P-450 comme transporteur d'électrons.

Les enzymes cytochromes P-450 sont des protéines contenant de l'hème qui cohabitent dans la membrane du réticulum endoplasmique (« microsomes ») ou dans la membrane interne des mitochondries avec la NADPH-cytochrome P-450 réductase. Il y a actuellement 14 familles de cytochromes P-450 et chaque locus correspondant comporte de multiples allèles. De nombreux membres de ces familles participent au métabolisme lipidique normal, y compris la synthèse des hormones stéroïdes et l' ω -oxydation des acides gras.

Pour la détoxification des molécules étrangères, il y a pratiquement un cytochrome P-450 pour métaboliser chaque molécule étrangère à l'organisme. Ces enzymes sont inductibles à la fois par leur propre substrat ou par d'autres xénobiotiques. Des variations alléliques qui affectent l'activité catalytique d'un cytochrome P-450 pourront affecter le métabolisme d'un médicament particulier. D'une façon plus générale, les maladies hépatiques vont retentir sur l'élimination de nombreux médicaments et les prescriptions médicamenteuses seront prudentes chez ces malades. La tolérance pour des doses croissantes de médicaments (par exemple le phénobarbital) est une fonction directe de l'inductibilité qu'ils exercent sur les cytochromes P-450 chargés de les détoxifier.

Dans une deuxième phase des réactions de détoxification des xénobiotiques, les substances étrangères ou leurs métabolites sont conjugués à une molécule hydrophile s'ils ne sont pas spontanément éliminés dans l'eau. Ces conjugaisons, qui peuvent avoir lieu avec l'acide glucuronique, avec un sulfate, la glycine, la glutamine ou le glutathion augmentent la solubilité dans l'eau mais entraînent aussi la perte de toutes fonctions biologiques ou toxiques pour les molécules étrangères [33, 34].

6- Vitamines et oligoéléments

a) Vitamines liposolubles

Le foie est le lieu de stockage de toutes les vitamines liposolubles (A, D, E, K).

Vitamine A

La vitamine A ou rétinol, d'origine animale (esters de rétinol) ou végétale (caroténoïdes), est transportée par les chylomicrons après son absorption digestive puis captée par les hépatocytes, couplée à la *retinol binding protein* (RBP), sécrétée dans les espaces extrahépatiques, puis captée et stockée dans les cellules d'Ito.

Vitamine K

Le foie utilise la vitamine K pour la synthèse des facteurs VII, IX et X, ainsi que des protéines C et S [35].

Vitamine D

Le foie hydroxyle la vitamine D en position 25 avant que celle-ci ne soit hydroxylée par le rein en position 1 alpha pour être activée [36].

b) Fer

Le fer d'origine alimentaire et endogène (provenant du catabolisme de l'hème), lié à la ferritine (une protéine synthétisée par le foie), est capté par les hépatocytes et les cellules de Kupffer et mis en réserve dans le foie. En dehors de cette fonction de stockage (environ 500 mg), le foie participe également au transport plasmatique du fer par la synthèse de la transferrine ou sidérophiline. Il utilise le fer pour la synthèse de l'hème.

c) Cuivre

Dans les conditions normales, le cuivre de l'alimentation est capturé par le foie dans le sang de la veine porte et est incorporé pour une petite partie dans la céruléoplasmine, une ferroxidase qui contient 95 % du cuivre plasmatique. La majeure partie du cuivre est excrétée dans la bile. Plusieurs protéines sont impliquées dans le transport du cuivre au travers de l'hépatocyte dont le *copper transporter 1* (Ctr1), des métallothionéines et des métallochaperones qui délivrent le cuivre aux protéines spécifiques.

7- Fonctions endocrines

- L'hormone de croissance (GH) stimule la synthèse hépatique de l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1 ou somatomédine). L'IGF-1 est un facteur de croissance responsable des effets prolongés de l'hormone de croissance (Par exemple, les Pygmées présentent une GH normale, mais ne synthétisent pas d'IGF-1).

- T3-T4: Le foie est un site important de transformation de thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3). La T3 est une forme biologiquement plus active que son précurseur.

- Angiotensinogène: Le précurseur de l'angiotensine est synthétisé au foie. Le foie est donc indirectement impliqué dans l'homéostasie du Na⁺ et la régulation de la pression artérielle.

- Certains stéroïdes sont convertis en stéroïdes plus actifs (biotransformation) au niveau du foie.

Il est important de souligner que certains aspects du métabolisme hépatique des stéroïdes sont spécifiques au sexe.

Élimination d'hormones

Plusieurs hormones sont excrétées dans la bile ou conjuguées dans le foie, réabsorbées dans l'intestin, puis éliminées dans l'urine. Les principales hormones qui sont excrétées ou transformées par le foie, puis réabsorbées et éliminées par le rein sont :

I/ - Hormones stéroïdiennes: excrétion surtout par le rein après transformation hépatique.

Surréaliennes: cortisol, corticostérone, aldostérone.

Gonadiques: oestrogènes, progestérone, testostérone.

II/ - Hormones thyroïdiennes.

III/- Hormones pancréatiques (insuline, glucagon): transformation et excrétion surtout par le foie. L'insuline est sécrétée par le pancréas dans la circulation porte, et dans des conditions normales, environ 50% de la quantité sécrétée est extraite et dégradée par le foie lors du premier passage dans la circulation porte.

IV / - Hormone de croissance: 90% de sa dégradation s'effectue au foie.

D) RAPPEL PHARMACOLOGIQUE DU PARACETAMOL

Le paracétamol, aussi nommé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdien et surtout à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire.

Autres appellations :

Acétaminophène (nom utilisé dans les pays anglo-saxons)

Acétyl paraminophénol

Acétyl-p-amino-phénol

Hydroxy-4'acétanilide

Para-acétamino-phénol

N-Acétyl-para-aminophénol

1 - Propriétés physico chimiques

Le paracétamol a un poids moléculaire de 151,2 DA.

Sa forme brute est C₈H₉N₀.

Il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère. Il est stable à l'état sec en solution aqueuse sauf en milieu alcalin, les mélanges de paracétamol sont stables dans les conditions humides.

Cependant, les comprimés qui contiennent de la codéine ou du stéarate de magnésium se dégradent dans une atmosphère humide.

Sa fonction phénol faiblement dissociée, lui confère un pka à 9,5 donc un caractère d'acide faible. Il se trouve essentiellement sous forme ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle, condition favorable à son absorption [37,38].

2 - Mécanisme d'action et devenir dans l'organisme :

a) Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action complet du paracétamol reste inconnu un siècle après sa découverte [39]. Cependant, il a été démontré qu'il agit essentiellement au niveau du dispositif nerveux central [40]. Selon une étude de 2006, le paracétamol agirait en inhibant au niveau central la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂ synthase (PGHS), qui comporte surtout un site actif «cyclo-oxygénase» (ou COX), cible de la majorité des AINS, et un site «peroxydase» (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol [41]. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur le COX-1 et le COX-2 [42] les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS comme l'aspirine ou l'ibuprofène. On soupçonne l'existence d'une nouvelle isoenzyme, le COX-3, sur laquelle agirait particulièrement le paracétamol [43] et qui expliquerait pourquoi le paracétamol diminue la fièvre et la douleur tout en étant dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire. Pour le moment, cette hypothèse n'a pas été prouvée chez l'homme [40]. D'autres mécanismes d'action ont été évoqués pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté

depuis quelque temps [44]. Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. D'autre part, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de Béta-endorphines [45].

b) Pharmacocinétique :

b1 - Absorption

L'absorption digestive du paracétamol est rapide et presque complète (90 à 98% selon la forme galénique), et s'effectue par diffusion passive dans l'intestin grêle quelque soit l'état de réplétion gastrique [46].

Il existe quelques facteurs qui modifient cette absorption digestive :

- Les médicaments anticholinergiques, les antipéristaltiques, les opiacés, retardent l'évacuation gastrique et ralentissent l'absorption du paracétamol. Le délai d'apparition de la concentration plasmatique maximale est allongée d'une à deux heures, sans modification de la biodisponibilité totale.
- La cholestyramine ou le charbon activé, absorbés simultanément avec le paracétamol, retardent son absorption et réduisent d'environ 60% sa biodisponibilité orale.
- Les gels de pectine, les suspensions d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium retardent l'absorption sans modifier la biodisponibilité
- Les benzamides (métoclopramide) accélèrent la vidange gastrique et donc la vitesse d'absorption du paracétamol.

- Le paracétamol serait plus rapidement absorbé lors de l'activité physique qu'en position stationnaire, par contre le volume de distribution est toujours constant [47].
- Les formes de paracétamol à libération prolongée n'ont pas la même absorption du fait de leur forme galénique.

b2 - Biodisponibilité : [46]

- La biodisponibilité systématique est de 90 à 95% (pour les formes effervescentes).
- A doses thérapeutiques, la concentration plasmatique maximale est atteinte rapidement (entre 30 et 90 minutes).
- Les inducteurs enzymatiques tels que certains médicaments anticonvulsivants, le méprobamate, la rifampicine, stimulent la glucuroconjugaison du paracétamol, sans modifier la sulfoconjugaison, ils réduisent la biodisponibilité orale de 10 à 15% par renforcement de l'effet de premier passage hépatique.
- Pour une même posologie, la biodisponibilité par voie rectale est identique à celle par voie orale, alors que l'absorption est plus lente.

b3 - Distribution : [48]

- Fixation aux protéines plasmatiques :

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol ne se lie pratiquement pas aux protéines plasmatiques.

- Diffusion tissulaire :

Cette faible diffusion aux protéines plasmatiques favorise une bonne diffusion tissulaire. La distribution se fait dans tous les tissus de l'organisme, à

l'exception des graisses ; les concentrations les plus fortes sont retrouvées au niveau du foie et dans la partie médullaire des reins.

Le paracétamol passe facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique en partie son action centrale, il passe également la barrière placentaire

- Volume de distribution :

Son volume de distribution est de 0,9 l/kg en moyenne.

b4 - Demi-vie : [46,49]

- La demi-vie plasmatique est de 1,9 à 2,5 heures.
- La demi-vie plasmatique du paracétamol est raccourcie d'environ 25% par les inducteurs enzymatiques.
- Chez les malades cirrhotiques décompensés, la demi-vie peut être prolongée jusqu'à 3 à 5 Heures, le risque cumulatif paraît cependant mineur, au moins lors d'un traitement de brève durée (4 à 5 Jours).
- La demi-vie du paracétamol est raccourcie en cas de thyrotoxicose non traitée.
- L'insuffisance rénale favorise l'accumulation des dérivés conjugués ; bien que la demi-vie du paracétamol ne soit pas notablement allongée, un intervalle de 6-8 heures entre les prises est recommandé lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 50 ml/min.

b5 - Métabolisme :

Le paracétamol se distribue rapidement dans l'ensemble des tissus. Les concentrations sont identiques dans le sang, la salive et le plasma. Le paracétamol est métabolisé principalement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Il

existe une voie métabolique, moindre, catalysée par le Cytochrome p450 (plus exactement par les isoenzymes CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) [50], qui aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif toxique, la N-acétyl p-benzoquinone imine ou NAPQI. Il est normalement rapidement éliminé par réaction avec le glutathion réduit puis évacué dans les urines après conjugaison à la cystéine ainsi qu'à l'acide mercaptopurique.

L'élimination du paracétamol est principalement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, essentiellement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %) et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

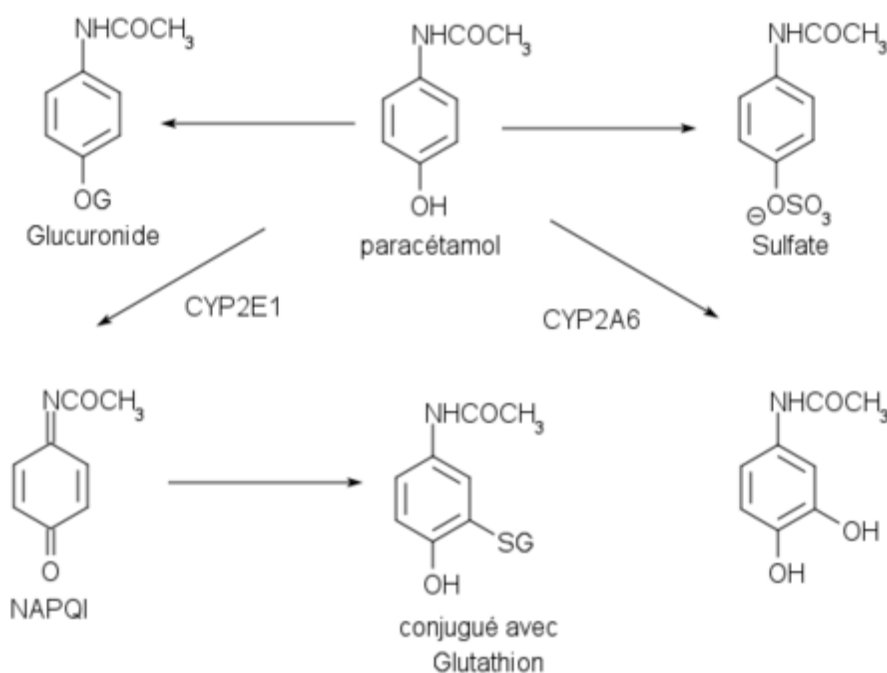


Figure 4 : Les différentes voies d'élimination du paracétamol

Les différentes voies d'élimination du paracétamol, avec en haut à gauche la voie principale de la glycuconjugaison, en haut à droite la sulfoconjugaison, en bas à gauche la voie menant à la N-acétyl p-benzoquinone imine, responsable de la toxicité, et en bas à droite une voie mineure aboutissant au 3-hydroxyparacétamol.

3 - Variations physiopathologiques

En cas d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. La glycuconjugaison est immature chez le nourrisson et l'enfant, le paracétamol est par conséquent principalement sulfoconjugué. Le passage à une voie métabolique semblable à celle de l'adulte intervient vers 9-12 ans [51].

4 -Formes Galéniques, association

a) Formes galéniques

Le paracétamol entre dans la composition d'une soixantaine de spécialités pharmaceutiques et peut se présenter sous différentes formes ou conditionnements. Le paracétamol seul est commercialisé sous de nombreuses formes galéniques [52] comme des comprimés (Doliprane, Efferalgan), des comprimés effervescents (Claradol, Doliprane, Panadol, Efferalgan), des gélules (Dafalgan), du sirop (Oralgan), des suspensions buvables, des suppositoires pour adultes (Dafalgan, Doliprane) ou enfants, ou des lyophilisats (Paralyoc). Il est aussi disponible sous forme intraveineuse (Perfalgan).

b) Association

Le paracétamol peut être associé à d'autres antalgiques au sein d'un même médicament, dans l'objectif principal de perfectionner l'efficacité globale et d'optimiser le rapport bénéfice/risque en diminuant les posologies, mais également afin d'allonger la durée d'action, d'élargir le spectre d'efficacité, de diminuer l'accoutumance, de perfectionner l'observance et de minimiser le risque d'usage détourné. L'objectif des associations de médicaments étant de produire une synergie, permettant d'augmenter l'efficacité et de perfectionner la tolérance tout en utilisant les doses les plus faibles envisageables. L'association doit permettre d'élargir le spectre d'efficacité en combinant des antalgiques agissant simultanément sur des cibles différentes, mais impliqués dans des mécanismes physiopathologiques semblables [53].

Le paracétamol est utilisé en association avec d'autres substances actives pour profiter de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. L'un des problèmes des associations est l'accumulation des effets secondaires ; cependant, le paracétamol étant particulièrement bien toléré, il est spécifiquement intéressant dans le cadre des associations, et c'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques ont développé de très nombreuses formules comprenant du paracétamol. Un dérivé lipidique, le palmitostéarate de glycérol atomisé est quelquefois ajouté aux mélanges pour masquer le goût du paracétamol [54].

5 - Indications, posologie

a) Indications :

Le paracétamol est utilisé pour [55] :

Le traitement symptomatique des douleurs aiguës ou chroniques, d'intensité légère à modérée [56]. C'est un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS [57]. Il est parfois utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques (codéine, dextropropoxyphène, tramadol), il rentre alors dans la classification des antalgiques de palier 2 indiqués dans les douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

- Le traitement symptomatique de la fièvre, surtout chez l'enfant chez qui il forme l'antipyrétique de première intention [56 ,58].

b) Posologie :

La dose ou posologie maximale peut fluctuer d'un pays à l'autre selon la recommandation des produits de santé. En France, la recommandation est de [59 ,55] :

- Adultes : 500 à 1 000 mg par prise, en espaçant les prises de 4 heures minimum. Il n'est le plus souvent pas indispensable de dépasser la dose de 3 g par jour mais exceptionnellement (en cas de douleurs intenses non totalement contrôlées par 3 g par jour, et sur avis médical), on peut atteindre un maximum de 4 g par jour (soit $4 \times 1\,000$ mg ou 8×500 mg).

