

# 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***



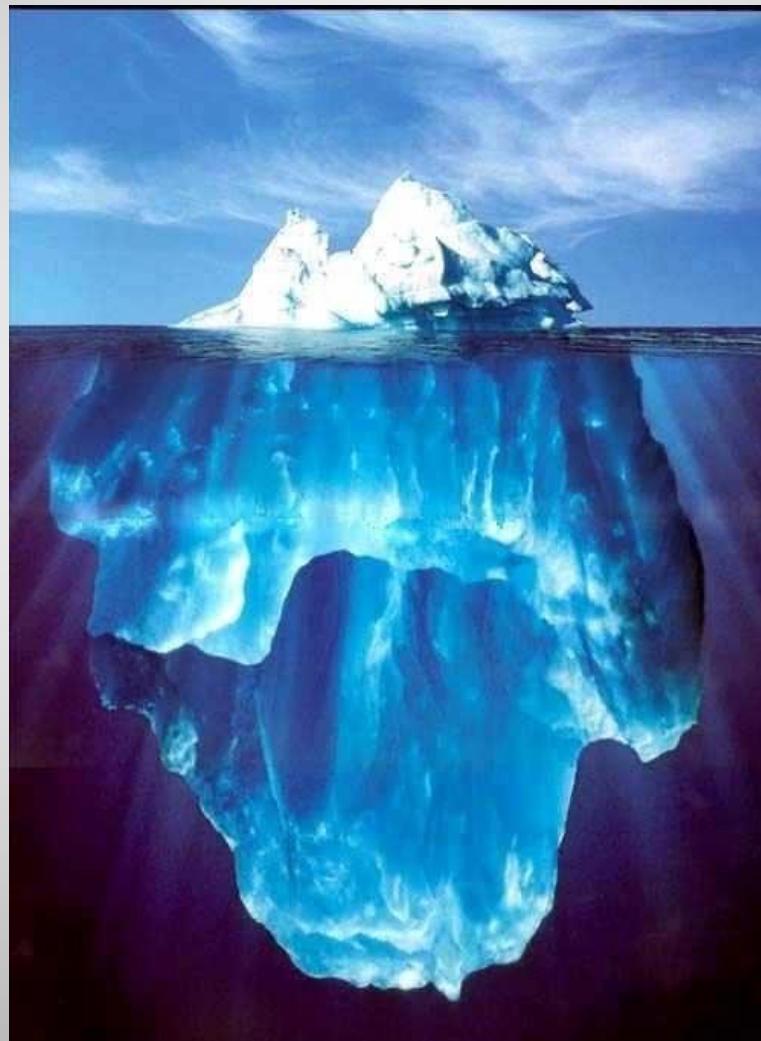
# Les médecins ignorent souvent la consommation de plantes médicinales par leurs patients



- ➊ 31% des patients atteints d'hépatite C utilisent des herbes médicinales sans informer pas leur médecin
- ➋ Etude Montpellier chez 533 pts

