

# Angers 17juin 2011

## Hépatotoxicité de la phytothérapie



**Dominique Larrey**

**Service d'Hépatogastroenterologie et Transplantation**

**Hôpital Saint Eloi – CHU Montpellier**

**INSERM 1040-IRB France**

***dom-larrey@chu-montpellier.fr***



# Les médecins ignorent souvent la consommation de plantes médicinales par leurs patients

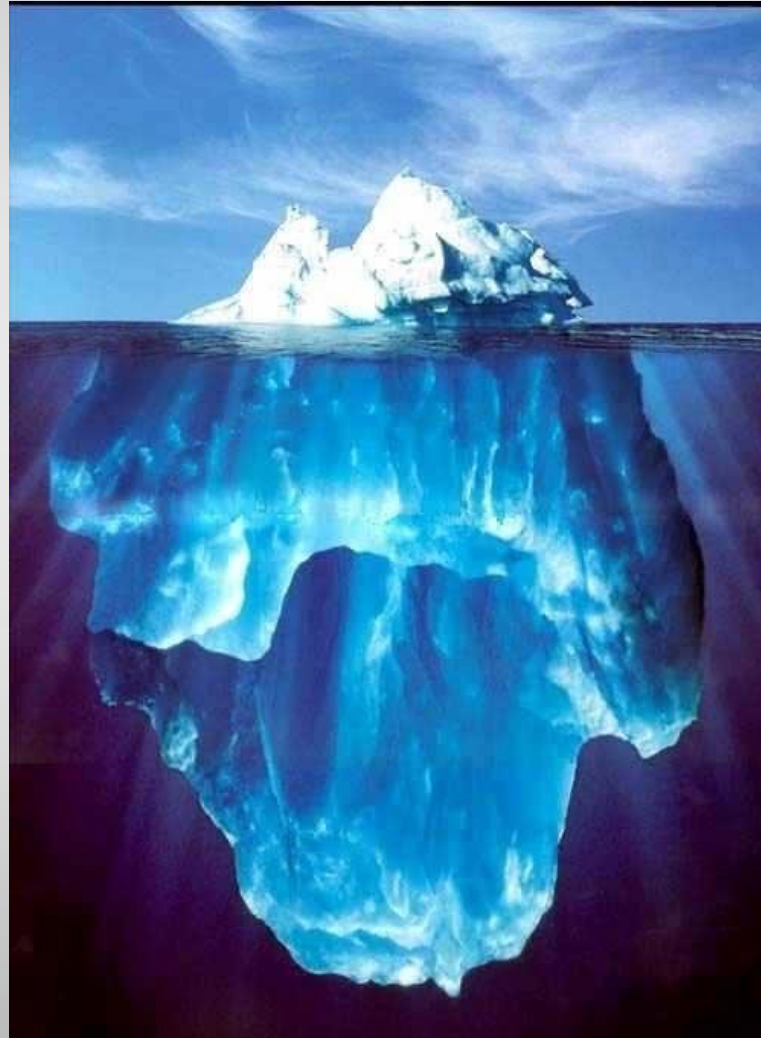


- 31% des patients atteints d'hépatite C utilisent des herbes médicinales sans informer pas leur médecin