- Enfants : La dose quotidienne recommandée est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit à peu près 15 mg/kg l'ensemble des 6 heures ou

10 mg/kg l'ensemble des 4 heures. La dose maximale est de 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 38 kg selon les recommandations officielles en France.

6 -Contre indications, précautions d'emploi et effets indésirables :

a) Contre-indications :

Les contre-indications absolues sont [55] l'hypersensibilité au paracétamol, l'insuffisance hépatocellulaire sévère et la porphyrie.

On peut retrouver de l'aspartame dans certaines formes commerciales ; dans ce cas le médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

b) Précautions d'emploi :

Le paracétamol est autorisé en cas de grossesse et d'allaitement. Il ne provoque pas d'effets tératogènes ou fœtotoxiques durant la grossesse [55]. Au cours de la période d'allaitement, le paracétamol passe dans le lait maternel. Cependant, les quantités excrétées dans la lactation sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée et le paracétamol n'est par conséquent pas contre-indiqué au cours de la période d'allaitement [55]. Il pourrait exister une relation entre la prise de paracétamol au cours de la grossesse et plus particulièrement au cours du premier trimestre, et le risque pour les enfants de souffrir de problèmes respiratoires ou d'asthme avant l'âge de 7 ans [60].

À part avec certains anticoagulants oraux et les sétrons (antiémétiques), il n'y a aucune interaction médicamenteuse spécifique répertoriée pour le paracétamol.

- Anticoagulant oral : Le paracétamol, utilisé à des doses supérieures à 3 g par jour, pendant plus de 4 jours consécutifs, pourrait potentialiser l'activité

anticoagulante des Anti-Vitamine K (AVK) [55]. Dans ce cas, une surveillance de l'INR serait recommandée [61,62].

- Sétrons : une compétition existe entre le paracétamol et l'andosétron surtout, ayant pour effet de diminuer l'efficacité antalgique du paracétamol [63].

La prise de paracétamol peut fausser [55] le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique, mais aussi le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

Il n'y a aucune interaction alimentaire rapportée pour le paracétamol [55].

Pour éviter tout risque de surdosage, il faut vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments pris de façon concomitante.

c) Effets indésirables :

Généralement le paracétamol est particulièrement bien toléré quand il est pris à des doses thérapeutiques [64]. Des effets indésirables ont néanmoins été rapportés sans que l'imputabilité (le fait que l'effet indésirable soit bien causé par le médicament) ait été établie la majorité du temps. Les principaux effets indésirables retrouvés dans la littérature sont :

- Très rarement : éruption cutanée avec rash ou éruption urticarienne d'origine certainement allergique [65], [66], thrombopénie [67] et asthme [68,69].
- Controversé : hépatite aiguë cytolytique [70,71] et insuffisance rénale chronique [64].

- De façon ponctuelle : hypotension [72] , choc anaphylactique [74,75], purpura vasculaire [76], syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson[77], ulcération rectale[78], agranulocytose[79], pancréatite aiguë le plus souvent en association avec d'autres médicaments comme la codéine[80 ,81], hépatite chronique active[82], hépatite granulomateuse [83] et rhabdomyolyse [84].

E- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEPATITE FULMINANTE AUX DOSES TOXIQUES DU PARACETAMOL

Les mécanismes impliqués dans la survenue de l'hépatite ont fait l'objet de centaines de publications depuis 40 ans [85, 86, 87, 88,89].

Il faut rappeler que la dose toxique du paracétamol est hautement variable selon les individus. En une prise unique, elle est de l'ordre de 10 g ou $125 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez l'adulte et de 100 à $150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez l'enfant. Certains ne parlent d'intoxication aiguë que pour des doses élevées supérieures à 200 milligrammes par kilogramme, soit plus de 14 grammes pour un homme de 70 kilogrammes.

Nous rappelons aussi que le paracétamol est principalement métabolisé au niveau hépatique par glucurono et sulfo-conjugaison en métabolites non toxiques (environ 80 % des métabolites). Une faible fraction, représentant moins de 5 % du métabolisme total, est transformé en un métabolite réactif, la N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPBQI) sous l'action prédominante de plusieurs cytochromes P450 [86, 87, 88, 89]. Le principal impliqué est le CYP 2^E1, inducible par la consommation chronique d'alcool et métabolisant l'alcool [85, 86, 87, 88, 89]. Les autres cytochromes P450 qui interviennent à un moindre degré dans les conditions usuelles, sont le CYP 3A4 et les CYP des familles 1A et 2B [86, 87, 89]. Dans des conditions normales, le métabolite réactif NAPBQI est rapidement détoxiqué par le glutathion intracellulaire formant un conjugué qui est ensuite converti en acide mercapturique ou conjugué à une cystine [89]. Finalement, 5 à 15 % du médicament est métabolisé par d'autres voies métaboliques qui forment des métabolites catéchol et autres métabolites qui ne

semblent pas avoir d'importance en terme de toxicité [89]. Lorsque la quantité de métabolites formés dépasse les capacités de détoxification du glutathion, le métabolite formé en excès est susceptible de se lier de façon covalente aux molécules environnantes ce qui peut conduire à différentes lésions cellulaires altérant l'homéostasie de l'hépatocyte et conduisant à la nécrose de l'hépatocyte [86, 87, 88,89].

Par ailleurs, d'autres phénomènes que la production de métabolites réactifs ont été identifiés dans la survenue de la toxicité hépatique du paracétamol.

L'oxydation du paracétamol produit en effet des espèces réactives de l'oxygène pouvant entraîner une carbonylation des protéines à l'origine de leur dégradation [40]. Le rôle des espèces réactives de l'oxygène est souligné par le fait que la surexpression chez la souris d'enzymes protégeant contre ces espèces réactives de l'oxygène entraîne une protection presque totale contre les lésions hépatiques du paracétamol [89].

Parallèlement, des données récentes [90] ont suggéré que la protéine JNK pouvait intervenir dans l'hépatotoxicité du paracétamol : lors de l'intoxication au paracétamol chez la souris il a été observé une activation de JNK concomitante de la déplétion en glutathion réduit. De plus, l'administration d'antagonistes de JNK diminue l'hépatotoxicité du paracétamol. En dehors des phénomènes de nécrose développés précédemment, la survenue d'une mort cellulaire programmée pourrait être impliquée.

En cas de déplétion importante en glutathion au niveau cytoplasmique et mitochondrial, la nécrose est le mécanisme principal de la mort des cellules hépatocytaires. A l'inverse quand la déplétion est moindre au niveau

mitochondrial, le mécanisme de mort cellulaire fait suite à une apoptose dépendante du TNF [91].

Dans ce cas, la protéine Bcl-xl (principal représentant de la famille des protéines anti-apoptotiques Bcl2 dans le foie) aurait un rôle préventif car sa surexpression prévient les lésions hépatiques du paracétamol [89]. Par ailleurs, des altérations de la localisation et de la signalisation de la protéine Bax, un autre représentant de la famille Bcl2, ont été observées précocement après administration de paracétamol [90].

F- LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME CEREBRAL LORS D'IHF

1/ - Oedème cérébral et hypertension intracrânienne :

Les patients en stade 3 ou 4 d'encéphalopathie hépatique (EH) ont un risque très élevé de développer un oedème cérébral et une HTIC qui est la principale cause de décès dans ce contexte [92 ,93].

La physiopathologie de l'oedème cérébral lors d'IHF fait appel à plusieurs hypothèses. Les deux principales théories à l'origine de l'oedème cérébral lors d'IHF sont brièvement exposées.

a) Hypothèse de la glutamine :

Les astrocytes ont une importance majeure de par leur situation entre les neurones et les capillaires sanguins, assurant l'homéostasie du liquide extracellulaire et des neurotransmetteurs. Le cerveau étant dépourvu de cycle de l'urée, il échoit aux astrocytes de détoxifier l'ammoniaque par l'intermédiaire de la glutamine synthase, enzyme présente exclusivement dans ces cellules [94]. Or, la glutamine est une molécule osmotiquement active qui favorise l'oedème cellulaire lors d'hyperammoniémie, où la diffusion passive de glutamine hors de la cellule est altérée par le pH alcalin. Ce concept de toxicité ammoniacale est étayé par la présence d'une corrélation entre la concentration artérielle d'ammoniaque et l'incidence de décès par HTIC et engagement cérébral [95].

Cette altération du métabolisme de la glutamine est associée à une dérégulation de la recaptation du glutamate, un important neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. La déplétion progressive du pool de ce

neurotransmetteur peut se traduire par une altération de la neurotransmission, démontrée dans un modèle animal d'IHF [96]. Parallèlement, le glutamate non recapté au niveau synaptique a été incriminé dans une activité épileptique subclinique anormalement élevée chez des patients avec IHF et œdème cérébral [97]. Cette théorie de la glutamine fait se rejoindre les altérations du métabolisme de l'ammoniaque et l'œdème cérébral lors l'IHF, mais aussi lors de crise métabolique des altérations congénitales du cycle de l'urée et lors d'hyperammoniémie après chimiothérapie [98].

b) Hypothèse de l'altération de la perfusion cérébrale :

Les patients avec IHF qui développent un œdème cérébral présentent un débit sanguin cérébral anormalement élevé. Cette observation est étonnante quand on sait que ce débit sanguin est étroitement lié à l'activité métabolique cérébrale, laquelle est abaissée lors d'IHF. Cette augmentation paradoxale du débit sanguin cérébral signifie donc que la régulation de la perfusion cérébrale est altérée lors d'une IHF. Cette perte d'autorégulation, réversible après transplantation hépatique, a comme conséquence une influence directe de l'hémodynamique systémique sur la perfusion cérébrale [99]. Le mécanisme exact de cette défaillance d'autorégulation est encore incomplètement élucidé, mais il semble qu'elle soit en relation avec une vasodilatation artérielle cérébrale primaire. De fait, l'œdème cérébral observé sur un modèle animal d'anastomose porto-cave est associé à une augmentation de la perfusion cérébrale, laquelle est significativement réduite par une hypothermie à 35 °C [100] et par un inhibiteur sélectif de la glutamine synthase [101]. Ces éléments plaident en faveur d'un déséquilibre osmotique primaire cérébral à l'origine de l'augmentation de perfusion et de l'œdème cérébral.

2/ - Hypertension intracrânienne :

La pression intracrânienne (PIC) est la somme des pressions partielles des trois composants non compressibles inclus dans la boîte crânienne, à savoir le parenchyme cérébral, le liquide céphalorachidien et les vaisseaux sanguins. Ainsi, si l'un des composants augmente de volume, un autre doit diminuer pour que la PIC reste stable. La faible compliance de la cavité crânienne explique que des variations de volume relativement faible aboutissent à une augmentation marquée de la PIC. Lors d'une IHF, c'est le plus fréquemment l'œdème cérébral qui est à l'origine de l'HTIC, aboutissant à l'engagement cérébral et au décès.

Une pression de perfusion cérébrale inférieure à 50 mmHg ou une pression intracrânienne au-dessus de 40 mmHg sont associées à un pronostic neurologique réservé lors d'une IHF [102].

G-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

Les mécanismes conduisant à l'encéphalopathie hépatique sont complexes et incomplètement connus. Ils font intervenir une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, l'action de substances neurotoxiques, en particulier l'ammoniaque, ainsi que des perturbations de la neurotransmission. Les travaux les plus récents mettent en exergue le rôle de l'infection bactérienne et de l'inflammation dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique [103].

1) Augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique

À l'état physiologique, la barrière hématoencéphalique protège le cerveau des modifications métaboliques de l'organisme. Au cours de l'insuffisance hépatique, il a été démontré qu'il existait une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique permettant une entrée d'eau et d'électrolytes, mais également de substances neurotoxiques présentes dans la circulation systémique. Des modifications marquées des systèmes de transport de la barrière hématoencéphalique ont été également démontrées grâce à des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Il existe en particulier une augmentation du transport des acides aminés neutres et une diminution de celui du glucose, des corps cétoniques et des acides aminés basiques. Les conséquences de ces anomalies fonctionnelles ne sont pas connues.

2) Accumulation de substances neurotoxiques

a) Ammoniaque

En cas d'insuffisance hépatique et/ou de shunts portosystémiques, il existe un défaut de la clairance hépatique de l'ammoniaque qui se retrouve alors en excès dans la circulation systémique. À cause de l'augmentation de perméabilité de la barrière hématoencéphalique, le cerveau se trouve exposé à des concentrations excessives d'ammoniaque à l'origine d'anomalies cérébrales fonctionnelles et structurales, pouvant en partie expliquer les signes neurologiques de l'encéphalopathie hépatique. Les études d'imagerie fonctionnelle au cours de l'insuffisance hépatique ont montré que l'ammoniaque induisait directement des altérations du métabolisme énergétique cérébral avec des perturbations du métabolisme du glucose, principal substrat énergétique du cerveau, ainsi qu'une dysrégulation du flux sanguin cérébral induisant une hypoperfusion cérébrale de certains territoires [104].

b) Substances agonistes des benzodiazépines ou benzodiazépine-like

Chez l'individu sain, on constate de faibles taux sériques de benzodiazépines endogènes. Chez les patients cirrhotiques, ces substances s'accumulent à cause d'un défaut de leur élimination hépatique. Les benzodiazépines endogènes proviennent pour une grande partie du métabolisme des acides aminés alimentaires par les bactéries de la flore intestinale. On suppose que ces substances altèrent l'un des systèmes de neurotransmission, la voie GABAergique (voie inhibitrice). Il a également été suggéré qu'elles induisaient des altérations de la fonction des astrocytes.

c) Autres substances neurotoxiques

Les mercaptans, provenant de la dégradation des acides aminés soufrés par les bactéries de la flore digestive, les composés phénoliques synthétisés par les bactéries à partir d'acides aminés aromatiques de même que les acides gras à chaîne courte et moyenne synthétisés également par les bactéries digestives sont des substances neurotoxiques. Elles agissent de façon synergique avec l'ammoniaque au niveau cérébral. Les examens d'imagerie et les études autopsiques ont permis de déceler un excès de manganèse dans certaines structures cérébrales des patients cirrhotiques. Les mécanismes expliquant la neurotoxicité du manganèse ne sont pas connus.

3) Perturbations de la neurotransmission

L'acide γ -aminobutyrique ou GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans l'encéphale des mammifères. Le récepteur au GABA est couplé à un récepteur aux benzodiazépines. On constate que dans les modèles expérimentaux animaux d'encéphalopathie hépatique, le tonus GABAergique est élevé. L'accumulation de benzodiazépines endogènes, d'une part, et l'hyperammoniémie d'autre part, sont en partie à l'origine de l'hyperactivité GABAergique.

D'autres systèmes neurotransmetteurs sont potentiellement altérés au cours de l'encéphalopathie hépatique (dopaminergique, sérotoninergique, opioïde). Enfin, certains acides aminés dérivés des acides aminés aromatiques, accumulés en excès au cours de l'insuffisance hépatique, induisent des anomalies de la neurotransmission en se comportant comme des faux neurotransmetteurs.

4) Bactéries, infection et inflammation

Les bactéries commensales de la flore digestive, à l'origine de la formation de nombreuses substances neurotoxiques (ammoniaque, agonistes des benzodiazépines, mercaptans, phénols, acides gras) jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique. Les travaux expérimentaux récents suggèrent que les bactéries pathogènes sont également fortement impliquées. L'infection bactérienne est un facteur déclenchant ou aggravant très fréquent de l'encéphalopathie hépatique [105]. Chez le cirrhotique, l'encéphalopathie s'accompagne souvent d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) résultant de l'activation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α , interférons) en réponse à une agression hépatocytaire compliquée ou non d'une infection bactérienne. Des travaux expérimentaux ont montré que l'induction d'une hyperammoniémie (après ingestion d'une solution d'acides aminés) chez des patients cirrhotiques ayant une infection bactérienne documentée associée à un SIRS s'accompagnait d'une altération des fonctions cérébrales. Ces anomalies tendent à s'améliorer lorsque l'infection est contrôlée et que le SIRS disparaît, malgré la poursuite de l'induction d'une hyperammoniémie [106]. Ces données suggèrent que la réponse inflammatoire peut moduler la réponse neuropsychiatrique à l'hyperammoniémie. Les cytokines pro-inflammatoires seraient impliquées dans des modifications de la diffusion de l'ammoniaque, d'une altération des systèmes de neurotransmission, en particulier l'expression de récepteurs aux benzodiazépines, et de modifications de la circulation sanguine cérébrale.

