



EMC
HGE

FMC - SNFGE

Paris , 3 Avril 2005

Actualité sur l' hépatotoxicité de la Phytothérapie

Dominique Larrey

**Service d'Hépto-gastroentérologie et
Transplantation**

CHU Montpellier

MEDICINALES
pour toutes les maladies
NAIKEN
ERE EN FILS
ÈCLE EXPERIENCE
ILLE DE BRONZE

les médicinales
G. NAIKEN
TISANES-PÈRE et FILS-de 1889 à

ENERGÉTIQUE
APHRODISIAQUE
DIABÈTE
TISANE POUR
MAIGRIR CELLULITE
FOIE GAZ

SANES
OSÉES POUR
IGRIR
LULITE
ODISIAQUE
RGETIQUE
DIE GAZ

MALADIES
SAMY
AMPON

Concorde
S. P. FRANCE

Holey
VIAGES INFRA
White Sand Tours

LES TISANES CONTRE
LA GOUTTE
LE FOIE
ENERGIE
CELLULITE
SINUSITE
Maigrir
TISANES CONTRE
ASTHME
TISANES CONTRE
CELLULITE
TISANES CONTRE
HYPERTENSION
GRIPPE
MIGRAINE
ASTHME
ACIDE URIQUE
ECZEMA
ECHAUFFEMENT COLIBACILE



Hépatotoxicité de la phytothérapie

- Aspects diagnostiques
- Principaux produits incriminés

Critères chronologiques

- Délai d'apparition de l'hépatite/début traitement
1 - 6 mois
- Régression de l'hépatite après arrêt du traitement
- Récidive lors d'une réadministration involontaire

Critères cliniques

Élimination des autres causes

- **Atteinte hépatique ou biliaire antérieure**
- **Alcoolisme**
- **Hépatites virales (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, CMV, virus Epstein-Barr, Herpes,)**
- **Obstruction biliaire (échographie, etc...)**
- **Hépatite/cholangite auto-immune**
- **Ischémie/congestion hépatique**
- **Maladie de Wilson**
- **Infection bactérienne (listeria, campylobacter, salmonella)**

Critères cliniques

Arguments positifs

Femme adulte

Adeptes médecines douces

Prise d'un produit de phytothérapie

Signes d'hypersensibilité

Certaines lésions histologiques (infiltrat éosinophile, lésions vasculaires type maladie veino-occlusive)

Anticorps anti-tissus spécifiques : anti-époxyde hydrolases

Dosage métabolites pyrrolizidine, pulégone, méthofurane

Difficultés à démontrer l'hépatotoxicité des plantes médicinales

- difficultés habituelles pour montrer le rôle d'un médicament dans un effet indésirable (absence de spécificité)
- automédication fréquente et réputation d'innocuité :
 - prise de plante inconnue du médecin traitant
- peu de contrôle sur la toxicité des plantes en vente
- préparations contenant de nombreuses plantes
- forte publicité et absence de contrôle des ventes par internet

Hépatotoxicité de la phytothérapie

- Aspects diagnostiques
- Principaux produits incriminés

Hépatotoxicité des plantes médicinales

- Alcaloïdes de la pyrrolizidine
- Chardon à glu et Impila
- Germandrée petit-chêne
- Plantes asiatiques
- Essence de pennyroyal
- Chélidoïne
- Kava kava
- Thé vert
- Autres plantes

Alcaloïdes de la pyrrolizidine

- Alcaloïdes très répandus dans le monde
- Plus de 350 variétés, en particulier :
 - *Heliotropium*
 - *Senecio*
 - *Crotalaria*
 - *Symphytum* (consoude)

Alcaloïdes de la pyrrolizidine

- Maladie veinoocclusive aiguë :

- douleurs abdominales, ascite, hépatomégalie

- transaminases très élevées

- évolution :  guérison

-  insuffisance hépatique, décès

- Maladie veinoocclusive chronique :

- simule une cirrhose

Alcaloïdes de la pyrrolizidine intoxication au cours de la grossesse

Femme enceinte

**Exposée à des plantes contenant
des alcaloïdes de la pyrrolizidine**



**Maladie veinoocclusive mortelle
chez le nouveau-né**



Hépatotoxicité des plantes asiatiques

mécanismes

- inconnu dans la plupart des cas
- toxicité causée par une des nombreuses plantes présentes dans la préparation médicinale
- toxicité due à une contamination par:
 - une plante non identifiée (alcaloïdes de la pyrrolizidine)
 - métaux lourds, agents chimiques
 - médicaments classiques
- erreur de conditionnement