- Etude Montpellier chez 533 pts

*Larrey et al 2010.*

# Identification de l'hépatotoxicité de la phytothérapie



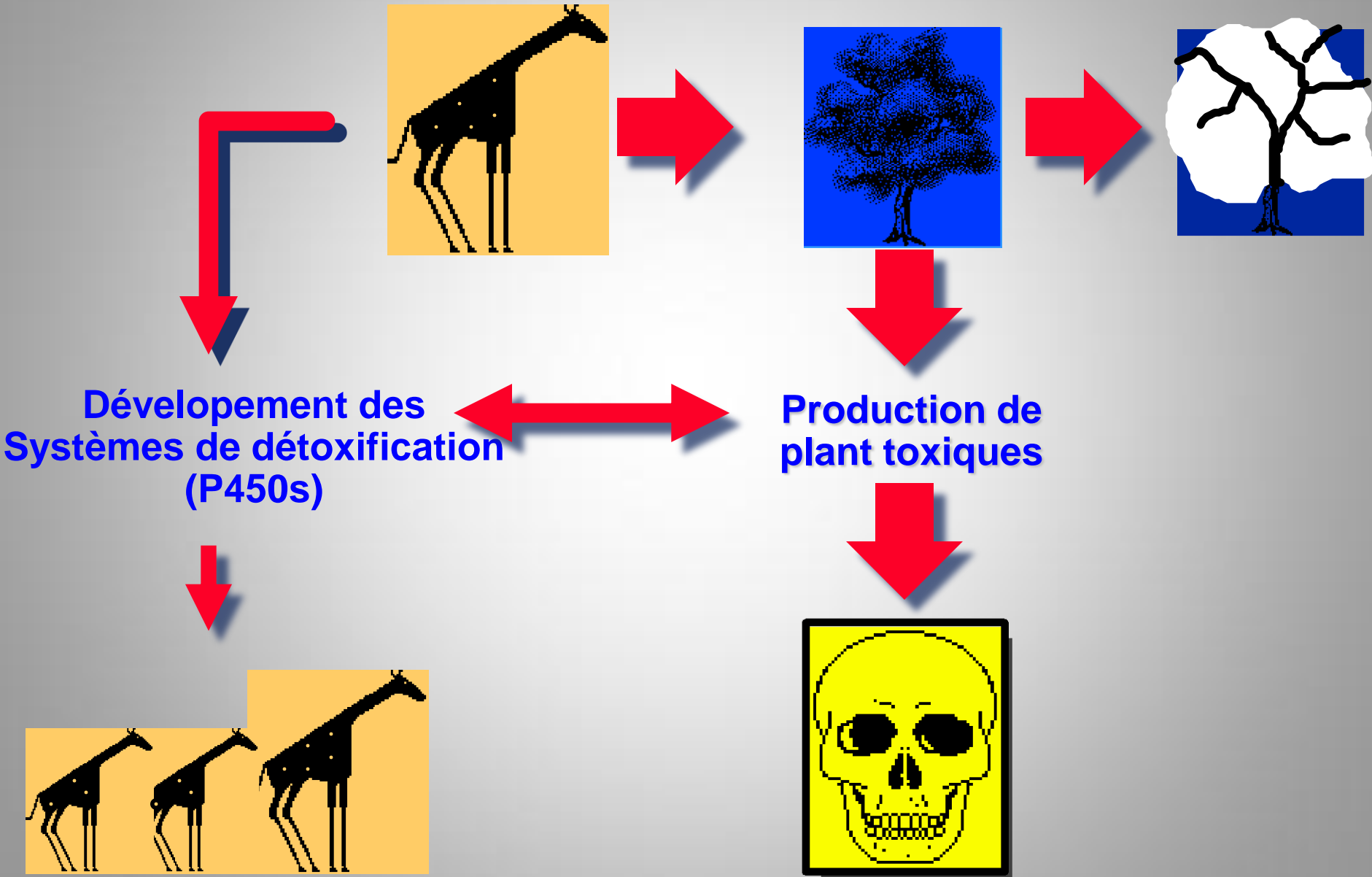


# Compétition plantes-animaux

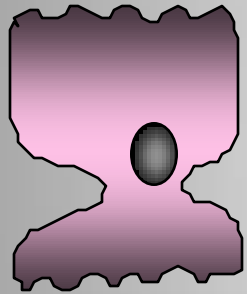
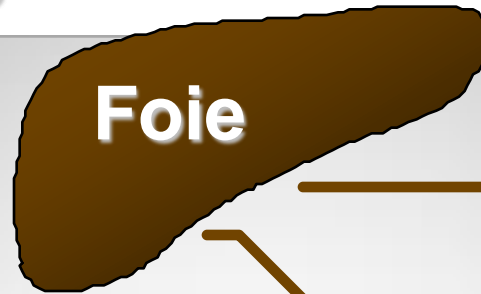