H-HISTOIRE DU PARACETAMOL AUX DOSES THERAPEUTIQUES ET L' HEPATOPATHIE AIGUE ET CHRONIQUE

Le risque de la prise de paracétamol à dose thérapeutique dans les maladies aiguës et chroniques du foie constitue une question cruciale d'actualité.

Pour les atteintes hépatiques aiguës, il existe une abondante littérature sur le rôle de la consommation excessive chronique d'alcool dans la toxicité du paracétamol à doses dites thérapeutiques ou supra-thérapeutiques, c'est à dire nettement inférieures à 10 voir 6 g/jour [110, 112-113]. C'est ainsi que le terme de mésaventure thérapeutique a été employé [112-113]. L'atteinte hépatique est souvent associée à une augmentation très élevée des transaminases, un rapport AST/ALT >1 et une mortalité relativement élevée [113]. Cette susceptibilité accrue peut être expliquée par le fait que l'alcool peut agir à différents points clés [105] : induction du CYP 2^E1 et, par là, formation accrue de métabolites réactifs, augmentation du stress oxydatif, potentialisation de la peroxydation lipidique, diminution des capacités de détoxification par surconsommation de glutathion par l'alcool, altération des fonctions mitochondriales.

Toutefois, il faut noter que le seuil à partir duquel le paracétamol devient toxique n'est pas parfaitement délimité en dessous de 6 g/jour et que les données reposent sur des séries rétrospectives ou des cas cliniques isolés [115, 116]. De plus, les données de la littérature restent très vagues sur la façon d'ingérer le médicament : en une prise unique ou de façon fractionnée toutes les heures, ce qui modifie complètement la pharmacocinétique et le métabolisme du médicament et donc, la production de métabolites potentiellement toxiques

[109]. Ces ambiguïtés sont suffisamment grandes pour que certains experts contestent que la consommation excessive d'alcool constitue un risque notable d'hépatotoxicité du paracétamol pris à dose réellement thérapeutique [115, 116, 114].

Des études complémentaires, prospectives, sont nécessaires pour mieux déterminer si des doses de 2 à 4 g/jour, en plusieurs prises, représentent un potentiel notable de toxicité. Il convient enfin de noter que la prise massive d'alcool de façon isolée, contrairement à une consommation excessive régulière, ne paraît pas augmenter la toxicité du paracétamol, possiblement du fait de l'absence d'induction du CYP 2^E1 et d'une inhibition compétitive au niveau métabolique entre les deux molécules pour cet isoenzyme, comme cela est suggéré par des travaux expérimentaux [109, 115, 116].

En ce qui concerne l'influence du paracétamol à dose thérapeutique dans l'évolution des hépatites aiguës virales, les données sont limitées et parfois contradictoires [111, 117]. Ces contradictions sont en partie dues au fait que le paracétamol est très fréquemment administré lors de la phase clinique initiale des hépatites virales rendant difficile la distinction entre une coïncidence et un effet réel.

Cette difficulté est soulignée dans l'étude de Yaghi et al. [111]. Ce travail a le grand mérite d'étudier de façon prospective le rôle du paracétamol à dose thérapeutique entre 1 et 3 g par jour dans la sévérité d'hépatites aiguës virales. Cette série comprend 37 malades, la principale cause étant l'hépatite A (23 cas) devant l'hépatite B (7 cas) et autres virus (8 cas). La grande majorité des malades avaient pris du paracétamol (85 %). Le nombre de malades n'en ayant

pas pris constitue un effectif trop limité pour permettre une comparaison directe entre les deux groupes. La comparaison a donc portée surtout sur la dose cumulative en paracétamol pris dans la phase précoce de l'hépatite. Ainsi, les malades avec une dose cumulative de plus de 7,50 g avaient globalement des taux de prothrombine et de facteur V plus faibles que les malades ayant une dose cumulative du médicament plus basse. La bilirubinémie totale tendait également à être plus élevée mais sans signification statistique.

Finalement, les cas d'atteintes hépatiques les plus sévères, particulièrement ceux avec hépatite fulminante, étaient associés à une consommation de paracétamol pendant la phase prodromique. Cette étude suggère fortement que la prise de paracétamol, même à de faibles doses, pourrait avoir un rôle contributif dans la gravité des hépatites virales aiguës et devrait donc être limitée.

Les mécanismes potentiellement impliqués dans cet accroissement de sévérité restent encore mal connus. Une altération de l'élimination du paracétamol en cas d'hépatite virale par l'intermédiaire de l'effet de cytokines pro-inflammatoires sur les cytochromes P450 hépatiques a été évoquée [118]. Ce mécanisme est complexe et difficile à analyser dans la mesure où les cytokines pro-inflammatoires tendent en général à diminuer l'expression des principaux cytochromes P 450 ce qui aurait plutôt tendance à diminuer la formation du métabolite réactif.

Néanmoins, comme souligné précédemment, les mécanismes impliqués dans la toxicité du paracétamol restent partiellement inconnus.

Il est concevable que des anomalies cellulaires survenues du fait de l'infection virale et des lésions induites par le paracétamol se potentialisent. Bien que les preuves cliniques et les mécanismes restent finalement mal compris et peu investigués, des tentatives de traitement par N-acétylcystéine ont été réalisées dans les hépatites aiguës fulminantes avec des résultats controversés [119].

Pour d'autres types hépatites aiguës, en particulier les causes médicamenteuses, le rôle promoteur du paracétamol à dose thérapeutique a été évoqué à de nombreuses reprises, particulièrement pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les pathologies rhumatismales. Toutefois, il n'a jamais été clairement démontré que la co-administration du paracétamol avec un autre médicament entraînait une hépatotoxicité accrue. Des travaux prospectifs sont nécessaires pour répondre à cette importante question thérapeutique.

En ce qui concerne les hépatopathies chroniques, les données sont minces [120]. Il n'y a pas d'argument clinique indiquant que le paracétamol à dose thérapeutique a une toxicité accrue en cas de cirrhose non alcoolique du foie. Toutefois, on peut remarquer qu'il existe des facteurs de risque : diminution de la clairance du paracétamol, entraînant une exposition pour une même dose à une concentration plasmatique un peu plus élevée ; plus grande sévérité des hépatites aiguës en cas de cirrhose d'autant qu'elle est sévère.

Pour les hépatites chroniques sans cirrhose, les données sont extrêmement limitées [120]. Cette question est d'autant plus importante que le paracétamol est prescrit de façon presque systématique lors des traitements par interféron pour les hépatites B et C. De façon générale, Il n'y a pas de données cliniques suggérant que l'association paracétamol/hépatite virale/interféron exerce une

toxicité hépatique particulière comme le montre les différents essais thérapeutiques effectués depuis plus de 15 ans [120].

Néanmoins, ce point n'a pas été étudié de façon spécifique. Il est possible que dans des sous-populations particulières, le paracétamol à dose thérapeutique ou supra-thérapeutique, puisse jouer un rôle défavorable : association de l'infection virale C avec une dénutrition, une co-infection VIH ou consommation régulière d'alcool [120].

Partie II : Observation

OBSERVATION

Patiente âgée de 27 ans, mariée sans enfant, ingénieur de profession, habitante RABAT – hospitalisée au service de réanimation médicale pour encéphalopathie hépatique grave.

Dans ses antécédents pathologiques on ne note rien de particulier.

L'histoire de la maladie remonte à une semaine avant son admission par la survenue d'un syndrome grippal traité par du paracétamol à raison de 2 gr par jour.

Devant la non amélioration et la survenue d'épisodes d'agitation, la malade a été admise en réanimation par le biais des urgences. A son admission, malade somnolente avec épisodes d'agitations pas de signes déficitaires pupilles en myosis serré, nuque souple, ictère cutanéomuqueux généralisé.

Malade polypnéique, son état hémodynamique est stable, toute fois on note des urines foncées.

Le bilan initial réalisé, à savoir échographie abdominale montre un foie homogène et hypertrophique.

ASAT à 30 fois la normale

ALAT à 60 fois la normale

Bilirubine totale à 25 fois la normale

Un bilan d'hémostase très perturbé avec un TP à 19%

Un TCA à 2 fois le témoin

Un taux de plaquettes 20.000 /mm³

Facteur V inférieur à 20%

La sérologie hépatique est positive avec présence d'anticorps anti HBC .

Le bilan électrolytique et la fonction rénale étaient normaux, la glycémie capillaire était très effondrée jugulée par du sérum glucosé 30%.

Après mise en condition une TDM cérébrale réalisée et a objectivé un œdème cérébral diffus.

A J+2 le doppler transcranien (DTC) a montré un indice de pulsatilité très élevé témoignant d'une hypoperfusion cérébrale due à l'HTIC.

Le diagnostic retenu est celui d'une hépatite aigue fulminante sur hépatite B chronique.

L'évolution à court terme a été marquée par une aggravation neurologique et la survenue d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, une hypoxie réfractaire le tout posant l'indication d'une intubation endotrachéale et le recours à la ventilation mécanique, injection de vitamine K et transfusions par du plasma frais congelé et de concentrés plaquettaires.

Après une courte hospitalisation la patiente a présenté un choc septique réfractaire d'origine pulmonaire, et un syndrome hémorragique diffus compliqué d'une défaillance multiviscérale entraînant le décès de la patiente.

Partie III : Discussion

A - EPIDEMIOLOGIE

1/ - Incidence âge et sexe :

L'insuffisance hépatique fulminante (IHF) est une pathologie rare avec une incidence de 0,015 à 0,5% [121], imprévisible et de pronostic grave, d'où la difficulté des études prospectives.

Entre Janvier 1998 et Juillet 2007, l'ALFSG (Acute Lung Injury Study Group) des Etats-Unis a recruté 1.147 patients dans 23 sites cliniques. Dans l'ensemble, 67% des cas étaient des femmes et l'âge moyen était de 38 ans (17-79 ans) [122].

Notre malade est un sujet jeune âgé de 27 ans et de sexe féminin.

2/ - Etiologies

a) Causes fréquentes

Les virus A (et en particulier les virus A et B), les médicaments et les toxiques sont les causes les plus fréquentes d'hépatite fulminante. Cependant, la proportion relative de chacune de ces causes varie d'un pays à l'autre. Alors que les virus étaient la principale cause d'hépatite fulminante jusqu'aux années 1995-1996, les médicaments et en particulier le paracétamol a pris la première place en Europe et aux États-Unis.

Selon l'étude de l'ALFSG entre Janvier 1998 et Juillet 2007 , les principales causes d'hépatites fulminantes aux États-Unis, étaient le paracétamol (46 %), suivi des causes indéterminées (14 %), les médicaments autres que le paracétamol (11 %), le virus B (7 %), les hépatites auto-immunes (5 %),

l'hépatite hypoxique (4 %), le virus A (3 %), la maladie de Wilson (2 %). Les causes diverses représentaient 7 % des hépatites fulminantes [124].

Le paracétamol est également la première cause d'hépatite en Angleterre (60,9 %) [125]. En France et en Europe, les causes d'hépatites aiguës sévères ont changé ces 10 dernières années ; si les virus constituaient la première cause d'hépatite fulminante avant les années 1995, les causes médicamenteuses et en particulier, le paracétamol, ont pris la première place [124].

Malgré une recherche étiologique exhaustive, les hépatites d'origine indéterminée restent fréquentes. Elles représentent 26 % au Portugal [125], 12 % en Autriche [126], 43 % dans les pays Nordiques [127] et 18 % en France [124].

b) Causes rares :

En dehors de ces causes fréquentes, tout un groupe étiologique est rassemblé dans la littérature sous le nom de « autres causes ». Ce sont les virus rares : les Herpes simplex virus (HSV)1 ou 2, virus de l'hépatite E (VHE), le Parvovirus B19, le virus de la varicelle et du zona (VVZ), la maladie de Wilson se révélant selon un mode fulminant, le syndrome de Budd-Chiari dans sa forme aiguë, le syndrome de Reyes, les hépatites auto-immunes, les infiltrations hépatiques néoplasiques (métastases hépatiques, leucémie, lymphome), l'hépatite hypoxique, le coup de chaleur, la stéatose aiguë gravidique, l'*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets* (HELLP) syndrome. L'incidence de ces « autres causes » varie de 11 à 23 % en fonction des séries [125,127, 128, 129, 130].

Notre patiente a présenté une hépatite fulminante sur hépatite b chronique déclenchée par la prise de paracétamol à dose thérapeutique.

Tableau 1 Causes d'hépatites fulminantes et diagnostic.		
Causes d'hépatites	Particularités cliniques	Diagnostic
Causes fréquentes		
Virus		
Virus A (VHA)		IgM HAV
Virus B (VHB)		AgHBs, IgMHBc
Paracétamol		Paracétamolémie
Autres médicaments/toxiques		Dosage des amphétamines, antidépresseurs tricycliques, opiacés, benzodiazépine, acides salicyliques
Indéterminée		
Causes rares		
Virus		
Virus E (VHE)	Notion de voyage en pays endémique, mais il existe également des cas d'hépatite virale E autochtones	IgM HVE, PCR HVE
Virus herpétique (HSV 1 et 2)	Terrain (habituellement immunodéprimé). Fièvre, leucopénie, lésions cutanées ou génitales, élévation importante des transaminases. Le plus souvent, le tableau clinique est incomplet	IgM HSV 1 et 2, PCR HSV1, PCR HSV2, culture virale
Virus varicelle et zona (VZV)	Terrain habituellement immunodéprimé (plus rarement, patient immunocompétent). Douleurs abdominales ou dorsales importantes, fièvre et frissons, lésions cutanées, élévation importante des transaminases. Cependant ces signes sont inconstants ou dissociés	IgM VZV, PCR VZV, culture virale
Virus de la dengue	Pays endémique. Fièvre, nausée, vomissement, hémorragie conjonctivale, épistaxis, ecchymose, cytolysé marquée	IgM, IgG de la dengue
Parvovirus B19		PCR parvovirus B19
Leptospirose	Régions tropicales. Syndrome grippal, syndrome hémorragique, atteinte hépatique, rénale, méningée, pulmonaire	Test de microagglutination
Maladie de Wilson	Jeune âge (enfant ou adulte jeune), antécédents médicaux, présence d'une anémie hémolytique à Coombs négatif, faible activité des transaminases, présence d'un anneau de Kayser-Fleischer	Cuprémie, cuprurie, céruleoplasmine, détermination génétique du gène ATP7B, examen ophtalmique à la lumière à fente
Hépatite auto-immune	Femme jeune, antécédent de maladie auto-immune	Augmentation de la gammaglobuline > 20 g/l, présence d'anticorps antitissus (FAN, anti-muscles lisses, anti-LKM1), infiltration plasmocytaire à l'histologie
Hépatite hypoxique	Insuffisance cardiaque, circulatoire et/ou pulmonaire. Trouble du rythme paroxystique	Augmentation importante des transaminases (ASAT >> ALAT), insuffisance rénale souvent associée
Coup de chaleur	Fièvre > 40,5 °C, troubles digestifs, désorientation, coma. Dysfonction cardiaque, respiratoire et rénale (rhabdomyolyse)	
Intoxication au champignon	Contexte clinique	
Budd-Chiari aigu		Thrombose des veines sus hépatiques à l'échographie, ascite. Congestion centrolobulaire à l'histologie

Figure 5 : causes d'hépatites fulminantes et diagnostic

B - DIAGNOSTIC

1/ - Signes cliniques :

La symptomatologie clinique de l'hépatite fulminante est différente de celle de l'insuffisance hépatique chronique car font défauts les angiomes stellaires, l'ascite et la circulation veineuse collatérale abdominale qui sont plutôt caractéristiques de la cirrhose. Au cours de l'hépatite fulminante, les patients se présentent classiquement avec des signes généraux à type d'asthénie, nausées, dégoût des aliments, fièvre, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales suivie d'un ictère et une détérioration des fonctions supérieures, progressant de façon très rapide. De nombreux tableaux cliniques peuvent se manifester, témoignant d'une atteinte multiviscérale [131].

Notre patiente a présenté un syndrome grippal traité par du paracétamol à raison de 2g/j, une semaine après, une somnolence avec des épisodes d'agitations et un ictère cutanéomuqueux généralisé avec des urines foncées.