*Larrey et al 2010.*

# Identification de l'hépatotoxicité de la phytothérapie

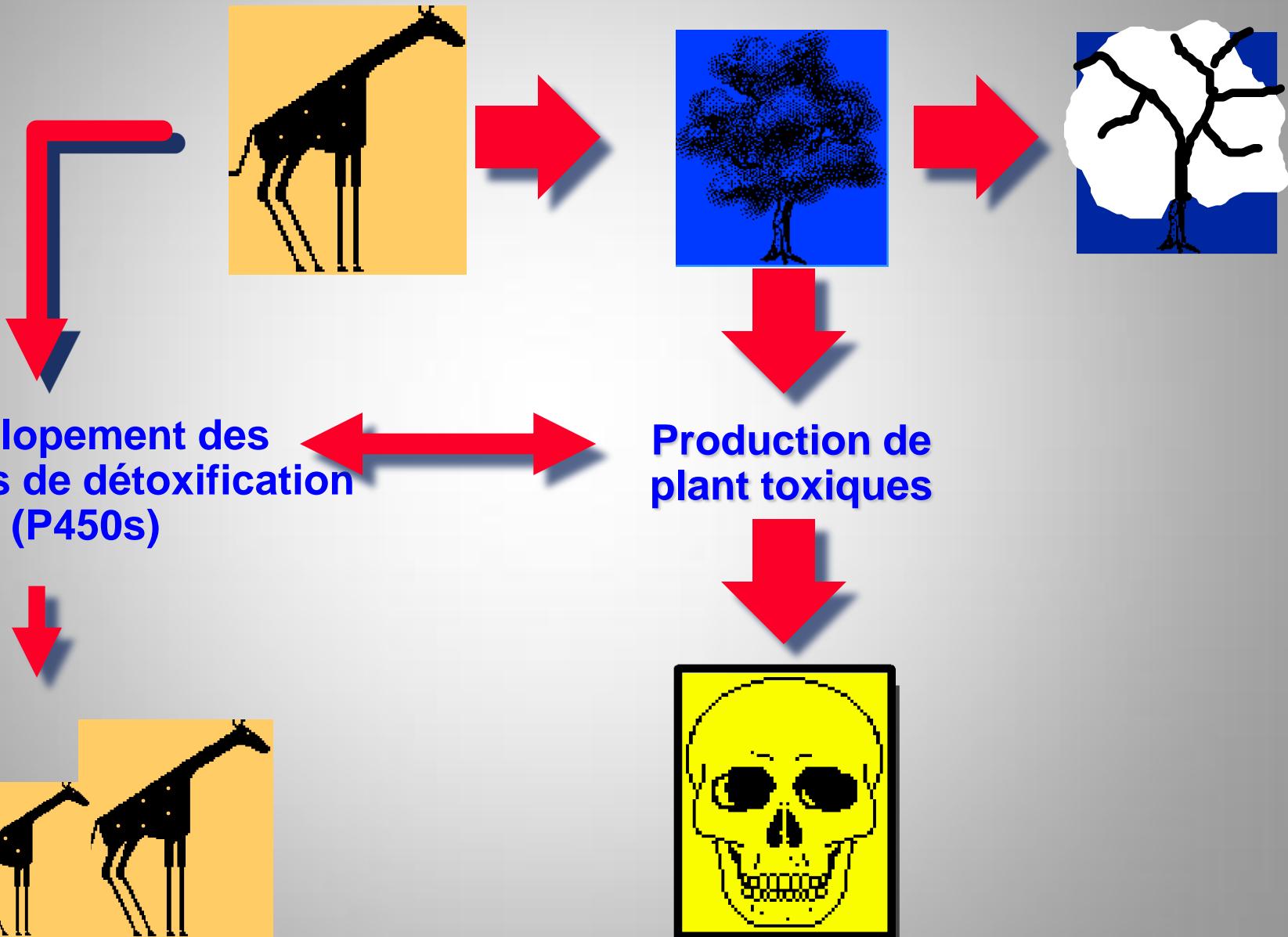


# Compétition plantes-animaux

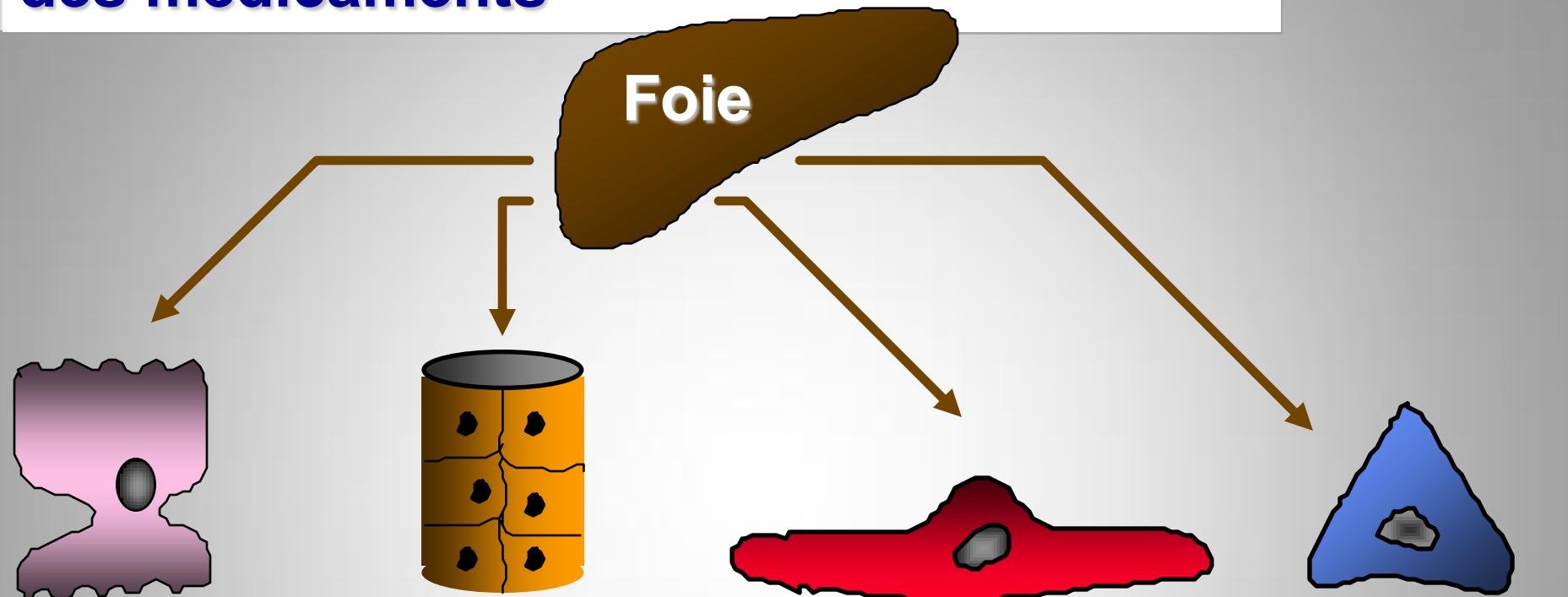


**TOUT COMMENÇA IL Y A PLUS  
DE 100 MILLIONS D'ANNÉES**

# 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
- pélrose
- 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 chamaedrys* (Germandré)

*Actractylis gummosa-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 répandus 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