**TOUT COMMENÇA IL Y A PLUS  
DE 100 MILLIONS D'ANNÉES**

# Compétition plantes - animaux

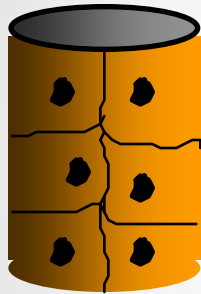


# Cellules impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments



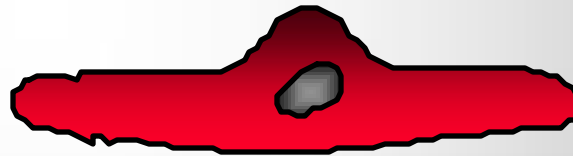
## Hépatocyte

- hépatite aiguë
- cholestase
- hépatite chronique
- cirrhose
- stéatose
- phospholipidose
- stéatohépatite
- hépatite granulomateuse



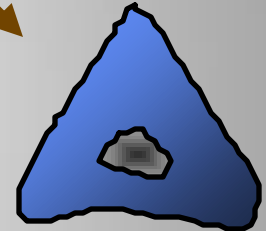
## Cholangiocyte

- cholangite aiguë et chronique
- cholangite sclérosante



## Cellule Endothéliale

- maladie veino-occlusive
- dilatation sinusoidale
- péliose
- syndrome Budd Chiari



## Cellule stellaire

- fibrose périsinusoidal

# **Risques particuliers contribuant à l'hépatotoxicité des plantes médicinales**

---

- mauvaise identification de la plante
- sélection d'une mauvaise partie de la plante
- stockage inadapté
- contamination de la plante par des agents chimiques, des métaux lourds, des microorganismes
- altération durant le conditionnement
- défaut d'étiquetage

# **Evaluation de l'imputabilité**

---

- Critères chronologiques**
- Critères cliniques**



# 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

Contrôle limité sur la toxicité des plantes en vente

Préparations contenant de nombreuses plantes, voir mélange plantes et médicaments « classiques », difficiles à analyser

Forte publicité et absence de contrôle des ventes par internet

# Hépatotoxicité des plantes médicinales

---

Hépatotoxicité avec un très fort niveau de preuves

Alcaloïdes de la pyrrolizidine

*Teucrium chamaedris* (Germandré)

*Actractylis gummifera*-L ( chardon à glu)

Préparation de phytothérapie asiatique

*Mentha pulegium* L, *Hedeoma pulegioides* L (Essence de Pennyroyal )

*Chelidonium majus* (Chélidoine)

Kava Kava

# Alcaloïdes de la pyrrolizidine

Alcaloïde très réponsus dans le monde entier

Présents dans plus de 8000 espèces de plantes

dont :

- *Heliotropium*
- *Senecio* (seneçon)
- *Crotalaria*
- *Symphytum*



# Intoxication avec les alcaloïdes de la pyrrolizidine

---

## Intoxication endémique (Afrique, Amérique)

Plantes médicinales contenant ces alcaloïdes toxiques ingérées sous forme d'infusion, décoction voire de lavement

## Intoxication épidémique (Asie)

contamination d'aliments, de farines par des plantes contenant ces alcaloïdes

## Cas sporadiques (Pays occidentaux)

Infusions, salades, capsules, compléments diététiques

# Manifestations cliniques

- Maladie veno-occlusive aiguë

- douleurs abdominales, ascites, hépatomégalie
- ↗ ↗ transaminases
- évolution → guérison  
→ hépatite grave, décès