2/ - Diagnostic positif :

Le diagnostic d'hépatite fulminante doit être évoqué au plus vite devant tout patient présentant un ictère, une altération des fonctions supérieures et des troubles de la coagulation (taux de prothrombine et ou facteur V inférieur à 50%). Le but de ce diagnostic précoce est de traiter la cause chaque fois que cela est possible, de prévenir ou de traiter précocement les complications et de mettre le patient en condition pour une éventuelle transplantation hépatique. Le diagnostic passe tout d'abord par un interrogatoire bien mené afin de dépister une prise de toxiques ou un contexte de contamination virale. Les examens paracliniques seront prescrits dans un deuxième temps.

a) Bilan biologique

Les transaminases sériques sont constamment élevées, généralement l'augmentation est supérieure à 10 fois la normale.

Il peut exister une élévation modérée de la gamma-glutamyl transpéptidase et de la phosphatase alcaline.

Les facteurs de coagulation sont constamment abaissés.

Le bilan sanguin de notre patiente a objectivé :

ASAT à 30 fois la normale

ALAT à 60 fois la normale

Bilirubine totale à 25 fois la normale

TP à 19 %

TCA 2 fois le témoin

Taux de Plaquettes à 20 000 /mm³

Facteur V inférieur à 20%

- Le bilan étiologique doit être réalisé rapidement : [131]

- hépatites virales : hépatite A (IgM anti-VHA), hépatite B (Ag HBs, IgM anti-HBc et recherche d'ADN du VHB dans le sang), hépatite C (anti-VHC et ARN-VHC sérique), hépatite delta en cas d'hépatite B connue (ARN-VHD, Ag delta, IgM et IgG anti-VHD), hépatite E (anti-VHE), cytomégalovirus (IgG et IgM anti-CMV), d'Epstein-Barr (IgG et IgM anti-EBV) et de l'herpès (IgG et IgM anti-HSV) ;

- recherche de toxiques dans le sang et les urines

- recherche d'anticorps : antinucléaires, anti-muscle lisse (anti-actine), anti-LKM, anti-mitochondries.
- bilan à la recherche de la maladie de Wilson : cuprémie, cuprurie, céruloplasmine.

Chez notre patiente la sérologie hépatique est positive avec présence d'anticorps anti HBC.

En cas d'aggravation des fonctions hépatiques, il est parfois nécessaire de recourir à la transplantation hépatique. Dans ce contexte, un bilan pré-transplantation doit être réalisé au plus vite et l'équipe de transplantation la plus proche doit être prévenue.

b) Imagerie :

Un examen échographique hépatique couplé à un doppler des vaisseaux hépatiques (artères hépatiques, veines sus-hépatiques et porte) doit être réalisé en urgence. L'intérêt de l'examen tomodensitométrique hépatique doit être bien pesé en raison du risque d'insuffisance rénale après injection de produit de contraste, même lorsque la fonction rénale est initialement normale chez ce type de patients [131].

Une échographie abdominale a été demandée et a objectivé un foie hypertrophique.

La TDM cérébrale a objectivé des signes d'œdème cérébral diffus.

c) Histologie :

La biopsie hépatique est rarement réalisée en raison des troubles de la coagulation. De plus, elle ne contribue que rarement au diagnostic étiologique, puisque montrant le plus souvent une nécrose hépatocytaire massive avec destruction de l'architecture du lobule hépatique. Néanmoins, cette biopsie peut s'avérer contributive dans les hépatites fulminantes subaiguës, permettant de définir le pronostic de la maladie : une nécrose submassive indique que les fonctions hépatiques ne s'amélioreront pas et seule la transplantation permettra de sauver le patient, alors que l'absence de nécrose submassive donne un meilleur pronostic et la transplantation peut être évitée. Néanmoins dans ces formes d'hépatite fulminante subaiguë, la biopsie hépatique ne peut être réalisée que par voie transjugulaire dans la plupart des cas [131].

C- COMPLICATIONS DES HEPATITES FULMINANTES

Il est fréquent, au cours des hépatites fulminantes, que la défaillance hépatique engendre la défaillance d'autres organes et conduit à une défaillance multiviscérale. Ces complications surviennent généralement à un stade avancé d'encéphalopathie hépatique (encéphalopathie 3 ou 4). À cela se surajoutent les conséquences directes de la cause de l'hépatite sur les différents organes [132].

1/ - Complications neurologiques :

L'œdème cérébral est la première cause de décès et survient chez 75 % des patients présentant une encéphalopathie hépatique grade 4.

L'encéphalopathie hépatique est classée en quatre grades selon la classification de trey et Davidson :

Grade 1 : ralentissement idéomoteur

Grade 2 : flapping

Grade 3 : confusion

Grade 4 : coma

Les signes cliniques d'œdème cérébral sont l'hypertension artérielle, la bradycardie, l'hyperventilation, une rigidité de décérébration. Les signes les plus avancés et ultimes d'œdème sont les anomalies des réflexes photomoteurs et en particulier la survenue d'une mydriase bilatérale aréactive. Cela signe la décérébration [132].

Notre patiente avait un œdème cérébral diffus.

2/ - Complications rénales :

L'insuffisance rénale est une complication fréquente des patients présentant une hépatite fulminante. Elle varie de 40 % à 80 % et est d'origine multifactorielle [133]. Elle peut être d'origine fonctionnelle, ischémique ou être due à une nécrose tubulaire aiguë ou à un syndrome hépatorénal. Selon la cause de l'hépatite, le pronostic de l'insuffisance rénale varie. En cas d'intoxication au paracétamol associée ou non à une insuffisance hépatique aiguë, le pronostic est favorable et, le plus souvent, l'insuffisance rénale est réversible. En cas d'hépatite fulminante non due au paracétamol, l'apparition d'une insuffisance rénale est concomitante à l'aggravation neurologique et est habituellement de plus mauvais pronostic.

Du fait d'un défaut de synthèse de l'urée au cours des hépatites fulminantes, la créatinémie reste un meilleur marqueur pour apprécier la fonction rénale [132].

Le bilan électrolytique et la fonction rénale de notre patiente étaient normaux.

3/ - Complications pulmonaires :

Les complications pulmonaires peuvent être de plusieurs natures : infectieuse (pneumopathie bactérienne ou d'inhalation) ou hémodynamique (œdème pulmonaire). Dans certains cas, il peut se développer un syndrome de détresse respiratoire (SDRA) responsable d'une hypoxie réfractaire et pouvant contre-indiquer la transplantation hépatique [132].

Notre patiente a présenté une pneumopathie bactérienne et une hypoxie réfractaire.

4/- Complications hémodynamiques :

Au cours des insuffisances hépatiques aiguës, il existe une perte de l'autorégulation du tonus vasculaire conduisant à une diminution des résistances vasculaires systémiques, et une vasodilatation. Cela peut provoquer une hypotension artérielle systémique et une augmentation du débit cardiaque. La diminution du ratio extraction d'oxygène/consommation d'oxygène au cours des hépatites fulminantes est responsable d'une hypoxie tissulaire, de l'augmentation du métabolisme anaérobie et de l'accumulation de l'acide lactique. Cette mauvaise perfusion tissulaire aggrave les lésions hépatiques, active les cellules de Kupffer qui relarguent des cytokines, des radicaux libres et des substances d'oxygènes réactives. Le monitoring hémodynamique est important. L'objectif est de maintenir une pression veineuse centrale aux alentours de 8 à 10cmH₂ O [132].

5/ - Complications infectieuses :

L'infection doit être recherchée systématiquement. Il est en effet démontré que les patients présentant une hépatite fulminante ou subfulminante sont plus sensibles aux infections avec un risque élevé de survenue de bactériémies, de choc septique, et d'infections fongiques[134]. Dans la série de Williams et al, 48 % des patients avaient une infection bactérienne prouvée, 8 % une infection suspectée, 34 % une infection bactérienne ou fongique. Seuls 10 % des patients ne présentaient pas d'infection [135]. Les différents sites concernés sont les poumons, les urines, les infections liées au cathéter, les bactériémies[136] . Durant les 15 premiers jours, ce sont les bactéries à Gram positif qui sont les plus fréquentes, puis secondairement les bactéries à Gram négatif. Parmi les

levures, on retrouve le *Candida albicans* ou les autres *Candida* (*glabrata* ou *krusei*), l'*Aspergillus*. Les infections bactériennes sont plus fréquentes (80 %) que les infections fongiques. Tous les sites sont potentiellement le siège d'infections : le poumon, les urines, le sang, le cerveau. Ce risque septique augmente avec la durée de l'insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme physiopathologique est probablement la diminution de synthèse du complément en cas d'insuffisance hépatique. Ce déficit entraîne une altération des capacités d'opsonisation ainsi que du chimiotactisme. En outre, il existe également une diminution de l'adhésion des neutrophiles et de la phagocytose. À cela s'ajoute l'altération de la fonction des cellules de Kuppfer, aggravée par la diminution de la production de la fibronectine. L'infection est une des causes les plus fréquentes de décès et le point de départ d'une défaillance multiviscérale. De plus, l'infection et/ou un *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) ont été impliqués dans l'apparition ou l'aggravation d'un œdème cérébral et de l'hypertension intracrânienne[137].

Notre patiente a présenté un choc septique réfractaire d'origine pulmonaire après une courte période d'hospitalisation.

6/ - Complications métaboliques :

Au cours des hépatites fulminantes, il y a une rupture de l'équilibre entre la glycogénolyse, la diminution de la capacité de stockage du glycogène et la diminution de la capacité de la gluconéogenèse. Ce défaut d'utilisation du glucose périphérique est la conséquence d'une insulino résistance. Cette difficulté, voire impossibilité de pouvoir gérer cette réserve de sucre, peut entraîner un risque hypoglycémique pouvant passer inaperçu en cas

d'encéphalopathie hépatique évoluée (grade 3 et 4). Cela implique donc une surveillance rapprochée de la glycémie. La survenue d'une hypoglycémie, non rapidement corrigée, peut aggraver l'état neurologique dû à l'insuffisance hépatique. D'autres troubles électrolytiques peuvent se rencontrer en cas d'insuffisance hépatique sévère : une hypophosphorémie, une hypomagnésémie, une hyponatrémie, une hypokaliémie et/ou une hypocalcémie qui doivent être systématiquement recherchées [132].

La glycémie capillaire de notre malade était très effondrée.

7/ - Hémorragie :

Malgré les troubles de l'hémostase, le risque hémorragique est faible chez les patients présentant une hépatite fulminante en dehors de tout geste invasif (cathéters centraux, capteur de pression intracrânienne, biopsie hépatique par voie transjugulaire). Dans ce cas, la procédure doit être précédée de transfusion de plasma ou de plaquettes afin de diminuer ce risque. Le taux de plaquettes est déterminant dans la décision de transfusion de plasma. En l'absence de saignement, il n'y a pas lieu de corriger prophylactiquement les troubles de la coagulation et aucune étude n'a montré l'intérêt de ceux-ci [138]. Le principal inconvénient, en cas de transfusion de plasma, est de fausser les critères d'indication de transplantation où intervient le taux de prothrombine [132].

Notre malade a présenté un syndrome hémorragique cutanéomuqueux ce qui a posé l'indication de transfusion de plasma frais congelé, de concentrés plaquettaires et l'injection de vitamine K. Mais l'évolution a été marquée par l'apparition d'un syndrome hémorragique diffus.

D - PRISE EN CHARGE DES HEPATITES FULMINANTES

1/ - Traitements spécifiques :

Une des raisons de déterminer rapidement la cause de l'hépatite est de débiter précocement un traitement spécifique pouvant inverser l'évolution naturelle de la maladie. Ces traitements sont souvent peu efficaces lorsqu'ils sont débutés à un stade tardif de la maladie, c'est-à-dire lorsqu'il existe une insuffisance hépatique sévère et une encéphalopathie hépatique[132].

Étiologie de l'hépatite	Traitement
Paracétamol	N-acétylcystéine : 150 mg/kg i.v. en 30–45 minutes dans 250 ml de G5 %, puis 50 mg/kg en 4 heures dans 500 ml de G5 %, puis 100 mg/kg dans 1 l de G5 % en 16 heures. Dernière dose renouvelée toutes les 24 heures jusqu'à amélioration de la fonction hépatique
Virus B	Pas d'indication d'un traitement antiviral en cas de primo-infection virale B Efficacité rapportée en cas de réactivation virale B : lamuvidine 100 mg/j
Herpès Varicelle-zona	Acyclovir : 10 mg/kg × 3 par jour, i.v. Peut-être efficace si débuté très précocement (absence d'insuffisance hépatique sévère ou d'encéphalopathie). Sinon, peu efficace. . .
Auto-immune	Si insuffisance hépatique modérée : prednisolone 1 mg/kg par jour. Efficacité rapportée Si insuffisance hépatique sévère, présence d'une encéphalopathie hépatique, efficacité controversée
Hypoxique	Oxygénothérapie, maintien d'un bon état hémodynamique, inotrope positif (dobutamine, adrénaline, noradrénaline) Correction de trouble du rythme
Leptospirose	Traitement antibiotique : amoxicilline, céphalosporine ou cycline Vaccination ciblée (égoutiers, éboueurs)
Wilson aigu	Pas de traitement efficace au stade fulminant Si forme peu sévère ou modérément sévère : D-pénicillamine
Pathologie néoplasique	Chimiothérapie d'urgence (fonction de la nature du cancer).

Figure 6 : traitement spécifique des hépatites fulminantes

2/ - Prise en charge non spécifique

a) Traitement symptomatique

S'il apparaît une encéphalopathie, les malades doivent être transférés dans une unité de soins intensifs ou de réanimation. Ces malades doivent alors avoir

un monitoring électrocardiographique continu ainsi qu'un monitoring non invasif de la pression artérielle et de l'hématose par oxymétrie de pouls (SpO₂). Une altération franche de la vigilance (confusion sévère, obnubilation ou coma) doit conduire à la mise en place d'une sonde nasogastrique en aspiration afin de réduire le risque d'inhalation.

L'apparition d'une hypotension implique une mesure continue et invasive de la pression artérielle par un cathéter artériel.

Les perfusions et l'expansion volémique ont pour objectif de prévenir l'hypovolémie, la réduction de la perfusion rénale ainsi que la réduction de la perfusion cérébrale en cas d'hypertension intracrânienne. L'objectif est de maintenir une pression artérielle moyenne au-dessus de 70 mmHg.

Du sérum glucosé à 10 % peut être utilisé en cas d'hypoglycémie. Il n'est pas démontré qu'un support nutritionnel parentéral a un intérêt dans ce contexte [139].

La glycémie de notre malade était très effondrée et a été jugulée par du sérum glucosé 30%.

L'hypophosphorémie est fréquente (en particulier pour les intoxications par le paracétamol) et elle doit être corrigée par une supplémentation parentérale. Une acidose métabolique associée à une élévation de la concentration des lactates est fréquente en cas de nécrose hépatocytaire massive. L'administration de bicarbonate de sodium ne peut conduire qu'à une correction partielle ou transitoire. Les patients qui ont une acidose métabolique majeure doivent avoir une épuration extrarénale.

L'évaluation clinique des troubles neurologiques associés à l'encéphalopathie a une importance pronostique capitale. Par conséquent, l'administration de sédatifs ou de médicaments ayant des propriétés sédatives est proscrite chez les malades qui ont une encéphalopathie modérée (grade 1 ou 2). En revanche, une encéphalopathie de grade 3 ou 4, lorsqu'elle justifie l'intubation et la ventilation mécanique, implique une sédation. Une sédation adéquate est indispensable lors de l'intubation car une stimulation excessive peut augmenter la pression intracrânienne [140].

L'aggravation de l'état neurologique de notre patiente a posé l'indication d'une intubation endotrachéale et le recours à la ventilation mécanique.

Les infections bactériennes sont très fréquentes, en particulier les pneumopathies bactériennes. Compte tenu de la fréquence et de la sévérité potentielle des infections bactériennes, la plupart des équipes recommandent une antibiothérapie systématique en cas de ventilation artificielle. Le choix de l'antibiotique dépend du contexte.

Les ulcérations gastroduodénales sont également fréquentes. Il s'agit d'une source potentielle d'hémorragie. Il est donc recommandé d'administrer un inhibiteur de la pompe à protons en prévention systématique. La prostaglandine E₁ a été proposée en raison de ses propriétés cytoprotectrices. Des essais contrôlés n'ont pas montré de bénéfice.