---

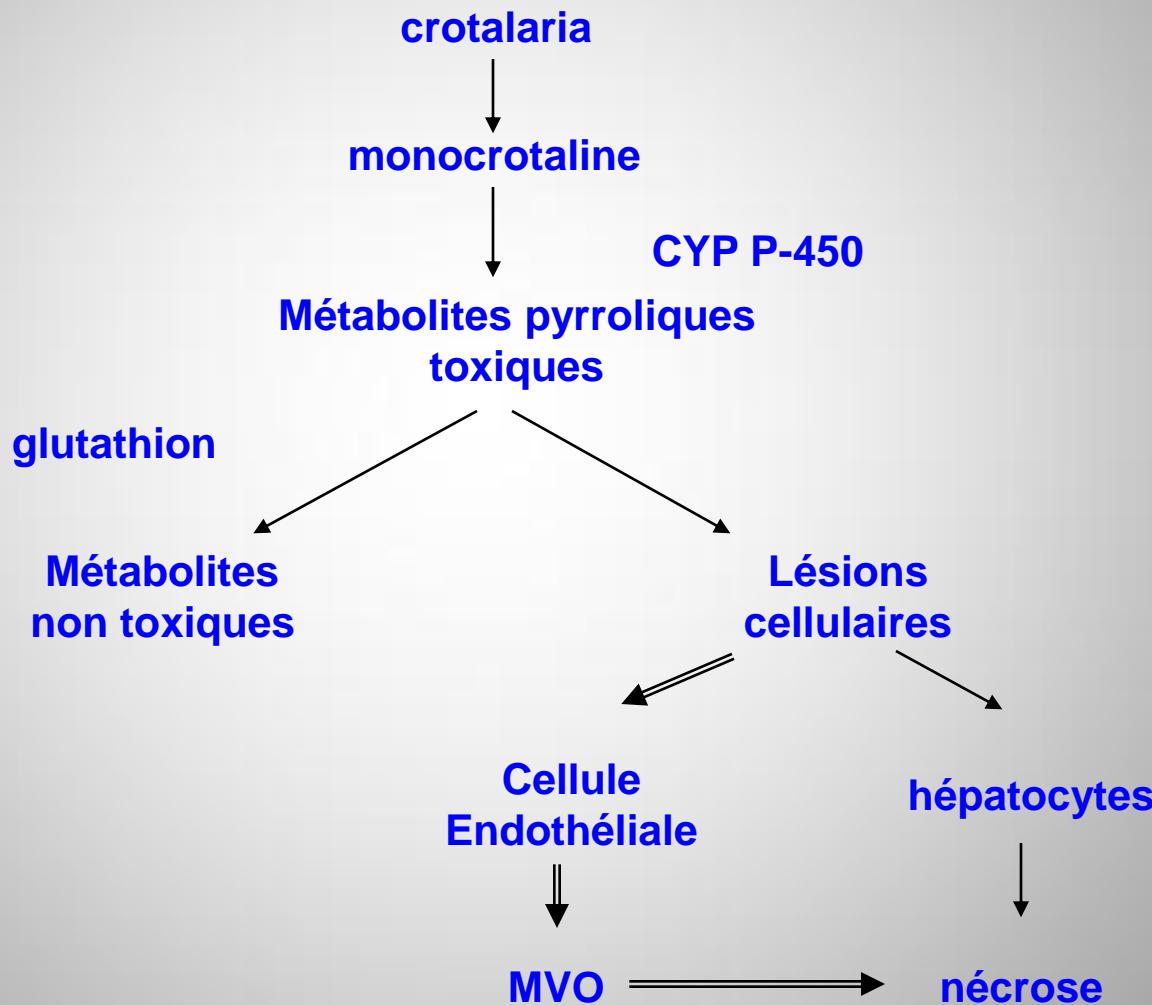
Toxicité reproductible et dose-dépendante  
chez les animaux de laboratoires

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*     $\longleftrightarrow$     *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