- Maladie veno-occlusive chronique

- simule une cirrhose



# **Alcaloïdes de la pyrrolizidine Intoxication pendant la grossesse**

---

Femme enceinte

Exposition à des plantes contenant

Des alcaloïdes de la pyrrolizidine



Maladie veno-occlusive mortelle  
chez le nouveau-né

# Mécanisme d'hépatotoxicité des alcaloïdes de la pyrrolizidine

---

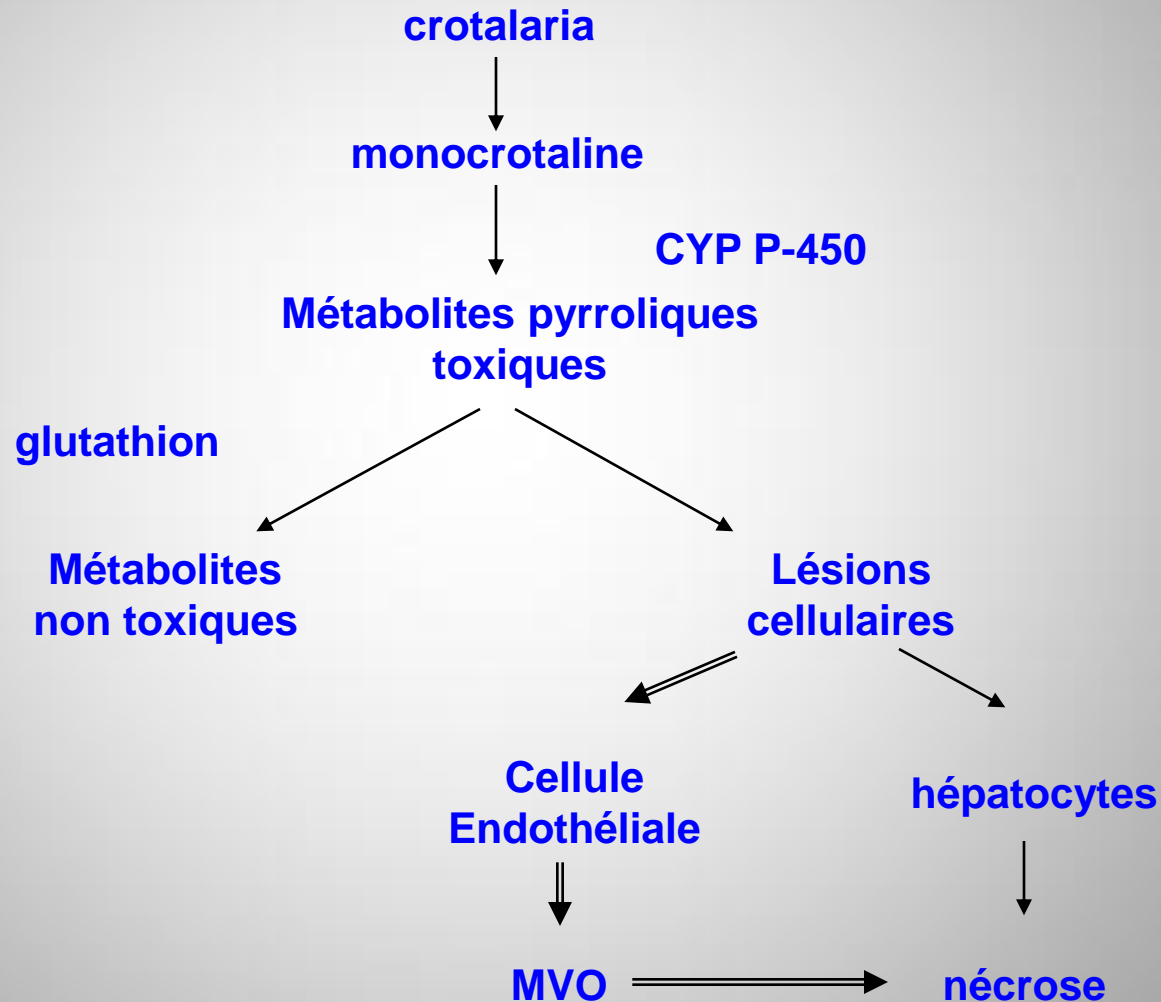
Toxicité reproductible et dose-dépendante  
chez les animaux de laboratoires

Corrélation dose-effets :

Exposition courte + fortes doses  MVO aiguë

Exposition prolongée+faibles doses  MVO chronique

# Mécanisme d'hépatotoxicité des alcaloïdes de la pyrrolizidine



# Détection sérique d'adduits spécifiques

## Exemple de « Tusanqi »

- Préparation traditionnelle chinoise antalgique
- Plus de 50 cas de maladie véno-occlusive
- Toxicité liée à **confusion entre:**