Même chez les malades qui ont une IHF non liée au paracétamol, l'administration systématique de N-acétylcystéine peut être recommandée. En effet, la N-acétylcystéine pourrait améliorer l'oxygénation tissulaire. Elle favorise la reconstitution des réserves intrahépatocytaires de glutathion,

composé qui se combine aux radicaux libres et limite l'extension des lésions cellulaires. Surtout, une étude contrôlée récente a montré que la N-acétylcystéine est associée à une amélioration significative de la survie sans transplantation chez les malades qui ont une encéphalopathie débutante (grade 1 ou 2). Toutefois, ce bénéfice n'était pas observé chez les malades ayant une encéphalopathie plus sévère, de grade 3 ou 4 [139].

Les patients qui développent une hypotension non corrigée par le remplissage vasculaire doivent recevoir des vasopresseurs. Le profil hémodynamique habituel est caractérisé par un état hyperkinétique avec une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires systémiques. La noradrénaline est donc utilisée en première intention.

Un monitoring hémodynamique est recommandé soit à l'aide d'un cathéter de Swan-Ganz, soit par échocardiographie. Un remplissage vasculaire excessif et/ou une augmentation trop importante du débit cardiaque favorisent l'augmentation de la pression intracrânienne. Les doses de catécholamines et le remplissage vasculaire doivent être adaptés en fonction des paramètres hémodynamiques. La vasopressine et la terlipressine doivent être évitées car ces agents peuvent aggraver l'hypertension intracrânienne [140].

L'insuffisance rénale est fréquente, une épuration extrarénale est nécessaire lorsqu'il existe une acidose métabolique non corrigée par le remplissage vasculaire initial, une hyperkaliémie sévère (ce qui est inhabituel), une surcharge hydrosodée massive ou une importante élévation de la créatininémie et de l'urémie. Il est recommandé de débiter l'épuration extrarénale lorsque la concentration sanguine d'urée dépasse 25 mmol/l [139].

3/ - Prise en charge de l'encéphalopathie et de l'hypertension intracrânienne :

a)Monitoring invasif de la pression intracrânienne :

En théorie, chez les malades qui ont des manifestations évocatrices d'oedème cérébral (instabilité tensionnelle, troubles du rythme paroxystiques, réponse en enroulement aux stimulations nociceptives), une mesure invasive permettant un monitoring continu de la pression intracrânienne devrait être la procédure de référence.

En pratique, la mesure invasive de la pression intracrânienne a plusieurs limites au cours de l'IHF. L'existence de troubles de l'hémostase impose la mise en place de capteurs épiduraux dont la fiabilité est moindre que celle des capteurs sous-duraux.

La mise en place de capteurs épiduraux implique la correction (au moins partielle) des troubles de la coagulation par la transfusion de plasma frais congelé [141]. Il devient alors impossible d'utiliser les valeurs de l'hémostase comme marqueurs pronostiques.

Malgré la transfusion de plasma frais congelé, les complications hémorragiques des capteurs épiduraux dans ce contexte sont relativement fréquentes (de l'ordre de 20 %) et certaines sont fatales [142].

Au total, la plupart des équipes n'utilisent plus de monitoring invasif de la pression intracrânienne.

b) Monitoring non invasif :

En plus de la surveillance clinique de l'état neurologique, plusieurs méthodes non invasives peuvent avoir un intérêt. L'électroencéphalographie conventionnelle permet d'évaluer l'activité cérébrale chez les patients qui sont dans le coma et de rechercher une activité comitiale infraclinique, justifiant un traitement spécifique.

L'examen tomodensitométrique permet de documenter l'œdème cérébral avec une disparition des sillons corticaux, un effacement des ventricules et une disparition des citernes de la base. Toutefois, l'intérêt de cet examen est limité par le fait qu'il n'existe pas de bonne corrélation entre l'aspect tomodensitométrique et la pression intracrânienne.

La tomodensitométrie de notre malade a objectivé un oedème cérébral diffus.

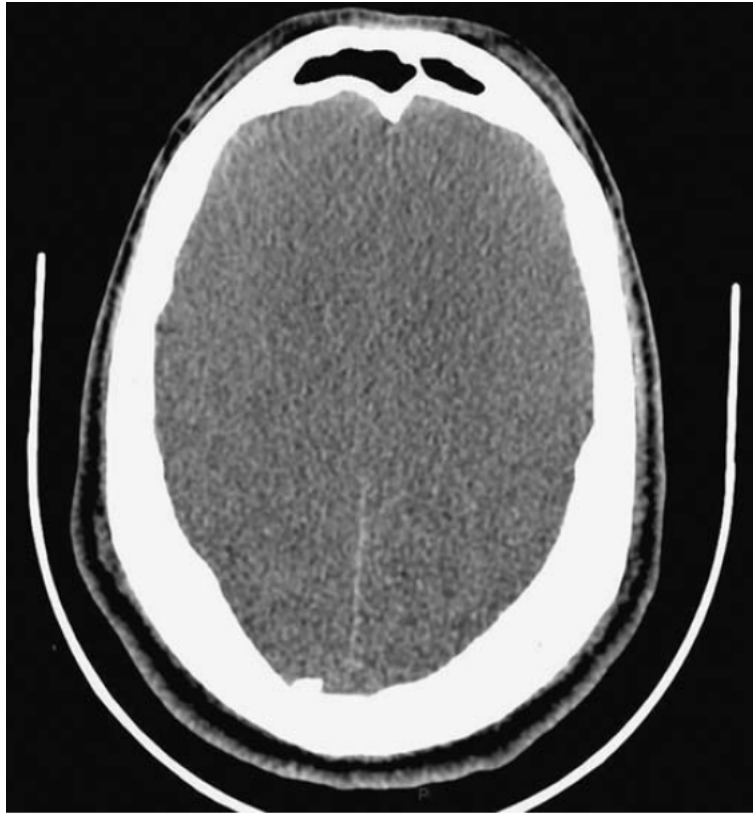


Figure 7 : aspect tomodensitométrique de l'œdème cérébral chez un patient atteint d'IHF.

Actuellement, le Doppler transcrânien constitue la méthode de référence. Le Doppler transcrânien permet de mesurer en continu la vitesse du flux sanguin dans les principales artères de la base du cerveau. La dite méthode permet d'évaluer la vitesse du flux sanguin, ainsi que les indices de pulsatilité et de résistance. Bien qu'elle ne permette pas de mesurer la pression intracrânienne, cette technique permet de suivre l'évolution de la perfusion cérébrale au cours du temps, élément capital du monitoring. L'apparition d'une mydriase bilatérale aréactive et un Doppler transcrânien montrant une disparition du flux artériel

diastolique ou un flux oscillant traduisent l'arrêt de la circulation cérébrale et la mort encéphalique [143].

Notre patiente avait un indice de pulsatilité très élevé témoignant l'absence du flux sanguin cérébral.

c) Mesures thérapeutiques en cas d'œdème cérébral:

Chez les patients qui présentent des manifestations en rapport avec un œdème cérébral et une hypertension intracrânienne, les mesures thérapeutiques suivantes doivent être appliquées. La tête et le tronc doivent être surélevés de 30° environ au-dessus du plan horizontal. Une sédation efficace doit être maintenue. Les réglages de la ventilation artificielle doivent conduire à une hyperventilation et une hypocapnie modérées. Une surveillance continue de la pression artérielle par un dispositif invasif est indispensable pour prévenir les épisodes d'hypotension.

Le traitement de première intention de l'œdème cérébral est le mannitol par voie intraveineuse. Le mannitol, qui a des propriétés osmotiques, peut être perfusé en bolus intraveineux de 0,5 à 1 g/kg. Ces bolus peuvent être répétés toutes les 4 heures si nécessaire. Toutefois, les bolus de mannitol ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale oligurique ou anurique compte tenu du risque d'aggravation paradoxale de l'hypertension intracrânienne par augmentation de la volémie.

L'hypermnatrémie contrôlée est un moyen simple et efficace pour augmenter l'osmolalité extracellulaire et réduire la pression intracrânienne. Une hypernatrémie peut être obtenue par la perfusion de sérum salé hypertonique à 30 % par voie intraveineuse à un débit de 5 à 20 ml/h, avec comme objectif de

maintenir la natrémie entre 145 et 155 mmol/l. Il a été montré que cette méthode permet de réduire significativement la pression intracrânienne [144]. Toutefois, le bénéfice doit être évalué par d'autres études.

L'induction d'une hypothermie modérée (température centrale à 32-33 °C) peut elle aussi contribuer à diminuer la pression intracrânienne [145]. L'hypothermie diminue les taux sanguins d'ammoniaque, la production cellulaire de glutamine et la ballonnisation des astrocytes. L'hypothermie réduit le débit sanguin cérébral et restaure, au moins en partie, l'autorégulation du débit sanguin cérébral. Enfin, l'hypothermie réduit la production cérébrale de lactates et la génération de radicaux libres dans les astrocytes. Des études non contrôlées, portant sur un nombre réduit de malades, ont montré que l'hypothermie modérée, obtenue par l'utilisation d'une couverture refroidissante, permet de réduire la pression intracrânienne chez des patients qui ont par ailleurs une hypertension intracrânienne non contrôlée par les mesures habituelles [146]. Toutefois, il n'est pas certain que l'hypothermie améliore le pronostic. En particulier, si l'on se réfère à l'expérience accumulée dans le domaine des traumatismes crâniens graves, il est possible que l'hypothermie augmente l'incidence des complications infectieuses. Par conséquent, cette technique ne peut pas être généralisée sans une validation plus approfondie.

Les crises comitiales infracliniques étant fréquentes chez les malades ayant une encéphalopathie de grade III ou IV, certaines équipes ont proposé l'administration systématique d'anticonvulsifs [147]. En effet, une activité comitiale peut contribuer à l'apparition ou à l'aggravation de l'œdème cérébral. Une étude contrôlée a montré que la phénytoïne réduit significativement

l'incidence des crises comitiales infracliniques. Toutefois, il n'y a pas d'argument pour penser que ce traitement améliore le pronostic [147, 148].

Les barbituriques ont été assez largement utilisés en cas d'œdème cérébral sévère, avec comme objectif théorique de diminuer la pression intracrânienne. Toutefois, les barbituriques induisent habituellement une hypotension artérielle qui peut conduire à une réduction de la perfusion cérébrale et à une ischémie.

4/ - Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique orthotopique est le traitement de référence des hépatites fulminantes [149]. Toutefois, la transplantation est limitée par plusieurs facteurs. Dans un contexte d'urgence, la réalisation de la transplantation est aléatoire puisqu'elle est conditionnée par la disponibilité et l'attribution d'un greffon compatible avec le receveur. Il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde et pratiquée chez un patient souvent instable. Enfin, la transplantation impose un traitement immunosuppresseur au long cours.

La décision de transplantation repose sur deux types de critères : les critères de Clichy et les critères du King's collège de Londres [150, 151, 152] . Dans les deux cas, ces critères correspondent à des facteurs pronostiques identifiés par des études rétrospectives et qui prédisent un risque de décès de l'ordre de 80 % à 90 %. Toutefois, il est à noter que ces critères de sélection ne prennent pas en compte les chances de succès de la transplantation.

La technique de référence est une hépatectomie totale suivie de la transplantation d'un greffon issu d'un donneur en état de mort encéphalique compatible dans les groupes ABO. La prise en charge lors de l'intervention a

pour objectif de maintenir une stabilité hémodynamique et de préserver la perfusion cérébrale.

La mortalité postopératoire est principalement liée à la fréquence des défaillances multiviscérales et des infections bactériennes ou fongiques. Les facteurs préopératoires associés à un mauvais pronostic sont l'insuffisance rénale, une défaillance multiviscérale et un greffon non optimal [123]. Les décès postopératoires surviennent principalement pendant le premier mois qui suit la transplantation.

Les critères de transplantation hépatique :

Facteurs pronostiques	Auteur
<i>Critères actuels de transplantation</i>	
Critères de Clichy–Paul-Brousse	Bernuau et al. (1986)
Confusion ou coma (encéphalopathie grade 3 et 4)	
Facteur V < 30 % si âge > 30 ans ou Facteur V < 20 % si âge < 30 ans	
Critères du King's College	O'Grady et al. (1989) Bernal et al. (2002)
Hépatite fulminante au paracétamol	
pH < 7,3 ou Lactate artériel > 3 (après remplissage vasculaire) ou Créatinine > 300 µm/l plus INR > 6,5 plus encéphalopathie hépatique > grade 3	
Hépatite fulminante non liée au paracétamol	
INR > 7 ou au moins trois des critères suivants :	
INR > 3,5 Bilirubine > 300 µm/l Âge < 10 ans ou > 40 ans, Délai ictère–encéphalopathie > 7 jours	
<i>Autres critères pronostiques</i>	
Gc Globuline	Schiodt et al. (1996)
Ammoniémie artérielle	Clemmensen et al. (1999)
Phosphorémie	Schmidt et Dalhoff (2002)
Bilirubine et charge virale du virus A (VHA)	Rezende et al. (2003)
APACHE II	Larson et al. (2005)
α-fœtoprotéine	Schmidt et Dalhoff (2005)
Caspase	Volkman et al. (2008)
MELD score	Yantorno et al. (2007)
CD163 soluble	Moller et al. (2007)

Figure 8 : critères de transplantation hépatique

a) Transplantation hépatique auxiliaire :

Même chez les malades qui ont une nécrose hépatocytaire massive, il persiste un potentiel de régénération du parenchyme hépatique. Basée sur ce constat, la transplantation hépatique auxiliaire consiste à réaliser une hépatectomie partielle, à transplanter un greffon en position orthotopique pour corriger rapidement l'insuffisance hépatique et à laisser en place une partie du foie natif qui, ultérieurement, peut régénérer. Si la régénération est suffisante, on peut arrêter le traitement immunosuppresseur et laisser le greffon s'atrophier.

Le premier objectif est de corriger rapidement l'insuffisance hépatique. Par conséquent, la technique de référence consiste à transplanter un hémigreffon droit après une hépatectomie droite plutôt qu'un hémigreffon gauche, de plus petite taille. La régénération du foie natif peut prendre plusieurs mois. Elle doit être documentée par l'augmentation du volume du foie natif par des examens d'imagerie, une augmentation des fonctions de captation et d'excrétion biliaire en scintigraphie et une biopsie hépatique. Si la régénération est suffisante et que la scintigraphie confirme le caractère fonctionnel du foie natif, on peut soit réaliser une exérèse chirurgicale du greffon, soit diminuer lentement l'immunosuppression et laisser le greffon s'atrophier sous l'effet d'un rejet chronique. La seconde méthode est préférable car l'exérèse chirurgicale du greffon est une intervention complexe.

La transplantation auxiliaire est attractive car, en cas de régénération, elle permet l'arrêt définitif du traitement immunosuppresseur. Toutefois, cette technique a certaines limites. Il s'agit d'une intervention complexe qui doit être réalisée dans un contexte d'urgence. Le volume du greffon est limité (sauf si l'on

transplante un greffon entier). Les anastomoses vasculaires et biliaires sont plus complexes, avec une incidence accrue de complications chirurgicales. Enfin, la régénération est inconstante. Elle dépend de la cause de l'IHA. En pratique, cette intervention n'est réalisée que dans des centres expérimentés. Les principaux critères de sélection sont l'âge du receveur inférieur à 50 ans, l'absence de défaillance multiviscérale, le caractère aigu ou hyperaigu de l'insuffisance hépatique et un greffon de bonne qualité. Chez les malades qui ont une insuffisance hépatique subaiguë de cause indéterminée ou liée à l'hépatotoxicité d'un médicament, les chances de régénération sont très faibles. Les séries les plus récentes montrent que les résultats de la transplantation auxiliaire sont proches de ceux de la transplantation totale avec une régénération et un arrêt de l'immunosuppression chez la plupart des malades.

b) Transplantation hépatique par donneur vivant :

Dans certains pays, le taux de prélèvement de donneurs en état de mort encéphalique est très faible (ou nul) et il est difficile d'obtenir un donneur en urgence. Dans cette situation, une transplantation peut éventuellement être réalisée à partir d'un donneur vivant, avec un greffon partiel. La principale difficulté est alors de réaliser une évaluation détaillée chez le donneur dans un contexte d'urgence. Des résultats comparables à ceux de la transplantation par donneur en état de mort encéphalique ont été rapportés [153 ,154].