Hépatotoxicité des plantes asiatiques

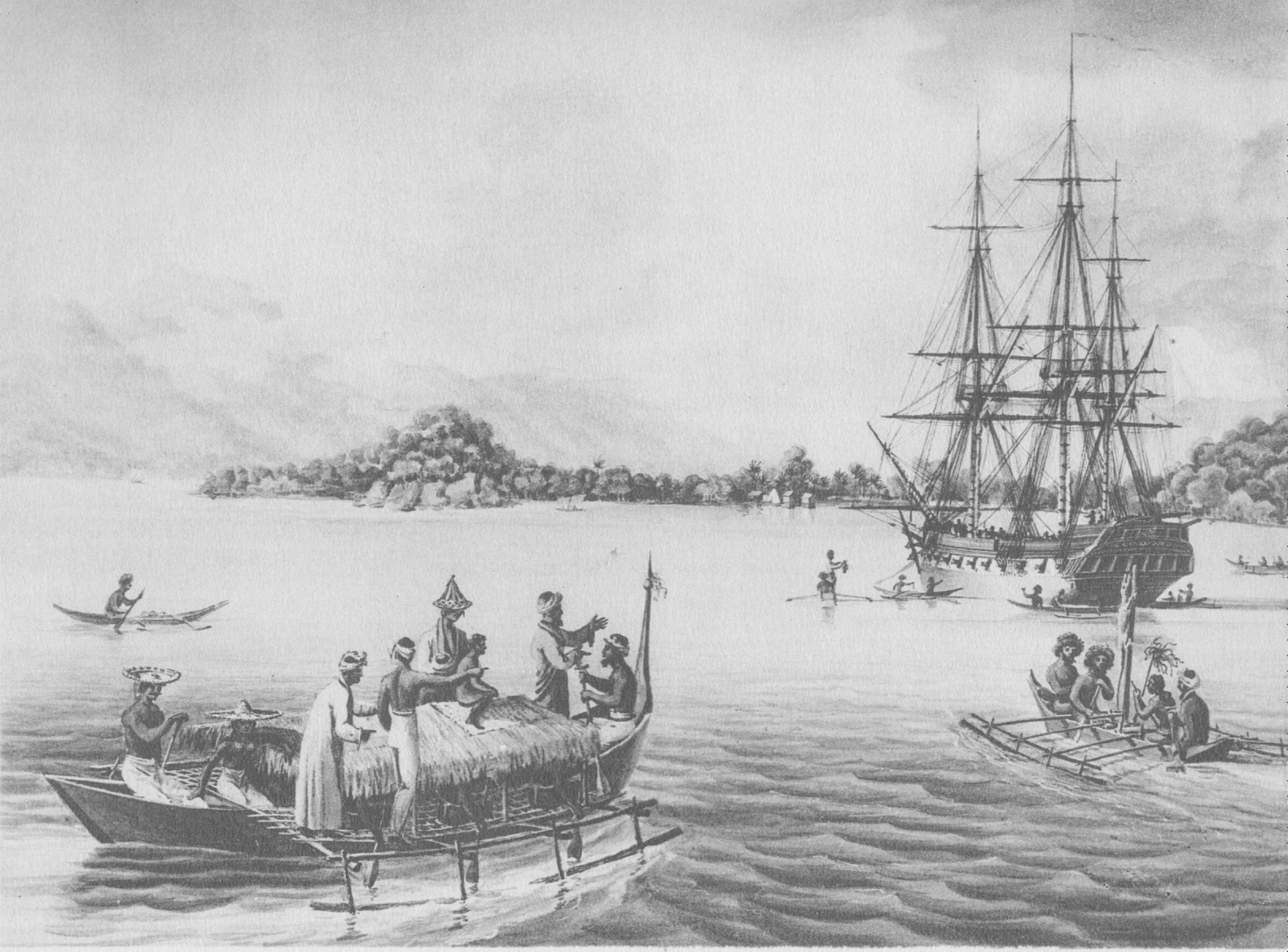
- Préparations pour maladies cutanées
- JIN BU HUAN (*Lycopodium serratum*)
- MA HUANG (*Ephedra*)
- SHOU-WU-PIAN (*Polygonum multiflora*)
- XIAO-CHAI-HU-TANG (SHO-SAIKO-TO ou TJ9)
- CHASO et ONSHIDO
- Autres préparations

JIN BU HUAN (*Lycopodium serratum*)

- Utilisée depuis plus de 1000 ans en Chine et 25 ans aux USA comme sédatif et analgésique
- Hépatite aiguë cytolytique, hépatite chronique, cirrhose
- Mécanisme:
surdosage dans l'agent actif: la tétrahydropalmitine (plus de 30% vs 1,5% Poids/ Poids), qui a des analogies structurales avec les alcaloïdes de la pyrrolizidine