*Gynora segetum*  *Sedum aizoon*

- *Gynora segetum* contient des alcaloïdes de la pyrrolizidine toxiques



Adduits métabolites toxiques-protéines détectables dans le sang

 diagnostic de certitude

# Teucrium chamaedrys (Germandré)

---

Utilisé depuis plus de 2000 ans comme antipyrétique, anti-spasmodique, diurétique cholérétique, stimulant de l'appétit et cicatrisant  
En 1986 mise sur le marché comme aide à l'amaigrissement

- gélule (seul ou associé au thé vert)
- forme brute pour infusion

Germandré également présente dans  
liqueur médicinale  
Certains vermouths





# Hépatotoxicité de la Germandré

---

**Estimation de fréquence**

**1/4000 mois de traitement**

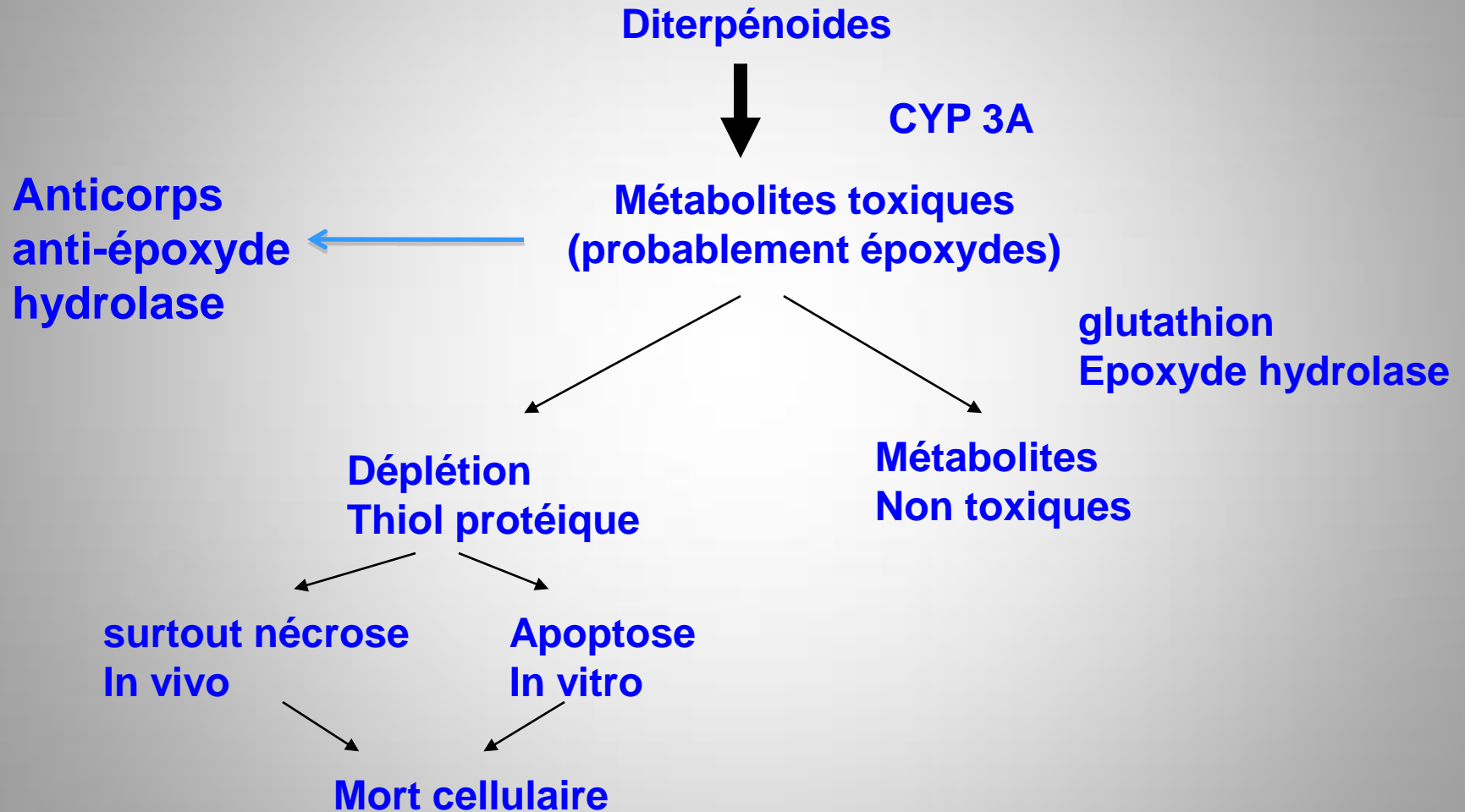
# Hépatotoxicité de la Germandré

---

- Hépatite aiguë cytolytique : plus de 30 cas
  - surtout chez femmes 35-55 ans
  - délai : 2 mois
  - 2 cas d'hépatite fulminante (un fatal)
- Hépatite chronique et cirrhose
- Cholangites aiguës et chroniques
- Rechute après ré-exposition accidentelle > 10 cas

# Hépatotoxicité de la Germandrée

## Mécanismes



# Hépatotoxicité d'*Actractylis gummifera*- L Chardon à glu

Ingestion d'extraits de racine comme antipyrétique, anti-émétique, purgatif, diurétique, abortif en Afrique du Nord