Elle est 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**

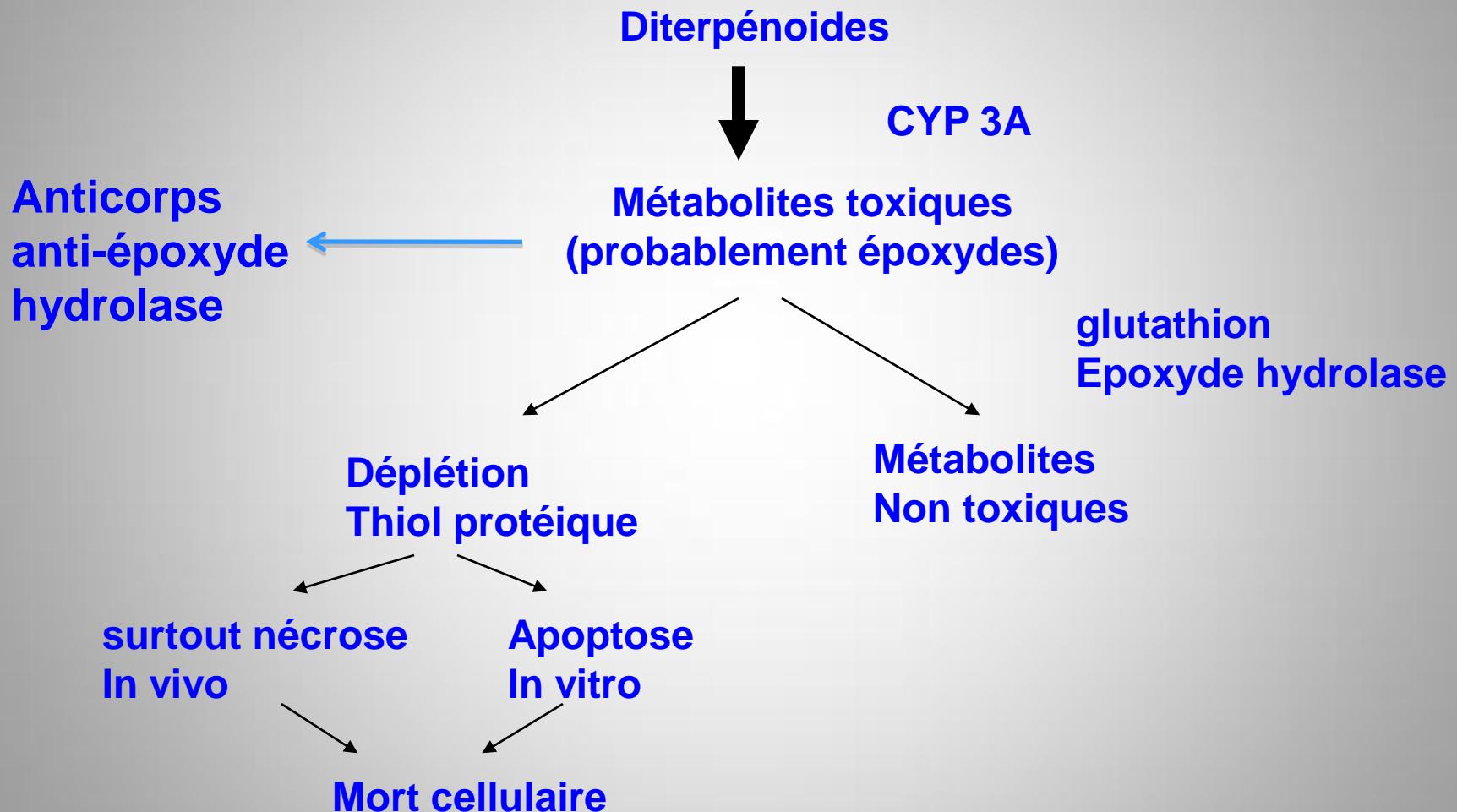
# Hépatotoxicité de la Germandré

---

- 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 aigues 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