Hépatotoxicité de l' essence de pennyroyal

- Contenue dans certaines menthes
- Utilisée dans les populations ibériques pour les douleurs abdominales surtout chez l'enfant
- **Toxicité:** - troubles mentaux et épilepsie
 - hépatites aiguës parfois fulminantes
- **Mécanisme:** composée à 80-90% de pulégone, un terpène oxydé par les P 450s en méthofurane
- **Traitement:** N-acétylcystéine



Hépatotoxicité du kava-kava

Piper methysticum

- Plante cérémoniale des îles du pacifique
- Utilisée en Europe comme relaxant / anxiolytique
- Surtout Allemagne, France aussi
- 70 cas d'hépatite recensés
- 10 cas hépatite fulminante
- délai 15 Jours - 1 an
- rôle déficit en CYP 2D6 ?

Hépatotoxicité du thé vert

Camellia sinensis

- Utilisé très largement depuis plus de 4000 ans
- « effet amaigrissant » ?, TTT asthénie
- Extrait hydro-alcoolique (Exolyse®)
- 13 cas d'hépatite recensés
- 10 cas hépatite mixte, 1 cas hépatite fulminante (TH)
- Délai 9 Jours – 5 mois
- Retrait du marché Avril 2003

Hépatotoxicité du thé vert

Mécanisme ?

- Principe actif: gallate d'épigallocatecol (GEPC)
- Contamination par un agent toxique ?
- Mode d'extraction ?
 - extrait hydro-alcoolique : toxique
 - extrait hydrique : non toxique
 - toxicité du GEPC accrue ?

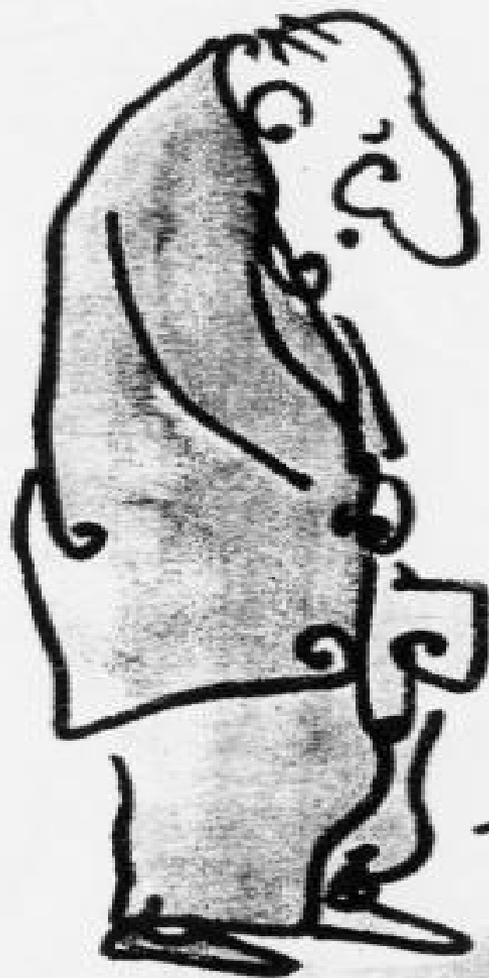
Autres exemples d'hépatotoxicité liée aux plantes médicinales

- Senné (*Cassia angustifolia*)
- Scutellaire (*Scutellaria*)
- *Teucrium polium*
- Prostata (*Serenoa*)
- *Cathis edulis*
- Borache (*Borago officinalis*)
- Feuille de chaparral (*Larrea tridentata*)
- Huile de margosa (*Azadirachta indica*)

Exemples d'interactions médicamenteuses liées aux plantes médicinales

| Plante | Médicament | Effet | |
|--------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| Millepertuis | Cyclosporine | Immunosuppression ↘ | |
| Réglisse | Prednisolone, | Rétention hydrosodée ↗ | |
| « | spironolactone | Rétention hydrosodée ↗ | |
| TJ9 | Prednisolone | Immunosuppression ↘ | |
| Gingko | Anti-aggrég, anticoag | Fonction plaquettes ↘ | |
| Ginseng | « | « | Baisse INR |
| Papaye | « | « | Augmente INR |

EN MÉDECINE,
CE SONT TOUJOURS
LES PLANTES QUI
ONT LE DERNIER
MOT!



TIGNOUS

Conclusions

- certaines plantes médicinales sont hépatotoxiques ou entraînent une interaction sur le métabolisme hépatique d'autres médicaments
- nécessité:
 - d'informer les consommateurs d'autant que l'automédication augmente (internet)
 - de mieux évaluer la toxicité et l'intérêt des préparations de phytothérapie
 - de renforcer les contrôles de qualité



EMC
HGE