- Utilisé comme chewing-gum

par les enfants

-Confusion botanique  
avec l'artichaud sauvage



# Hépatotoxicité d'*Actractylis gummifera*-L

---

Intoxication 24 Heures après ingestion:

Hépatite aiguë cytolytique

Hépatite fulminante mortelle

Hypoglycémie

Insuffisance rénale aiguë



# Hépatotoxicité d'*Actractylis gummifera*-L Mécanisme

---

Hépatotoxicité reproductible chez les animaux

Atractylate de potassium et gummiférine inhibent:

- phosphorylation oxydative mitochondriale
- Cycle de Krebs
- Synthèse de glycogène

# Hépatotoxicité de *Callepsis laureola* ( Impila )

Plante utilisée par zoulous du  
Natal

Très larges indications

Nombreux cas d'hépatites  
fulminantes et de nécrose  
tubulaire rénale

Contient des composés  
chimiquement lié à l'atractylate de  
potassium



# Plantes médicinales asiatiques



# Hepatotoxicité des plantes médicinales asiatiques

---

## Préparations complexes

- MA HUANG ( *Ephedra* )
- SHOU-WU-PIAN ( *Polygonum multiflorum* )
- SYO-SAIKO-TO ( XIAO-CHAI-HU-TANG)
- DAI-SAIKO-TO , CHASO and ONSHIDO
- BOH-GOL-ZHEE or BU KU ZI
- BA JIAO LIAN ( *Dysosma pleianthum* )
- CHI R YUN ( *Breynia officinalis* )
- Ganoderma lucidum* ( Linghzi)