5/ - Supports hépatiques :

Les premiers supports hépatiques utilisés au cours des hépatites fulminantes étaient les systèmes d'épurations extrarénales, à savoir l'hémodialyse puis l'hémodiafiltration. Quelques auteurs ont rapporté certaines

améliorations neurologiques (le plus souvent transitoires et partielles), mais aucun de ces systèmes n'a montré de bénéfice sur la survie. Ultérieurement, d'autres systèmes ont été développés et évalués : plasmaphérèse seule ou combinée avec hémodiafiltration, hémoabsorption, dialyse à l'albumine. Plusieurs séries ont montré que ces supports pouvaient avoir une action sur l'état neurologique et en particulier l'œdème cérébral, l'état hémodynamique et/ou sur les tests biochimiques (ammoniac, bilirubine, acides biliaires). Mais aucune d'entre elles n'a montré d'amélioration significative de la survie. Un de ces systèmes, le système *molecular adsorbent recycling system* (MARS[®]), est actuellement celui le plus utilisé dans le monde [155]. Il permet d'épurer de nombreuses substances liées à l'albumine, et aussi d'améliorer l'hémodynamique systémique et cérébrale des patients présentant une hépatite fulminante.

a) Objectifs des supports hépatiques :

Le but de ces supports hépatiques est d'établir un environnement facilitant la régénération hépatique et la survie du patient. Le succès limité des supports hépatiques, comparativement à la transplantation, a fait que ces supports sont actuellement utilisés comme « un pont », amenant à la transplantation hépatique. L'objectif d'une suppléance hépatique est d'améliorer la survie du patient, permettant ainsi :

- d'augmenter les chances de survie sans transplantation hépatique ;
- d'améliorer les conditions d'accès à la greffe ;
- de réduire le nombre de patients décédant avant disponibilité d'un greffon;

- d'augmenter les chances de bénéficier d'un greffon en prolongeant les possibilités d'attente et d'améliorer la survie après transplantation ;
- d'améliorer ou de stabiliser l'état neurologique, hémodynamique et global du patient dans l'attente de greffe ;
- de rapprocher les résultats, en termes de survie, de la transplantation en urgence à la transplantation réalisée en électif [156].

b) Supports hépatiques bioartificiels :

Les systèmes de suppléances hépatiques dits biologiques ou supports hépatiques bioartificiels ou foie bioartificiel se sont développés depuis le début des années 1960 dans le but de remplacer la fonction globale de l'hépatocyte, soit la fonction de synthèse et de métabolisme en plus de la fonction d'épuration de toxines. Elles comportent les circulations croisées, les perfusions de foie ex vivo (veau, singe, porc, babouin) et la transplantation d'hépatocytes isolés dans le système porte, la cavité péritonéale ou la rate. Ces techniques, en dépit des risques immunologiques et virologiques qu'elles comportent, demeurent dans l'état actuel au stade de l'expérimentation animale malgré les quelques cas rapportés en clinique humaine. D'autres types d'assistance hépatique extracorporelle biologiques dits « les foies bio-artificiels » utilisant soit des cellules animales (hépatocytes porcins), soit des cellules humaines (hépatome C3A) se sont développés dans le monde [157].

HepatAssist 2000 System consiste en un bioréacteur constitué de fibres creuses contenant des hépatocytes de porc, deux colonnes de charbons actifs, un oxygénateur à membrane et une pompe. Ce matériel est utilisé en association avec un appareil de plasmaphérèse. Il est le plus étudié en clinique humaine. Il a

fait l'objet d'une étude de phase 1 qui a montré un effet bénéfique sur l'encéphalopathie et une bonne tolérance du système dans le traitement des hépatites fulminantes en attente d'une transplantation hépatique [158].

Une étude internationale multicentrique randomisée de phase III a évalué, chez 171 patients, l'efficacité du foie bioartificiel (groupe BAL) dans le traitement des hépatites fulminantes et des non-fonctionnements primaires du greffon après transplantation hépatique, suivi ou non d'une transplantation hépatique [159]. La survie à 30 jours était de 71 % dans le groupe BAL et de 62% dans le groupe contrôle. La survie était significativement meilleure dans un sous-groupe de patients atteints d'hépatite fulminante d'étiologie connue (virale et médicamenteuse) et traité par le BAL.

Les systèmes *Synthetic Bio Liver* (SYBIOL[®]) et *Extracorporeal Liver Assist Device* (ELAD[®]) sont des procédés d'épuration cellulaire similaires, mais ils utilisent des hépatocytes d'origine humaine fixées sur un dialyseur à fibres creuses. Ils sont en cours de développement.

Enfin, pour la majorité des systèmes biologiques de suppléance, la fonction de synthèse hépatocytaire attendue reste insuffisante et des problèmes techniques ainsi que la sécurité de ces systèmes restent à résoudre.

c) Supports hépatiques artificiels :

Les systèmes non biologiques ou supports hépatiques artificiels ont un rôle d'épuration ou de détoxification du sang et comportent l'hémoperfusion sur des colonnes de charbon ou sur des résines échangeuses de cations, les échanges transfusionnels de sang total ou de plasma, la plasmaphérèse à haut volume, l'hémofiltration sur membrane de polyacrylonitrile, la combinaison de la

plasmaphérèse à l'hémodialyse ou l'hémofiltration et plus récemment l'hémodiadsorption sur membrane cellulosique.

d) Dialyse à l'albumine :

Le concept de dialyse hépatique à l'albumine est un concept innovant dans le domaine de l'épuration. Introduit en 1993 par Mitzner et Stange, il consiste à épurer spécifiquement les toxines fixées à l'albumine chez les patients en insuffisance hépatique.

Parmi les techniques utilisant le concept de dialyse à l'albumine telles que le système MARS[®] (Gambro[®]), le Prometheus[®] et le *Single-pass albumin dialysis* (SPAD), le *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS)[®] est actuellement le plus développé dans le monde. Les premières utilisations du MARS[®] chez l'homme ont débuté, il y a une dizaine d'années. À ce jour, plus de 9 000 patients ont été traités dans le monde.

Système MARS[®]

d1 - Description technique du système MARS :

Il s'agit d'un procédé innovant de détoxification sanguine qui est conçu pour éliminer de façon combinée les substances de bas et moyen poids moléculaires solubles dans l'eau et les molécules fixées sur l'albumine dans le sang des malades insuffisants hépatiques. Il s'agit d'un système d'assistance hépatique extracorporelle.

Le traitement est basé sur la dialyse du sang avec une membrane de dialyse spécifique (MarsFlux[®]) qui est pratiquement imperméable pour l'albumine et avec un dialysat enrichi en albumine. Le dialysat constitué de 500 ml d'albumine

20 % est recyclé au travers d'une colonne de charbon (DiaMars[®] AC 250) pour éliminer les toxines lipophiles fixées sur l'albumine du dialysat, d'un échangeur anionique (DiaMars[®] IE 250) pour éliminer la bilirubine et d'un dialyseur (DiaFlux[®]) pour éliminer les toxines solubles dans l'eau, permettre une régulation du pH, de glucose, des électrolytes et une filtration de l'eau .

d2 - Principe de fonctionnement :

L'ensemble du système de dialyse est constitué de trois circuits: le circuit sang, le circuit albumine et le circuit dialysat. Comme pour une séance de dialyse, une circulation sanguine extracorporelle est établie en utilisant une pompe à sang de l'appareil d'épuration extrarénale. Le sang, hépariné ou non selon les paramètres de coagulation et le risque hémorragique du patient, traverse les capillaires de la membrane MarsFlux[®] et, parallèlement en sens opposé, le soluté de « dialysat » qui est la solution d'albumine. La richesse en albumine du côté dialysat du MarsFlux[®] permet de faire passer dans le circuit albumine à travers la membrane les molécules hydrosolubles, les toxines hépatiques fortement liées à l'albumine du sang ainsi que des substances libres de faible poids moléculaire. L'albumine ainsi chargée de toxines subit ensuite, au moyen des deux cartouches d'adsorbants et du DiaFlux[®], un traitement qui élimine les toxines et autres substances, permettant ainsi son épuration du circuit albumine. Ce système fonctionne alors en circuit fermé. La vitesse de la pompe à l'albumine du moniteur MARS[®] (50 à 250 ml/min) est adaptée à celle de la pompe à débit sang du moniteur de dialyse. Enfin le moniteur MARS[®], étant associé à un générateur d'hémodialyse ou d'hémodiafiltration qui assure la circulation sanguine extracorporelle, permet de réaliser simultanément une dialyse rénale.



Figure 9 Membrane MarsFlux®

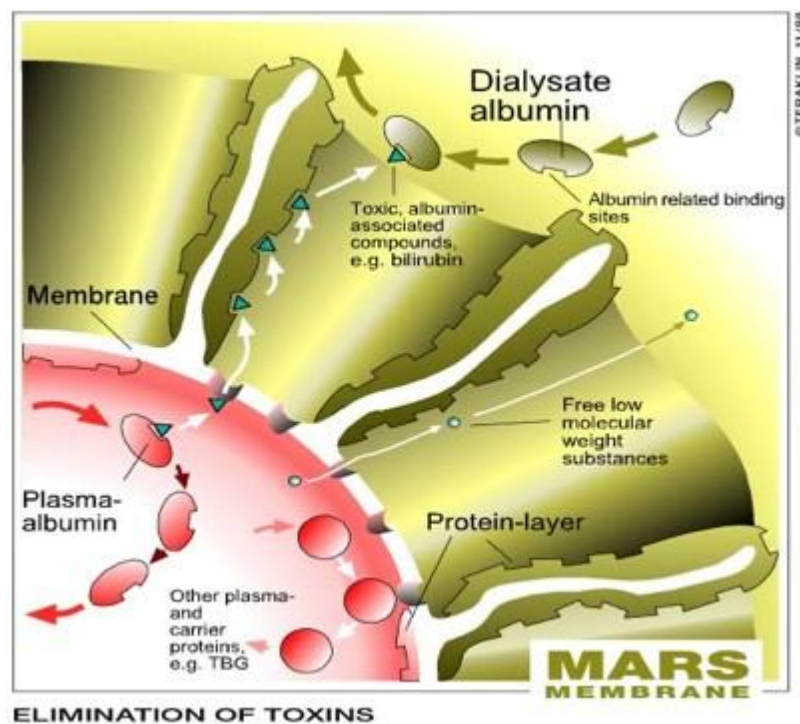


Figure 10 : Principe du transport des toxines à travers la membrane MarsFlux® de l'albumine du circuit sang à l'albumine contenu dans le circuit dialysat

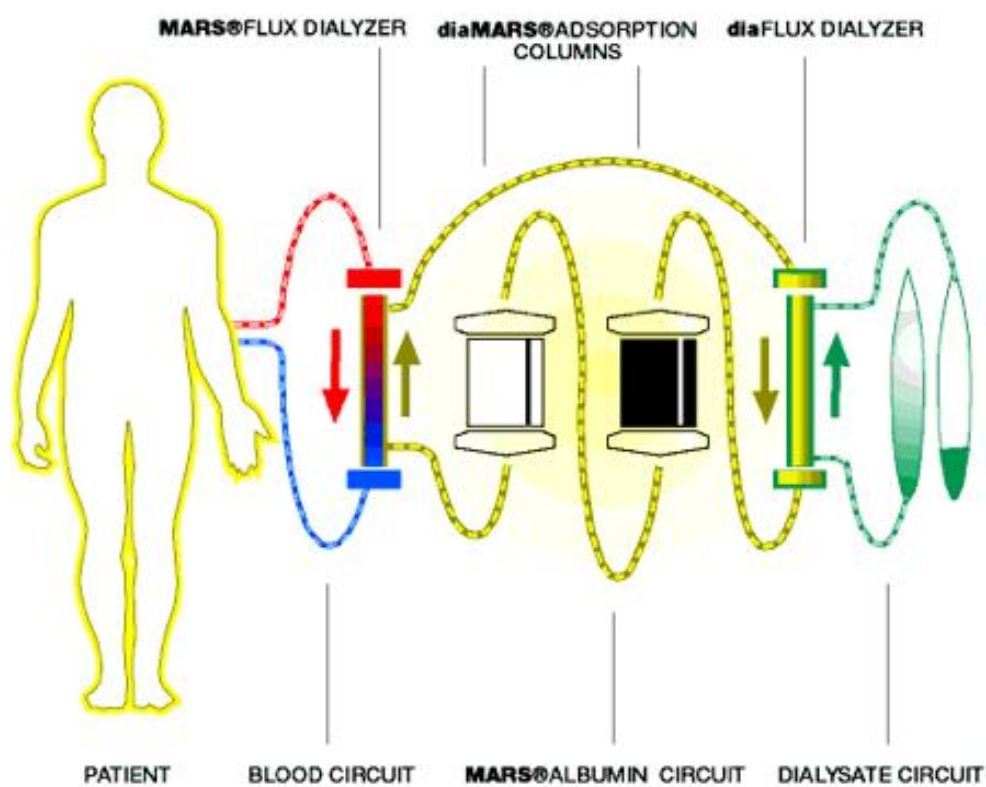


Figure 11 : Principe du fonctionnement du système Mars® avec les trois circuits : le circuit sang extracorporel, le circuit albumine et le dialysa



Figure 12 : Le moniteur Mars® avec les trois circuits : le circuit sang extracorporel, le circuit albumine et le dialysat.

d3 - Traitement et surveillance :

Le traitement par le système MARS[®], parallèlement à la prise en charge spécifique de ces patients, doit être réalisé en réanimation. La durée moyenne recommandée d'une séance de traitement est de 8 heures (6 à 12 heures en fonction de l'intensité de l'ictère, voire de la charge toxique à épurer). Initialement, trois séances de traitement sont réalisées à 12-24 heures d'intervalle. En fonction de la réponse au traitement, d'autres séances peuvent s'avérer nécessaires à raison de trois séances/semaine. Malgré le fait qu'il n'y a pas de consensus sur le nombre de séances nécessaires, celui-ci est variable en fonction de la réponse attendue ; il est cependant très rare qu'on dépasse les 10-12 séances. La réponse au traitement semble tout de même dépendante du nombre de séances réalisées. La surveillance du MARS[®] est identique à celle d'une hémodiafiltration continue (CVVHDF). La tolérance du traitement est généralement bonne et identique à celle d'une CVVHDF. Une thrombopénie est souvent observée et, plus rarement, une fibrinolyse. Les médicaments qui ont une forte liaison protidique doivent être préférablement administrés en fin de séance [156].

d4 - Indications du système MARS[®]

La dialyse à l'albumine par le système MARS[®] est généralement indiquée chez tout patient présentant une hépatite fulminante ou après décompensation aiguë d'une maladie chronique du foie (cirrhose) ou plus rarement après transplantation hépatique et après chirurgie hépatique majeure. Pour ces affections, il est particulièrement indiqué dans le traitement de l'encéphalopathie

hépatique et les troubles résultants de l'intensité de la cholestase et de l'ictère au cours des maladies cholestatiques [160].

d5 - Contre-indications du MARS :

Les contre-indications du MARS[®] sont comparables à celles de l'utilisation de toute circulation extracorporelle comme l'hémodialyse aiguë et l'hémofiltration : fibrinolyse et coagulation intravasculaire disséminée, saignement actif (plus de deux culots globulaires par jour pour maintenir un hémocrite stable), sepsis avec instabilité hémodynamique, autres comorbidités sévères de mauvais pronostic et une thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ (contre-indication relative).

d6 - Risques potentiels du MARS[®]

Ces risques peuvent être liés à des problèmes de cathéter ou à une anticoagulation inadéquate avec de l'héparine, pouvant être à l'origine d'une coagulation du circuit de dialyse ou à des signes de fibrinolyse biologique, voire de saignements cliniques, d'autant plus que la coagulation de ces patients est toujours très altérée. Habituellement, ces complications sont peu communes et peuvent être évitées en travaillant avec du personnel expérimenté dans les soins intensifs ou la dialyse [156].

E - PRONOSTIC

Le pronostic spontané des hépatites fulminantes est important à déterminer rapidement afin de différencier les patients qui s'améliorent et donc guérissent de leur hépatite de ceux dont l'état s'aggrave inexorablement et qui doivent donc être transplantés. Ces facteurs pronostiques doivent être suffisamment sensibles et spécifiques afin de ne pas porter l'indication de transplantation hépatique à un patient qui guérit spontanément. Inversement, si la transplantation est retardée, l'état du patient risque de s'aggraver au détriment d'un moins bon résultat [132].

De nombreux facteurs pronostiques ont été proposés (âge, cause de l'hépatite, degré d'encéphalopathie hépatique à l'admission, TP, facteur V, *international normalized ratio* [INR], créatinémie, lactate artériel, ammoniémie artérielle, phosphorémie, etc)[160,161,162,163,164,165,166].