Actractylate 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

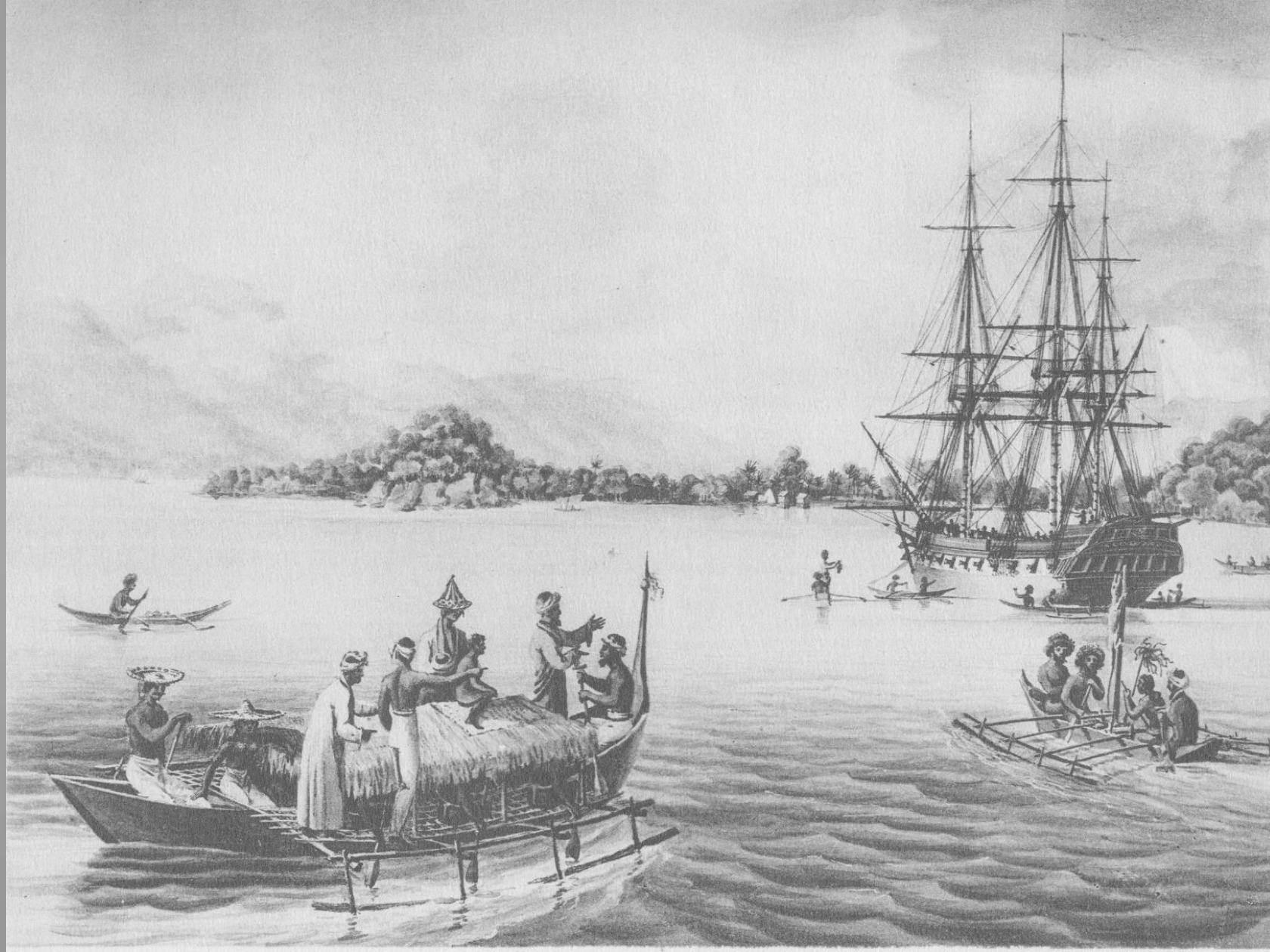
- MA HUANG ( *Ephedra* )
- SHOU-WU-PIAN ( *Polygonum multiflorum* )
- SYO-SAIKO-TO ( XIAO-CHAI-HU-TANG)
- DAI-SAIKO-TO , CHASO and ONSHIDO
- BOH-GOL-ZHEE or BU KU ZI
- BA JIAO LIAN ( *Dysosma pleianthum*)
- CHI R YUN ( *Breynia officinalis*)
- Ganoderma lucidum* ( Linghzi)

## Surdosage

- JIN BU HUAN (*Lycopodium serratum*) (*dose X 15 dans conditoinnement 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 aigues 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 citrifolia*)
- . *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 hypcholestérolémiant
- Contient des monacolines



**inclus la monacoline K** → **lovastatine**

**2 cas d'hépatite**





© KURT JONES 2003



# Fortodol®

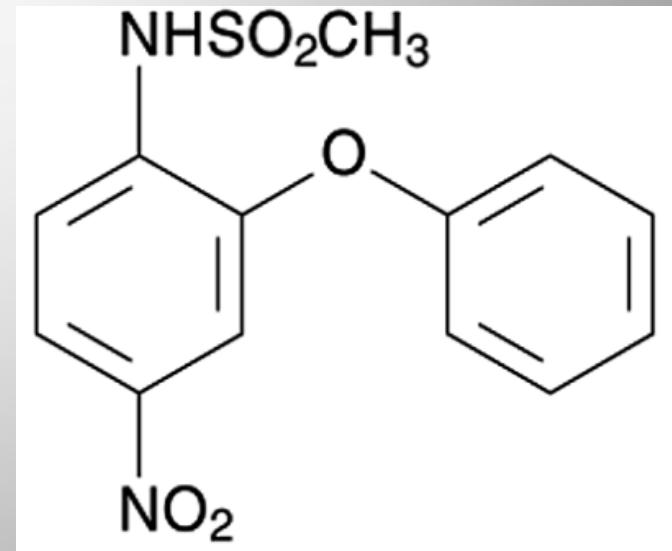
## Information patient

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



# ANALYSE DU FORTODOL®

- 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'atteinte clinique la plus fréquente
- l'imputabilité est souvent difficile