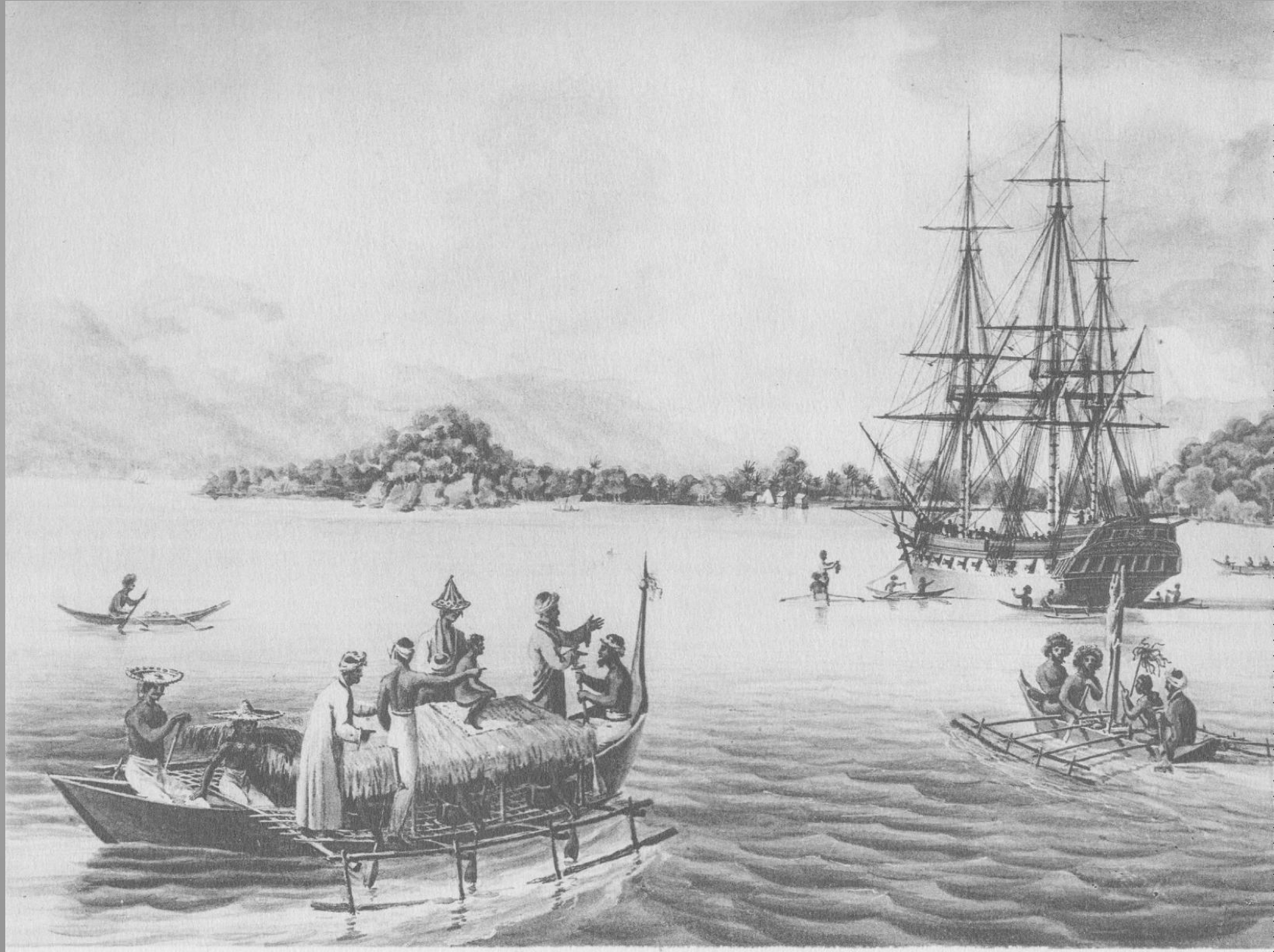
## Surdosage

- JIN BU HUAN ( *Lycopodium serratum* ) (dose X 15 dans conditionnement pour usage USA)

*Larrey 2008; Liu and Schiano 2009*



# Hépatotoxicité Kava-kava





# Hépatotoxicité du kava-kava

## *Piper methysticum*

---

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

# Hépatotoxicité des plantes

---

Niveau de preuves d'hépatotoxicité : assez bon

*Larrea tridentata* (Chaparral )

*Cassia angustifolia* (senné)

Extraits hydro-alcooliques de thé vert

Herbalife ®

# 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 d'Herbalife®

---

- Produit vendu par Internet
- Indications: amaigrissement, « bien-être intérieur »
- Plus de 40 cas d'hépatite aiguës répertoriées en Europe et Moyen-Orient
- Composition très complexe qui varie selon les pays
- Mécanisme inconnu

# Autres exemples d'hépatotoxicité associée aux plantes médicinales

---

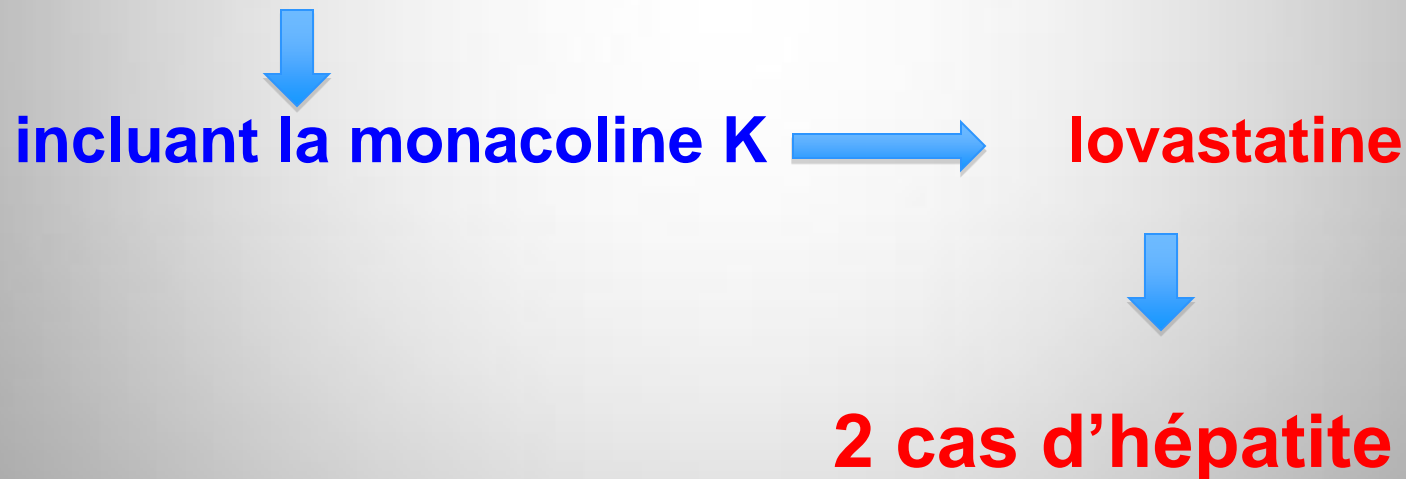
## Cas isolés

- . *Teucrium polium*
- . *Cathis edulis* (Kath)
- . *Borago officinalis* (Borache)
- . Jus de Noni (*Morinda citrofolia*)
- . *Amorphophalus Konjac* (Glucomannan)
- . (*Cimicifuga racemosa* or *Actaea racemosa*)
- . Levure rouge de riz

# Hépatotoxicité de la levure de riz rouge

Produit par un champignon microscopique poussant sur le riz

- Produit en Chine : XueZhiKang® et aux USA Cholestine®
- Utilisé comme hypocholestérolémiant
- Contient des monacolines



*(Grieco et al., J Hepatol 2009;50:1273) et cas personnel*



© KURT JONES 2003





# Fortodol®

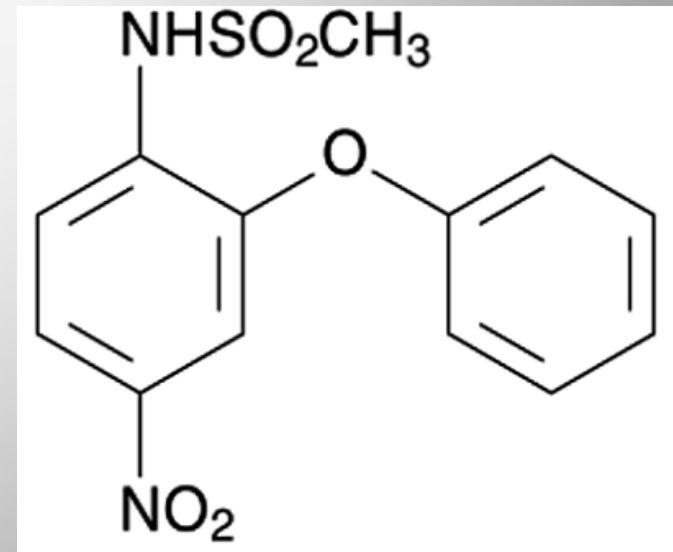
## Information patient

- Fortodol extrait de *Curcuma longa* (Turmeric)
- Antalgique doux (articulation, muscle, céphalées)
- Utilisés chez les sportifs



# ANALYSE DU FORTODOL<sup>®</sup>

- Approx. 40-64 mg nimesulide/capsule
- Contamination délibérée par du nimesulide (AINS)



# Conclusions

---

- Il existe de nombreux exemples d'hépatotoxicité des plantes médicinales
- Les plantes médicinales peuvent causer tous les types de maladies hépatiques non iatrogènes, l'hépatite aiguë étant l'atteint clinique la plus fréquente
- l'imputabilité est souvent difficile