Les principaux critères de transplantation hépatique utilisés dans le monde sont ceux de Clichy-Villejuif et du King's College Hospital (KCH). Les critères de Villejuif-Clichy sont essentiellement appliqués en France et dans certains pays d'Europe. Les patients ayant les deux critères associés suivants : apparition d'une confusion ou d'un coma (encéphalopathie stade 3 ou 4) associé à une diminution du facteur V à moins de 30 % chez un patient de plus de 30ans ou apparition d'une confusion ou d'un coma associé à une diminution du facteur V à moins de 20 % chez un patient de moins de 30ans ont une mortalité spontanée supérieure à 90 % quelle que soit l'étiologie [167, 168]. Lorsque ces deux critères étaient réunis, l'indication de transplantation était posée (critères de Clichy-Villejuif).

Dans notre cas les critères de clichey sont réunis (âge 27 ans, facteur V moins de 20% et présence d'une confusion mentale).

Le groupe du King's College de Londres considère l'étiologie de l'hépatite comme l'un des facteurs les plus importants : les critères d'indication de la transplantation hépatique sont différents selon que l'hépatite est due au paracétamol ou qu'elle n'est pas due au paracétamol [169]. Dans le groupe des hépatites fulminantes et subfulminantes non dues au paracétamol, le groupe de Londres considère que l'étiologie non A non B non C, ou médicamenteuse est une indication de transplantation, indépendamment de la profondeur de l'encéphalopathie [169]. Les critères utilisés par les équipes de Villejuif, Clichy, et Londres ne sont pas prédictifs à 100 % de la survie ou de la mort, mais sont probablement ce qui se rapproche le plus des meilleurs critères pronostiques.

De nombreux autres facteurs pronostiques ont été proposés, mais la plupart ne sont pas disponibles en pratique quotidienne.

La survie après transplantation hépatique varie entre 50 % et 75 % en fonction des séries[170,171]. À partir des données du registre européen de transplantation hépatique (European Liver Transplant Registry-ELTR), les survies à 1 an et à 5ans après transplantation sont respectivement de 69 % et 63 % . La mortalité est surtout importante dans la phase postopératoire immédiate 16. Cette survie s'est encore améliorée ces dernières années. Elle est de 74 % et 76 % à 1 et 3ans [172]. Cette amélioration est observée malgré l'utilisation plus fréquente de support hémodynamique et l'utilisation plus fréquente de greffon à risque.

Les résultats sont moins bons que ceux des patients transplantés pour maladie chronique du foie (83 % et 72 % respectivement à 1 an et 5ans). Cela s'explique en grande partie par la gravité de l'état clinique des patients avant transplantation et aux différentes complications pouvant survenir même après transplantation (en particulier l'œdème cérébral et le sepsis).



Conclusion

L'hépatotoxicité est une complication bien documentée des surdosages accidentels ou volontaires au paracétamol survenant habituellement pour des doses supérieures à 4g/j.

Cependant malgré une littérature très importante (plus de 30 000 publications sur le paracétamol) il existe toujours des lacunes sur la connaissance des risques réels de toxicité quand les bonnes pratiques de l'usage thérapeutique de ce médicament sont respectées.

Le cas que nous rapportons apporte des arguments supplémentaires pour une plus grande prudence dans l'utilisation du paracétamol à dose thérapeutique en cas d'hépatopathie.

Dans l'état actuel des connaissances, malgré ces incertitudes et en attendant des travaux complémentaires, certaines recommandations peuvent être proposées par précaution :

En cas de consommation excessive d'alcool, il est recommandé d'éviter d'administrer ce médicament surtout s'il existe des signes de maladies hépatiques sous jacentes ou, au moins, d'en limiter fortement le dosage à 2 grammes par jour en respectant l'espacement entre les doses.

Pour les hépatites virales aiguës, on pourrait conseiller de limiter la dose quotidienne à 2 grammes par jour et la dose cumulative à 7-8 grammes.

Pour les autres hépatopathies, il existe très peu de données et des travaux sont souhaitables pour voir quel est le risque réel de toxicité de ce médicament. Les recommandations ne peuvent être qu'empiriques. Néanmoins, le bon sens incite à limiter la prescription et les doses de paracétamol si la maladie hépatique est grave.



RESUME :

Titre : Hépatite fulminante fatale due à une dose thérapeutique du paracétamol et révélant une hépatopathie chronique.

Auteur : RAHMOUN Houda

Mots-clés : Hépatite fulminante – Intoxication au paracétamol –Hépatite virale.

L'hépatite fulminante est une maladie rare, définie par nécrose aigue massive du parenchyme hépatique, elle se manifeste par l'apparition d'une insuffisance hépatique sévère et une encéphalopathie hépatique pouvant évoluer jusqu' au coma.

Les principales causes d'hépatites fulminantes sont les virus (A et B) et le paracétamol avec des proportions variables selon les pays. Dans un grand nombre de cas aucune cause n'est retrouvée .La recherche rapide de la cause est primordiale afin de débiter un traitement spécifique. L'évolution spontanée est péjorative, l'œdème cérébral est la complication la plus fréquente et responsable dans les cas extrêmes d'une mort encéphalique. En dehors de l'œdème cérébral, la défaillance hépatique va rapidement conduire à la défaillance multiviscérale.

La transplantation hépatique en urgence selon les critères pronostiques cliniques et biologiques est le traitement de référence.

La réanimation va consister à suppléer les organes défaillants jusqu'à la transplantation.

Nous rapportons un cas d'hépatite fulminante sur hépatite B chronique déclenchée par la prise du paracétamol à dose thérapeutique avec évolution fatale, ce qui plaide pour une plus grande prudence dans l'utilisation du paracétamol à doses thérapeutiques dans l'hépatopathie.

ABSTRACT :

Title: fatal fulminant hepatitis caused a therapeutic dose of paracetamol revealing chronic liver disease

Author : RAHMOUN HOUDA

Key words : Fulminant hepatitis – paracetamol poisoning – viral hepatitis

Fulminant hepatitis is a rare disease, defined by acute massive necrosis of the liver parenchyma, it is manifested by the appearance of severe hepatic insufficiency and hepatic encephalopathy that may develop up to coma.

The main causes of fulminant hepatitis are viruses (A and B) and paracetamol with varying proportions depending on the country. In many cases no cause is found. It is essential to search the cause rapidly in order to begin a specific treatment. The spontaneous evolution is pejorative, cerebral edema is the most common complication and responsible in extreme cases of brain death. Apart from cerebral edema, liver failure will rapidly lead to organ failure.

Emergency liver transplantation according to clinical and biological prognostic factors is the standard treatment.

Resuscitation will be to supplement the failing organs until liver transplantation.

We report a case of fulminant hepatitis in chronic hepatitis B triggered by taking a therapeutic dose of paracetamol, with fatal outcome, which calls for greater caution in the use of paracetamol in therapeutic doses in the liver.

ملخص

العنوان: الالتهاب الكبدي الخاطف القاتل ناتج عن جرعة علاجية للباراسيتامول وكاشف عن مرض كبدي مزمن

الكاتب: رحمون هدى

الكلمات الأساسية: الالتهاب الكبدي الخاطف - الانسمام بالباراسيتامول - الالتهاب الكبدي الفيروسي

الالتهاب الكبدي الخاطف مرض نادر، يعرف بتنخر حاد وكبير للنسيج الكبدي ويتميز بظهور قصور كبدي واعتلال دماغي كبدي قد يؤدي الى غيبوبة.

الأسباب الرئيسية للالتهاب الكبدي الخاطف هي الفيروسات الكبدية (أ - ب) والباراسيتامول مع تفاوت النسب من بلد لآخر في كثير من الحالات لا يتم العثور عن أي سبب.

البحث السريع عن السبب أساسي من أجل البدء بعلاج خاص.

الانتفاخ الدماغي هو المضاعفة الأكثر ترددا وهو مسؤول في الحالات القصوى عن موت دماغي.

يؤدي القصور الكبدي سريعا إلى قصور سائر الأعضاء.

زرع الكبد في حالة استعجالية حسب معايير التكهن السريرية والبيولوجية هو العلاج المرجعي .

يتجلى دور الإنعاش في تعويض الأعضاء القاصرة في انتظار الزرع.

يشمل هذا العمل حالة وفاة بالتهاب كبدي خاطف لمصابة بالفيروس الكبدي (ب) بعد استعمال الباراسيتامول بجرعة علاجية.

مما يدعو إلى حذر أكبر عند استعمال الباراسيتامول بجرعات علاجية في حالات أمراض الكبد.



Bibliographie

- [1] Trey C, Davidson CF The management of fulminant hepatic failure. Prog Liv Dis 1970 ; 3 : 282-298
- [2] Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis 1986 ; 6 : 97-106
- [3] O'Grady JG, Schalm SW, Williams R Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993 ; 342 : 273-275
- [4] Nordlie R.C., Foster J.D., Lange A.J. Regulation of glucose production by the liver Annu. Rev. Nutr. 1999 ; 19 : 379-406
- [5] Campbell A.K., Waud J.P., Matthews S.B. The molecular basis of lactose intolerance Sci. Prog. 2005 ; 88 : 157-202
- [6] Leiter L.A., Ceriello A., Davidson J.A., Hanefeld M., Monnier L., Owens D.R., et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications Clin. Ther. 2005 ; ; 27 (supplB) : S42-S56
- [7] Wong D. Hereditary fructose intolerance Mol. Genet. Metab. 2005 ; 85: 165-167
- [8] Campbell A.K., Waud J.P., Matthews S.B. The molecular basis of lactose intolerance Sci. Prog. 2005 ; 88 : 157-202

- [9] Olpin S.E. Implications of impaired ketogenesis in fatty acid oxidation disorders Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2004 ; 70 : 293-308

- [10] Lavoie J.M., Gauthier M.S. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise Cell. Mol. Life Sci. 2006 ; 63 : 1393-1409

- [11] Plosch T., Kusters A., Groen A.K., Kuipers F. The ABC of hepatic and intestinal cholesterol transport Handb. Exp. Pharmacol. 2005 ; 170 : 465-482

- [12] Zollner G., Marschall H.U., Wagner M., Trauner M. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations Mol. Pharm. 2006 ; 3 : 231-251

- [13] Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. Endocrine functions of bile acids EMBO J. 2006 ; 25 1419-1425

- [14] Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria J. Lipid Res. 2006 ; 47 : 241-259

- [15] Curis E., Nicolis I., Moinard C., Osowska S., Zerrouk N., Benazeth S., et al.
Almost all about citrulline in mammals *Amino Acids* 2005 ; 29 : 177-205
- [16] Crombez E.A., Cederbau S.D. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency *Mol. Genet. Metab.* 2005 ; 84 : 243-251
- [17] Endo F., Matsuura T., Yanagita K., Matsuda I. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood *J. Nutr.* 2004 ; 134 (suppl6) : 1605S-1609S(discussion 1630S-1632S, 1667S-1672S).
- [18] Leonard J.V., McKiernan P.J. The role of liver transplantation in urea cycle disorders *Mol. Genet. Metab.* 2004 ; 81 (suppl1) : S74-S78
- [19] Gordon N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2003 ; 7 : 115-121
- [20] Husson A., Brasse-Lagnel C., Fairand A., Renouf S., Lavoigne A. Argininosuccinate synthetase from the urea cycle to the citrulline-NO cycle *Eur. J. Biochem.* 2003 ; 270 : 1887-1899

- [21] Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential *Hepatology* 2005 ; 41 : 1211-1219

- [22] Xu Y., Whitmer K. C-reactive protein and cardiovascular disease in people with diabetes: high-sensitivity CRP testing can help assess risk for future cardiovascular disease events in this population *Am. J. Nurs.* 2006 ; 106 : 66-72

- [23] Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation *Arthritis Res. Ther.* 2006 ; 8 (suppl2) : S3

- [24] Ponka P. Cell biology of heme *Am. J. Med. Sci.* 1999 ; 318 : 241-256

- [25] Grandchamp B. Acute intermittent porphyria *Semin. Liver Dis.* 1998 ; 18 : 17-24

- [26] Morgan E.T. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection *Drug Metab. Rev.* 1997 ; 29 : 1129-1188

- [27] Sassa S., Nagai T. The role of heme in gene expression *Int. J. Hematol.* 1996 ; 63 : 167-178

- [28] Ponka P., Schulman H.M. Regulation of heme biosynthesis: distinct regulatory features in erythroid cells *Stem Cells* 1993 ; 11 (suppl1) : 24-35
- [29] Bloomer J.R., Hill H.D., Kools A.M., Straka J.G. Heme synthesis in protoporphyria *Curr. Probl. Dermatol.* 1991 ; 20 : 135-147
- [30] Knight J.A. Liver function tests: their role in the diagnosis of hepatobiliary diseases *J. Infus. Nurs.* 2005 ; 28 : 108-117
- [31] Kiang T.K., Ensom M.H., Chang T.K. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions *Pharmacol. Ther.* 2005 ; 106 : 97-132
- [32] Trauner M., Wagner M., Fickert P., Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis *J. Clin. Gastroenterol.* 2005 ; 39 (4suppl2) : S111-S124
- [33] Green C.B., Takahashi J.S. Xenobiotic metabolism in the fourth dimension: Partners in time *Cell Metab.* 2006 ; 4 : 3-4
- [34] Trottier J., Milkiewicz P., Kaeding J., Verreault M., Barbier O. Coordinate regulation of hepatic bile acid oxidation and conjugation by nuclear receptors *Mol. Pharm.* 2006 ; 3 : 21222

- [35] Berkner K.L., Runge K.W. The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis J. Thromb. Haemost. 2004 ; 2 : 2118-2132
- [36] Lips P. Vitamin D physiology Prog. Biophys. Mol. Biol. 2006 ; 92 : 4-8
- [37] SAX I.N. Dangerous properties of industrial materials, 7eme Ed. New York, van nostrand reinhold company inc, 1989, 47 volume 2
- [38] the merk index, 12eme ed rathway, new jersey, merk and co, 1996, 89
- [39] Antinociceptive mechanism of action of paracetamol , Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschaliere A. Drugs. 2003;63 Spec No 2 : 1-4.
- [40] Actualité du paracétamol, Évaluation et traitement de la douleur 2006, p. 639-648 C. Remy, E. Marret, F. Bonnet Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Tenon, 9 septembre 2006, Elsevier Masson SAS, consulté le 5 octobre 2007
- [41] Aronoff DM, Oates JA, Bouteau O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen : Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin Pharmacol Ther 2006 ; 79 : 9-19.
- [42] Y' a-t-il un rationnel à combiner le paracétamol et un AINS ? Kuntheavy-Roseline ING.

- [43] COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs : Cloning, structure, and expression N. V. Chandrasekharan, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos and col.
- [44] Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, et al. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test : evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 976-81.
- [45] Sprott H, Shen H, Gay S, et al. Acetaminophen may act through beta endorphin. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 1522
- [46] BANNWARTH ET PEHOUREQ F. Bases pharmacologiques du paracétamol, aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Drugs*, 2003, 63 N° spécial 2 : 5 – 13.
- [47] RUMBLE R.H., ROBERTS M.S., DENTON M.J. Effects of posture And sleep on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 1991,20 (2), 167-173.
- [48] MOREAU X., LE QUAY L., GRANRY J.C., BOISHARDY N., DELHUMEAU A. « Pharmacocinétique du paracétamol dans le Liquide rachidien des sujets âgés » *Thérapie*, 1993, 48: 393-396.

- [49] BOND G.R., HITE L.K. Population- based incidence and outcome of acetaminophen poisoning by type of ingestion. *Academy Emergency Medicine* 1999 ; 6 (11) : 1115-1120.
- [50] H. Kupferschmidt. Traitement de l'intoxication au paracétamol. Centre Suisse d'Information Toxicologique. 30 septembre 2004
- [51] Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie en période néonatale, R. Lenclen
- [52] Cours sur les antalgiques. Faculté de Médecine – U. L. P. – Strasbourg –France – 2003
- [53] Développement pharmacologiques rationnel des associations d'analgésiques. *Rév Rhum (éd. fr.)* 2003 ; 69 : hors série n°1..
- [54] Développement pharmacologiques rationnel des associations d'analgésiques. *Rév Rhum (éd. fr.)* 2003 ; 69 : hors série n°1..
- [55] BIAM, en substance : le Paracétamol, novembre 2004, sur [http ://www.biam. fr](http://www.biam.fr), page consultée le 15 janvier 2008.
- [56] Prescott L. F., «Paracetamol : past, present, and future», dans *Am J Ther*, vol. 7, mars 2000, p. 143-7 [résumé (page consultée le 15 janvier 2008)]

- [57] Les médicaments de la douleur, S Schück, H Allain. La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques. La Revue du Praticien 1997 ; 47 : 555-69
- [58] Fièvre de l'enfant et du nourrisson, Dr H. Raybaud sur [www. esculape. com](http://www.esculape.com).
- [59] Résumé des caractéristique du produit, Paracetamol sandoz 500 mg, gélule, 21/04/2006
- [60] Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children - A birth cohort study. Rebordosa et al. Int J Epidemiol. 2008 Apr 9
- [61] Paracetamol in the treatment of osteoarthritis pain, Brandt K. Drugs. 2003; 63 Spec No 2 :23-41.
- [62] Hansten P. D. et Horn J. R. in : Drug interactions. Analysis and management. A clinical perspective and analysis of current developments. Fact and comparisons. 2000.
- [63] Pickering, G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P and Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans : first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther 2006; 79 : 371-8.

- [64] Tolerability of paracetamol, Graham et al., Drugs, 2003 ; 63 Spec No 2 :43-6.
- [65] Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. Mendizabal. Allergy. 1998 Apr;53 (4) :457-8
- [66] Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. Tsujino. J Dermatol. 2007 Mar;34 (3) :224-6.
- [67] Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen, Bougie et Aster. Blood. 2001 Jun 15;97 (12) :3846-50.
- [68] Does paracetamol cause asthma?, Nuttall et al., J Clin Pharm Ther. 2003 Aug;28 (4) :251-7.
- [69] Paracetamol and asthma. Raghuram et Archer. Thorax. 2000 Oct;55 (10) :883; author reply 883-4. .
- [70] Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient : a systematic review. Dart et al. Am J Ther. 2000 Mar;7 (2) :123-34.
- [71] Paracetamol, alcohol and the liver, Prescott. Br J Clin Pharmacol. 2000 Apr;49 (4) :291-301

- [72] Acetaminophen-induced hypotension. Brown. Heart Lung. 1996 Mar-Apr;25 (2) :137-40. .
- [74] Anaphylactic shock induced by paracetamol, Van Diem et Grilliat. Eur J Clin Pharmacol. 1990;38 (4) :389-90.
- [75] Acetaminophen (Paracetamol) -Induced Anaphylactic Shock. Bachmeyer et al. South Med J. 2002 Jul;95 (7) :759-60.
- [76] Vascular purpura caused by paracetamol. A case. Dussarat et al., Presse Med. 1988 Sep 17;17 (31) :1587.
- [77] Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. Roujeau et al. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333 (24) :1600-7.
- [78] Ano-rectal and colonic complications of suppositories and enemas. De Parades et al. Gastroenterol Clin Biol. 1996;20 (5) :446-52.
- [79] Agranulocytosis caused by paracetamol : a case, with positive readministration. Chichmanian et al. Ann Med Interne (Paris). 1989;140 (4) :332-3. .

- [80] Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association : report of two cases. Locher et al. Gastroenterol Clin Biol. 2003 Jan;27 (1) :124-5.
- [81] Association of paracetamol and codeine, a rare cause of acute drug-induced pancreatitis. Casassus-Builhé et al. Presse Med. 2004 Apr 24;33 (8) :536.
- [82] Does hepatitis due to subacute paracetamol toxicity exist? Apropos of 3 envisageable cases. Bidault et al. Therapie. 1987 Jul-Aug;42 (4) :387-8.
- [83] Paracetamol-induced cholestatic and granulomatous liver injuries. Lindgren et al. J Intern Med. 1997 May;241 (5) :435-9.
- [84] Acetaminophen-induced rhabdomyolysis. Moneret-Vautrin et al. Allergy. 1999 Oct;54 (10) :1115-6.
- [85] Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:3-20.
- [86] Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don't we know, and what do we do next? Hepatology 2004;40:23-6.

- [87] Pessayre O, Larrey D, Biour M. Drug-induced Liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. Text-book of Clinical Hepatology. 2nd ed, Vol. 2. Oxford: Oxford University Press, 1999;1261-31.

- [88] Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.

- [89] Nelson SD, Bruschi SA. Mechanisms of acetaminophen-induced liver disease. In: Kaplowitz N, De Leve L, eds. Drug-induced Liver Disease. New York:Marcel Dekker Inc, 2002;287-325.

- [90] Gunawan B, Liu Z, Kaplowitz N. JNK plays a major role in acetaminophen hepatotoxicity in vivo. Hepatology 2004;40:256A.

- [91] Nagai H, Matsumaru K, Feng G, Kaplowitz N. Reduced glutathione depletion causes necrosis and sensitization to tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in cultured mouse hepatocytes. Hepatology2002;36:55-64.

- [92] Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute liver failure. Intensive Care Med 2001;27:467-76.

- [93] Hoofnagle J, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240–52.
- [94] Swain M, Butterworth RF, Blei AT. Ammonia and related amino acids in the pathogenesis of brain edema in acute ischemic failure in rats. *Hepatology* 1992;15:449–53.
- [95] Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648–53.
- [96] Michalak A, Rose C, Butterworth J, Butterworth RF. Neuroactive aminoacids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure. *Hepatology* 1996;24:908–13.
- [97] Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Sub-clinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver
- [98] Watson AJ, Chambers T, Karp JE, Risch VR, Walker WG, Brusilow SW. Transient idiopathic hyperammonaemia in adults. *Lancet* 1985;7:1271–4.
- [99] Strauss G, Adel Hansen B, Kirkegaard P, Rasmussen A, Hjortrup A, Larsen A, et al. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1997;25:837–9.

- [100] Cordoba J, Crespín J, Gottstein J, Blei AT. Mild hypothermia modifies ammonia-induced brain edema in rats after portocaval anastomosis. *Gastroenterology* 1999;116:686–93.
- [101] Master S, Gottstein J, Blei AT. Cerebral hyperemia and the development of ammonia-induced brain edema in rats after portocaval anastomosis. *Hepatology* 1999;30:876–80.
- [102] Donovan JP, Shaw BW, Lagnas AM, Sorrell MF. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 1992;16:267–8.
- [103] R. Williams Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy *Aliment Pharmacol Ther*, 25 (Suppl. 1) (2007), pp. 17–22
- [104] G. Wright, R. Jalan Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21 (2007), pp. 95–110
- [105] A.T. Blei Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined *J Hepatol*, 40 (2004), pp. 327–330

- [106] D.L. Shawcross, N.A. Davies, R. Williams, R. Jalan Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis *J Hepatol*, 40 (2004), pp. 247–254
- [107] Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20.
- [108] Rumack BH. Acetaminopen misconceptions. *Hepatology* 2004;40:10-5.
- [109] Nelson SD, Bruschi SA. Mechanisms of acetaminophen-induced liver disease. In: Kaplowitz N, De Leve L, eds. *Drug-induced Liver Disease*. New York:Marcel Dekker Inc, 2002;287-325.
- [110] Louvet A, Boitard J, Dharancy S, Duriez A, Deltenre P, Paris JC, et al. La mésaventure du paracétamol chez le buveur excessif. *Gastroenterol Clin biol* 2006.
- [111] Yaghi C, Honein K, Boujaoude J, Slim R, Moucari R, Sayegh R. Influence of acetaminophen at therapeutic doses on surrogate markers of severity of acute viral hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006.
- [112] Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986;104:399-404.

- [113] Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 35:876-82.
- [114] Prescott LF. Paracetamol, alcohol, and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:291-301.
- [115] Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 35:876-82.
- [116] Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:707-15.
- [117] Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613-18.
- [118] Prandota J. Important role of prodromal viral infections responsible for inhibition of xenobiotic metabolising enzymes in the patho-mechanism of idiopathic Reye's syndrome, Stevens-Johnson syndrome, autoimmune hepatitis, and hepatotoxicity of the therapeutic doses of acetaminophen used in genetically predisposed persons. *Am J Ther* 2002;9:149-56.

- [119] Sklar GE, Subramaniam M. Acetylcysteine treatment for nonacetaminophen- induced acute liver failure. *Ann Pharmacother* 2004; 38:498-500.
- [120] Larrey D, Pageaux GP. Prescribing drugs in liver disease. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodez J, eds. *Oxford Textbook of Hepatology*. Oxford, New York: Oxford University Press (sous presse).
- [121] Jeong S.H., Lee H.S. Hepatitis A: clinical manifestations and management *Intervirol* 2010 ; 53 (1) : 15-19
- [122] Lee et al. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *HEPATOLOGY* 2008;47:1401-1415.
- [123] Williams R., Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure *Hepatology* 1994 ; 20 (1Pt2) : S5-S10
- [124] Faria L., Ichai P., Saliba F., Azoulay D., Antonini T., Ben Hamida S. , et al. Etiology, outcome and early causes of death in 500 patients with acute liver failure: 20 year single center experience *Hepatology* 2006 ; 44 (suppl4) : 370A

- [125] Areia M., Romaozinho J.M., Ferreira M., Amaro P., Leitaó M.C.
Fulminant hepatic failure: a Portuguese experience Eur J Gastroenterol
Hepatol 2007 ; 19 : 665-669
- [126] Wigg A.J., Gunson B.K., Mutimer D.J. Outcomes following liver
transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a
12-year period with more than 100 patients Liver Transpl 2005 ; 11 :
27-34
- [127] Brandsaeter B., Hockerstedt K., Friman S., Ericzon B.G.,
Kirkegaard P., Isoniemi H. , et al. Fulminant hepatic failure: outcome
after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience
in the nordic countries Liver Transpl 2002 ; 8 : 1055-1062
- [128] Ichaï P., Faria L., Saliba F., Azoulay D., Antonini T., Karam V. , et al.
Improvement of survival in fulminant hepatitis in the recent years
Hepatology 2006 ; 44 (suppl4) : 371A
- [129] Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V., Larson A., Davern T.J.,
Han S.H. , et al. Results of a prospective study of acute liver failure at
17 tertiary care centers in the United States Ann Intern Med 2002 ; 137:
947-954

- [130] Gow P.J., Jones R.M., Dobson J.L., Angus P.W. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit J Gastroenterol Hepatol 2004 ; 19 : 154-159
- [131] C. Colin, C. Trepo, P. Merle, Prise en charge des hépatites aiguës jusqu'à la transplantation hépatique ,EMC réanimation 2007 article 16 ,612-618
- [132] Ichai P, Samuel D, transplantation hépatique en urgence . EMC hépatologie 012 ;7(1) :1-10 article 7-043-A-12
- [133] Wilkinson S.P., Blendis L.M., Williams R. Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure Br Med J 1974 ; 1: 186-189
- [134] 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
- [135] Williams R., Gimson A.E. Intensive liver care and management of acute hepatic failure Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 820-826
- [136] 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

- [137] Vaquero J., Polson J., Chung C., Helenowski I., Schiodt F.V., Reisch J., et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 755-764
- [138] Lisman T., Leebeek F.W. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment *Dig Surg* 2007 ; 24 : 250-258
- [139] F. Durand, C. Francoz. Traitement des insuffisances hépatiques aiguës. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-015-B-60, 2011
- [140] Shawcross D.L., Davies N.A., Mookerjee R.P., Hayes P.C., Williams R., Lee A. , et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy *Hepatology* 2004 ; 39 : 471-475
- [141] Munoz S.J., Rajender Reddy K., Lee W. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring *Neurocrit Care* 2008 ; 9 : 103-107
- [142] Blei A.T., Olafsson S., Webster S., Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure *Lancet* 1993 ; 341 : 157-158

- [143] Monteiro L.M., Bollen C.W., van Huffelen A.C., Ackerstaff R.G., Jansen N.J., van Vught A.J. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis Intensive Care Med. 2006 ; 32 : 1937-1944
- [144] Murphy N., Auzinger G., Bernel W., Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure Hepatology 2004 ; 39 : 464-470
- [145] Vaquero J., Blei A.T. Cooling the patient with acute liver failure Gastroenterology 2004 ; 127 : 1626-1629
- [146] Jalan R., Olde Damink S.W., Deutz N.E., Hayes P.C., Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension Gastroenterology 2004 ; 127 : 1338-1346
- [147] Ellis A.J., Wendon J.A., Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial Hepatology 2000 ; 32 : 536-541
- [148] Bhatia V., Batra Y., Acharya S.K. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure: a controlled clinical trial J. Hepatol. 2004 ; 41 : 89-96

- [149] Bismuth H., Samuel D., Gugenheim J., Castaing D., Bernuau J., Rueff B. , et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis
Ann Intern Med 1987 ; 107 : 337-341
- [150] 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 : 648-651
- [151] O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure
Gastroenterology 1989 ; 97 : 439-445
- [152] 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 : 558-563
- [153] Kilic M., Aydin U., Noyan A., Arikan C., Aydogdu S., Akyildiz M. , et al. Live donor liver transplantation for acute liver failure
Transplantation 2007 ; 84 : 475-479
- [154] Uemoto S., Inomata Y., Sakurai T., Egawa H., Fujita S., Kiuchi T. , et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure
Transplantation 2000 ; 70 : 152-157

- [155] Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure J Am Soc Nephrol 2001 ; 12 (suppl17) : S75-S82
- [156] F. Saliba P. Ichaï, Foie artificiel. Concept et développements actuels ,EMC réanimation 2012
- [157] Sechser A., Osorio J., Freise C., Osorio R. Artificial liver support devices for fulminant liver disease Clin. Liver Dis. 2001 ; 5 : 415-430
- [158] Samuel D., Ichaï P., Feray C., Saliba F., Azoulay D., Arulnaden J.L., et al. Neurological improvement during bioartificial liver session in patients with acute liver failure awaiting transplantation Transplantation 2002 ; 73 : 257-264
- [159] Demetriou A.A., Brown R.S., Busuttil R.W., Fair J., McGuire B.M., Rosenthal P., et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure Ann. Surg. 2004 ; 239 : 660-667
- [160] Schachschal G., Morgera S., Kupferling S., Schmidt H., Lochs H. MARS dialysis in the state of chronic rejection in a liver transplant recipient Am. J. Gastroenterol. 2002 ; 97 : 1059

- [161] Schiødt F.V., Bondesen S., Petersen I., Dalhoff K., Ott P., Tygstrup N. Admission levels of serum Gc-globulin: predictive value in fulminant hepatic failure *Hepatology* 1996 ; 23 : 713-718
- [162] Schmidt L.E., Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity *Hepatology* 2002 ; 36 : 659-665
- [163] Rezende G., Roque-Afonso A.M., Samuel D., Gigou M., Nicand E., Ferre V. , et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection *Hepatology* 2003 ; 38 : 613-618
- [164] Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., Davern T.J., Lalani E., Hynan L.S. , et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study *Hepatology* 2005 ; 42: 1364-1372
- [165] Schmidt L.E., Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury *Hepatology* 2005 ; 41 : 26-31
- [166] Volkmann X., Anstaett M., Hadem J., Stiefel P., Bahr M.J., Lehner F. , et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure *Hepatology* 2008 ; 47 : 1624-1633

- [167] Yantorno S.E., Kremers W.K., Ruf A.E., Trentadue J.J., Podesta L.G., Villamil F.G. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure Liver Transpl 2007 ; 13: 822-828
- [168] Moller H.J., Gronbaek H., Schiodt F.V., Holland-Fischer P., Schilsky M., Munoz S. , et al. Soluble CD163 from activated macrophages predicts mortality in acute liver failure J Hepatol 2007 ; 47 : 671-676
- [169] O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure Gastroenterology 1989 ; 97 : 439-445
- [170] Emond J.C., Aran P.P., Whittington P.F., Broelsch C.E., Baker A.L. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure Gastroenterology 1989 ; 96 : 1583-1588
- [171] Bismuth H., Samuel D., Castaing D., Adam R., Saliba F., Johann M. , et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience Ann Surg 1995 ; 222 : 109-119
- [172] Registry ELT. 2009; Available from www.ELTR.org.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**إلتهاب كبدي خافض، قاتل ناتج
عن جرعة علاجية للباراسيتامول
وكاشف عن مرض كبدي مزمن.**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: هدى رحمون

المزودة في: 15 غشت 1985 بالقيطرة

لجبل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الإلتهاب الكبدي الخافض – الإنسمام بالباراسيتامول – الإلتهاب الكبدي الفيروسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

مشرف

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: خليل أبو العلاء

أعضاء

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيدة: سناء بوحسين

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية