

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -

Université Mohammed-Seddik Ben yahia-Jijel-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Moléculaire et cellulaire



كلية العلوم الطبيعية والحياة  
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme: **Master Académique en Biologie**

**Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée**

### Thème

**Intoxication par le paracétamol : mécanismes de toxicité, quel rôle pour le système enzymatique du glutathion**

#### Membres de Jury:

Président : Dr ROUIBAH .H  
Examinatrice: Dr KEBSA .W  
Encadrant : Dr BOULASSEL .A

#### Préparé par :

M<sup>elle</sup> : Bennoune Samira  
M<sup>elle</sup>: Bouhaddad Wissame  
M<sup>elle</sup> : Taabouche Hadjer

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....



## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous tenons à remercier LE BON DIEU le tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la force et la patience afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous désirons adresser nos remerciements les plus chaleureux à notre encadrant*

*Dr BULLASSEL Amina,*

*nous avons eu la chance de travailler avec vous et de bénéficier de vos connaissances et votre*

*compétence, nous vous remercions pour les précieux conseils que vous nous avez prodigués*

*pour votre aide et votre orientation durant toute la période du travail.*

*Nous voudrions également vous témoigner notre gratitude pour votre confiance, votre*

*patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr KEBSAW, Dr ROUIBEH.H*

*pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude et pour avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury et d'examiner notre travail.*

*Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis et à toutes*

*les personnes qui nous ont encouragées de près ou de loin d'une manière ou d'une autre à la réalisation de ce mémoire.*

*Merci à tous et à toutes.*

# Dédicace

*Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de ma avoir donné la force, Volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.*

*Je décide ce travail à :*

*♥À ma chère mère " Merièmè" pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.*

*♥À mon père "Yousef" pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.*

*♥ À mon grand père: Rabeh.*

*♥À mes chers frères : Hamza, Zakaria ,Oussama et Soufian.*

*♥À mes chers soeurs :Asma et chayma.*

*♥À toute ma famille.*

*♥À mes amies :Sihem, Khawla, Youssra, Latifa,  
, Asma.*

*♥À mon cher binôme : Samira et Wissam.*

*♥ À tous ceux qui me sont chers.*

*Hadjer*

## *Dédicace*

*A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,*

*J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

- ✓ *A l'esprit de mes parents qui sont monté vers les innocents avant que leurs yeux aient été remplis des fruits de leur plantation, afin qu'ils aient pitié et pardon.*
- ✓ *À mes chers frères : Fateh, Sofiane , Saber et Yassine.*
- ✓ *À mes chers sœurs : Fayrouz et Nawal.*
- ✓ *À toute ma famille « Bouhaddad»*
- ✓ *À mes amies : Zineb ,Nafissa, Sonia, Nassima, Naziha. Hasna, faten, Nihad.*
- ✓ *À mon cher binôme : Samira et Hadjer*
- ✓ *A tous mes chers enseignants et mes amis depuis le primaire jusqu'à l'université*
- ✓ *A ceux qui ont été là pour moi et que j'ai oublié des les citer*

*Wissame*

# Sommaire

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Introduction ..... 01

## Chapitre I : Généralités et notions fondamentales sur le paracétamol

1. Historique .....	02
2. Dénomination .....	03
3. Propriétés physicochimiques .....	03
4. Propriétés pharmacologiques .....	04
4.1. Pharmacocinétique .....	04
4.1.1. Absorption .....	04
4.1.2. Distribution .....	04
4.1.3. Métabolisme .....	05
4.1.4. Elimination .....	06
4.2. Pharmacodynamie .....	07
4.2.1. L'implication des cyclooxygénases .....	07
4.2.2. La nouvelle voie métabolique (AM404).....	08
5. Galéniques et posologie du paracétamol .....	10
5.1. Forme galénique.....	10
5.2. Posologie.....	11
6. Indications .....	11
7. Contre indications et précautions d'emploi.....	12
8. Effets indésirables .....	12

## Chapitre II : stress oxydant et glutathion

1. Le stress oxydant .....	13
1.1. Définition .....	13
1.2. Les radicaux libres .....	13
1.3. L'origine des radicaux libres .....	13
1.3.1. Origine endogène .....	13
1.3.2. Origine exogène .....	14
1.4. Nature des radicaux libres .....	14

1.4.1. Espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO).....	14
1.4.2. Espèces libres non oxygénées .....	15
1.5. Les systèmes antioxydants .....	15
2. Glutathion.....	15
2.1. Définition .....	15
2.2. Synthèse du glutathion .....	16
2.2.1. La gamma-Glutamyl cystéine Synthétases .....	17
2.2.2. La Glutathion Synthétase .....	18
2.3. Dégradation du glutathion .....	19
2.4. Le rôle antioxydant du glutathion .....	19
2.5. Le rôle piègeur du glutathion : conjugaison entre la NAPQI et le glutathion.....	20

### **Chapitre III : Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol**

1. Seuil de toxicité.....	22
2. Le risque d'atteinte hépatique .....	22
3. Les manifestations cliniques de l'intoxication aigüe .....	22
4. Type de toxicité.....	24
4.1. L'hépatotoxicité .....	24
4.2. Néphrotoxicité .....	26
5. Facteurs liés à la toxicité du paracétamol .....	27
5.1. La consommation d'alcool.....	27
5.2. La dénutrition .....	28
5.3. Association Médicamenteuse .....	29
5.4. Polymorphisme génique .....	29
5.5. Prise chronique du paracétamol .....	30
5.6. Les autres facteurs.....	30
5.6.1. Age .....	30
5.6.2. Hépatite virales.....	31
5.6.3. Surcharge pondérale.....	31

### **Chapitre IV : Evaluation des risques hépatotoxiques et traitement de l'intoxication au paracétamol**

1.Évaluation du risque hépatotoxique .....	34
1.1. Le nomogramme de Perscott .....	34
1.2. Le nomogramme de Rumack-Matthew .....	35

1.3. Nouveaux outils .....	36
1.3.1. Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al .....	36
1.3.2. Adduit protéinique du paracétamol.....	39
1.3.3. Le nomogramme de Buckley .....	39
2. Traitement de l'intoxication au paracétamol :.....	40
2.1. Traitement immédiat par décontamination digestive.....	40
2.1.1. Lavage gastrique .....	40
2.1.2. Charbon activé .....	41
2.1.3. Autres méthodes.....	41
2.2. Traitement symptomatique .....	41
2.3. Les antidotes .....	42
2.3.1. La cystéamine .....	42
2.3.2. La méthionine .....	42
2.3.3. La N-acétylcystéine.....	43
2.4. Traitements de l'hépatite fulminante .....	48
2.5. La transplantation hépatique .....	49
2.5.1. Critères de transplantation .....	50
2.5.2. Les contre-indications .....	50
2.5.3. Les techniques de transplantation .....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>53</b>

## Liste des Abréviations

**AA** : L'acide arachidonique  
**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens  
**AM404** : Acide gras N-arachidonoylphénolamine  
**APAP** : N-acétyl-4aminophénol  
**ASAT** : Aspartate aminotransférase  
**CB1** : Récepteurs Cannabinoïdes type 1  
**CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée  
**COX** : Cyclo-oxygénases  
**COX1** : Cyclo-oxygénases constitutive  
**COX-3** : Cyclo-Oxygénase 3  
**CX2** : Cyclo-oxygénases inducible  
**CYP2E1** : Cytochromes P450 2E1  
**CYP3A4** : Cytochromes P450 3A4  
**CYP450** : cytochrome P450  
**DCI** : Dénomination Commune Internationale  
**DSI** : Dose supposée ingérée.  
**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène  
**GCS** : Gamma-Cystéine Synthétase  
**GCL** : Glutamate cysteine ligase  
**GCLC** : Glutamate cysteine ligase catalytic  
**GCLM** : Glutamate cysteine ligase modifié  
**GPx** : Glutathion Peroxydase  
**GR** : Glutathion Réductase  
**Grx** : Glutaredoxines  
**GS** : Glutathion synthétase  
**GSH** : Glutathion réduit  
**GSSG** : Glutathion oxydé  
**GST** : Glutathion-S-Transférase  
**FAAH** : Fatty acid amide hydrolase  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**HF** : Hépatite fulminante  
**INR** : International Normalized Ratio



**NADP** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NAC** : N-acétylcystéine

**NAD(P) H** : Nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate) réduit

**NADPH** : Forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP)

**NAPQI** : N-acétyl-parabenzoinone imine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PGE2** : Prostaglandine E2

**PGHS** : Prostaglandine H2 synthétase

**pKa** : Constante de dissociation d'une molécule

**SNC** : système nerveux central

**TP** : Temps de Prothrombine

**TRPV1** : Transient receptor potential vanilloid type 1

**UDP** : L'uridine di-phosphate glucuronyl transférase

**UGTs** : UDP-glucuronosyltransférases

**UV** : Ultra-violet

**γGT** : gamma-Glutamyl-Transpeptidase

## Liste des figures

<b>Figure 01</b>	Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol	06
<b>Figure 02</b>	Implication des cyclooxygenases dans le mécanisme d'action du paracétamol	08
<b>Figure 03</b>	AM404-un métabolite du paracétamol	09
<b>Figure 04</b>	Implication de la voie endocannabinoïde dans le mécanisme d'action du paracétamol	09
<b>Figure 05</b>	La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydant	13
<b>Figure 06</b>	Structure du tripeptide; le glutathion	16
<b>Figure 07</b>	Formules développées du glutathion réduit (A) et du glutathion oxydé (B)	16
<b>Figure 08</b>	La synthèse du glutathion	17
<b>Figure 09</b>	Glutathion et oxydo-réduction	21
<b>Figure 10</b>	Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol	24
<b>Figure 11</b>	Lésions mitochondriales et stress oxydant induits par le NAPQI	25
<b>Figure 12</b>	Schéma de l'implication des cellules de Küpffer dans la toxicité du paracétamol	26
<b>Figure 13</b>	Diagramme de Prescott	34
<b>Figure 14</b>	Premier nomogramme de Rumack-Matthew	35
<b>Figure 15</b>	Dernier nomogramme de Rumack-Matthew	36
<b>Figure 16</b>	Représentation du calcul de la variable $\Psi$	37
<b>Figure 17</b>	Le nomogramme de quantification du risque d'hépatotoxicité	38
<b>Figure 18</b>	Nomogramme de Beckley	40

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b>	Propriétés physicochimiques du paracétamol	03
<b>Tableau 02</b>	Exemples des spécialités contenant du paracétamol seul	10
<b>Tableau 03</b>	Posologies du paracétamol	11
<b>Tableau 04</b>	Les quatre stades cliniques de l'intoxication aiguë au paracétamol	24
<b>Tableau 05</b>	Indications du traitement par N-acétyl-cystéine (NAC)	45
<b>Tableau 06</b>	Protocoles standards d'administration de N-acétylcystéine (NAC)	47
<b>Tableau 07</b>	Critères devant recommander le recours à une transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante au paracétamol	50

# **Introduction**

## Introduction

---

L'automédication est aujourd'hui un phénomène très émergent et largement répandu, elle consiste dans le fait qu'un individu recoure à un médicament, de sa propre initiative ou de celle d'un proche, dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il a lui-même identifié, sans avoir recours à un professionnel de santé. En Algérie, est une pratique très développée et l'ingestion des médicaments par ce phénomène anarchique représente un grand danger des différentes intoxications médicamenteuses qui ne bénéficient toujours pas d'une grande sensibilisation en directions des citoyens.

Le paracétamol est une substance active aux propriétés analgésiques et antipyrétiques non salicylés qui rentre dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques, il est classé par l'OMS comme antalgique de palier 1 « analgésique non opioïde », utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques. Il est largement utilisé en Algérie, l'association paracétamol- AINS est très souvent prescrite par les médecins dans le traitement des douleurs inflammatoires différentes [1].

C'est le médicament le plus utilisé dans le monde sans ordonnance, et probablement l'un des composés à usage médical les plus dangereux, causant des centaines de décès dans les pays industrialisés dû à l'insuffisance hépatique aiguë. Il est considéré comme sûr aux doses thérapeutiques, toutefois, si une personne absorbe une dose trop conséquente ou de manière répétée, elle court alors un risque d'intoxication qui peut être dangereuse voire mortelle [1].

Notre mémoire est une synthèse bibliographique englobant quatre chapitres:

- Le premier chapitre a englobé des généralités et notions fondamentales sur le paracétamol.
- Le deuxième chapitre illustre la physiopathologie de l'intoxication au paracétamol.
- Le troisième chapitre comprend le stress oxydant et glutathion.
- Le quatrième chapitre qui inclure l'évaluation de risque hépatotoxique et le traitement de l'intoxication au paracétamol.

**Chapitre I**  
**Généralités et notions**  
**fondamentales sur le**  
**Paracétamol**

# Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

---

## 1. Historique

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Son utilisation a connu un succès croissant au fil des années. La découverte de cette molécule populaire est pourtant née d'un heureux hasard [1].

En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétiques a été créé dans le but de substituer l'écorce de *Cinchona* très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère [2].

En 1886, un professeur de l'université de Strasbourg, Adolf Kussmarl et ses deux étudiants, Arnold Cahn et Paul Hepp, décident d'analyser les effets du naphthalène sur les parasitoses intestinales. Leur réserve épuisée en naphthalène, ils décident de se ravitailler auprès d'une pharmacie de la ville. A leur grande surprise, il s'est avéré que cette substance ne présentait aucune activité antiparasitaire mais il a révélé une puissante activité antipyrétique. Une investigation fut alors menée, et ils découvrirent que le pharmacien avait délivré par erreur de l'acétanilide au lieu du naphthalène demandé [3] [4].

Et en 1893, Von Mering compare les effets et les toxicités de ces deux molécules. Il en ressort que le paracétamol présente une toxicité supérieure à la phénacétine. La toxicité rénale de la phénacétine sera démontrée quelques années plus tard [5].

En 1948, les deux chercheurs américains Bernard Brodie et Julius Axelrod établissent que le paracétamol est un produit de dégradation de la phénacétine et que lui seul représente la molécule active contre la fièvre et la douleur, contrairement aux autres produits de dégradation qui induisent des effets toxiques [2].

En 1955, le paracétamol a été introduit dans le marché par le laboratoire McNeil comme un analgésique et un antipyrétique prescrits pour enfants sous son nom commercial Tylenol Children's Elixir [6].

Dès 1964, Ederd écrit pour la première fois les risques hépatiques liés à l'administration de paracétamol chez le chat et en 1966 des cas d'hépatotoxicité sévère sont rapportés chez l'Homme suite à l'ingestion de paracétamol [7]. Cependant, le nombre de cas d'intoxication au niveau mondial ne cesse de croître, devenant aujourd'hui un enjeu de santé publique [8].

# Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

## 2. Dénomination

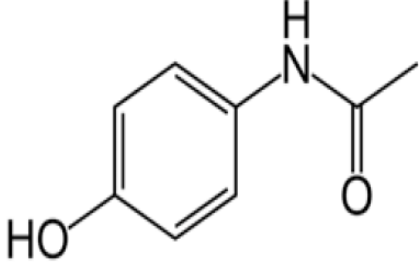
De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont:

- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est : Paracétamol [2] [9].
- La dénomination anglo-saxonne selon l'US Pharmacopeial Convention est : Acetaminophen [2] [9].
- Le nom chimique est : N-acétyl-para-aminophénol [6].

## 3. Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques du paracétamol sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 01** : Propriétés physicochimiques du paracétamol [10] [11].

DCI	<b>Paracétamol</b>
Nom chimique	<i>N</i> -(4-Hydroxyphényl) acétamide
Formule chimique brute	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Formule chimique développée	
Masse molaire	151,2 g/mole
PKa	9,5 à 25°C
Point de fusion	168 °C à 172 °C
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, inodore, de saveur amère.
Solubilité	Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'éther et le chloroforme.
Absorption dans l'U.V	une maximum absorption en solution acide à la longueur d'onde de 245 nm et en solution alcaline 257nm



# Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

---

## 4. Propriété pharmacologiques

### 4.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la relation quantitative qui existe entre une dose administrée d'un produit et l'évolution des concentrations plasmatiques et tissulaires dans le temps [12].

#### 4.1.1. Absorption

##### 4.1.1.1. Par voie orale

Le paracétamol est rapidement absorbé par passage passif au niveau de l'intestin grêle grâce à son administration sous forme ionisée [13].

Le pic plasmatique du paracétamol est obtenu au bout de 15 minutes à 2 heures après ingestion selon les formes pharmaceutiques [14] :

- En 15 minutes pour les comprimés effervescents et les sirops
- En 1 à 2 heures pour les comprimés et poudres.

L'effet du premier passage hépatique est peu marqué et sa biodisponibilité est proche de 80% [15].

##### 4.1.1.2. Par Voie rectale

Le paracétamol est réabsorbé progressivement. La biodisponibilité est de 10 à 20 % inférieure à la voie orale. La courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé à libération prolongée [16].

Les concentrations maximales sont enregistrées au bout de 2 heures après ingestion. L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un individu à un autre, d'une prise à l'autre chez un même individu [16].

##### 4.1.1.3. Par voie intraveineuse

Le paracétamol peut être administré par perfusion intraveineuse de 15 minutes soit sous forme d'une pro-drogue : le propacétamol, soit sous forme de paracétamol, la Cmax est atteinte après les 15 min ; au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des Cmax et demi-vies d'élimination plasmatiques identiques [17].

### 4.1.2. Distribution du paracétamol

Le Paracétamol se distribue rapidement dans la plupart des tissus, excepté les graisses [18]. Entre 10 à 30 % d'une dose normale se lie aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, contrairement à 20 à 50 % lors d'un surdosage. Les concentrations du

## Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

---

paracétamol mesurées dans le sang, la salive et le plasma sont relativement comparables. Le volume de distribution de ce médicament se situe entre 0,7 et 1 L/kg chez l'enfant et entre 1 et 2 L/kg chez l'adulte. Le Paracétamol est reconnu pour traverser la barrière placentaire et hémato encéphalique [19].

Il se distribue dans l'eau totale de l'organisme. Les concentrations plasmatiques efficaces sont de l'ordre de 5 à 20 mg/l. Sa demi-vie d'élimination est de deux à quatre heures [20].

Il traverse la barrière foeto-placentaire grâce à sa faible masse moléculaire, mais seulement 1.85% de la quantité ingérée (1g) passe dans le lait maternel [16] [21]. Il est aussi retrouvé dans la salive à une fraction de 1,21 par rapport aux taux plasmatiques [22].

Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible et son volume de distribution varie de 0,9 à 1 l/kg.

### 4.1.3. Métabolisme du paracétamol

Lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique, il est hautement métabolisé au niveau du foie (plus de 90 %) [23] [24]. Le paracétamol est éliminé par 3 grandes voies [25]:

- Conjugaison avec un sulfate = sulfoconjugaison.
- Conjugaison avec un glucuronide = glucuronoconjugaison.
- Métabolisation de 5 à 10% par le cytochrome P450 2E1.

Le paracétamol est largement métabolisé et moins de 5% d'une dose thérapeutique est excrétée sous forme inchangée dans l'urine [26] [27].

**4.1.3.1. Sulfoconjugaison** : elle représente 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol et semble être saturée à des doses relativement faibles (0.5 à 3g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants [28] [29].

**4.1.3.2. La glucuroconjugaison** : elle représente 50 à 55 % du métabolisme du paracétamol. Cette voie n'est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans [28] [29].

Le reste du paracétamol absorbé par l'organisme est métabolisé par le cytochrome P450. Cette voie est obtenue par oxydation du paracétamol par une mono-oxygénase hépatique à cytochrome P450 (CYP2E1 et CYP3A4), conduisant à la formation de N-acétyl-p-benzoquinone-imine ou NAPQI voir (**figure1**) [30]. Ce dernier étant un composé toxique pour les hépatocytes. Il est électrophile et se fixe par liaison chimique covalente irréversible «

## Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

SH » aux macromolécules hépatocytaires. La région centro-lobulaire du foie est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450 [31].

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes [24]. Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique [32].

En conditions normales d'utilisation, le métabolite (NAPQI) est neutralisé par conjugaison avec le glutathion et rapidement inactivé en cystéine non toxique et en métabolite de l'acide mercapturique [33].

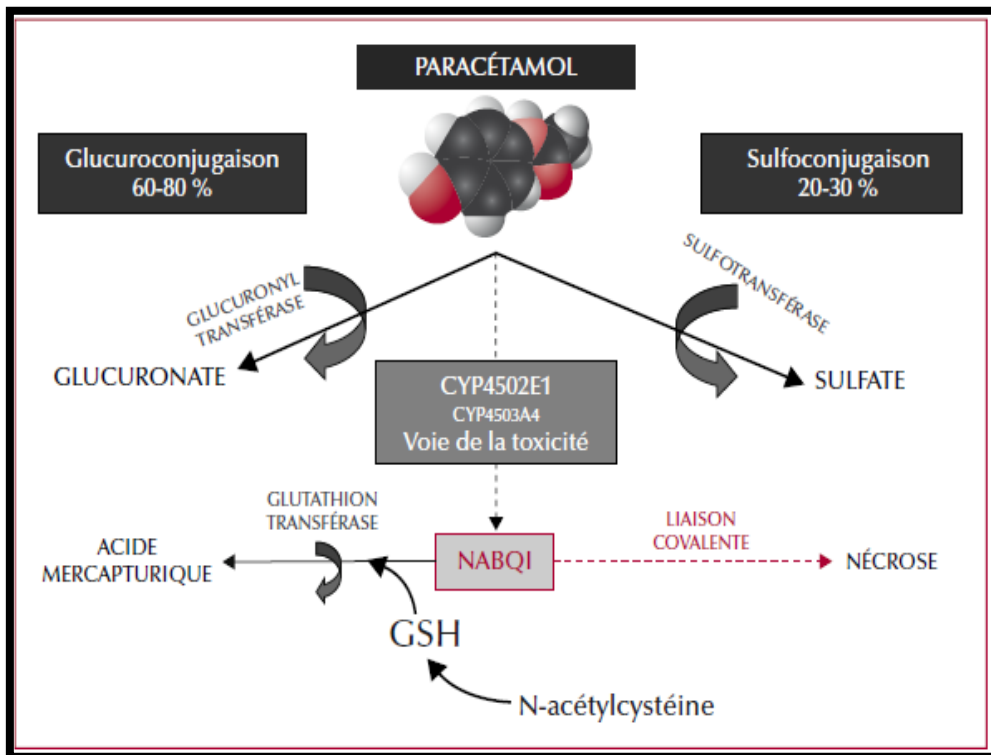


Figure 01 : Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol [34].

### 4.1.3. Élimination du paracétamol

L'élimination du paracétamol se fait par voie rénale en 24 heures [35]:

- 5% sous forme inchangée.
- 90% sous forme de dérivés sulfo ou glucoconjugués.
- 5% sous forme de dérivés N-hydroxylés avec la cystéine ou l'acide mercapturique.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée [10].

### 4.2. Pharmacodynamie

Il a deux actions principales :

**Action antalgique** : le paracétamol agirait en bloquant les chémorécepteurs des terminaisons nerveuses. L'effet antalgique apparaît 30 min après l'absorption, atteint un maximum en 2 heures 30 min et disparaît en 4 heures [36]. L'action antalgique du paracétamol concerne les douleurs d'intensité moyenne, accompagnées ou non d'un syndrome inflammatoire [36] [37].

**Action antipyrétique** : le paracétamol inhibe l'action des pyrogènes endogènes au niveau des centres hypothalamiques thermorégulateurs et augmente la thermolyse périphérique par le biais d'une inhibition des prostaglandines [36].

#### 4.2.3. L'implication des cyclooxygénases (COX)

Dans un premier temps, le paracétamol est censé exercer ses effets par l'inhibition de la synthèse de prostaglandine dans certains tissus. Des études ont démontré que le paracétamol agit par l'intermédiaire de l'inhibition de la partie de la peroxydase de la cyclooxygénase (COX-2), en particulier la prostaglandine-H-synthétases 1 et 2 dans les cellules endothéliales et les neurones [24] (**figure3**). Qui plus est, le paracétamol est inactivé en présence de peroxydes, ce qui le distingue d'un AINS [1].

Les COX ou encore PGHS (Prostaglandine H<sub>2</sub> synthétase) sont les enzymes essentielles pour la synthèse des prostaglandines (PG), médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique (AA) qui jouent un rôle central dans l'inflammation, la fièvre et la douleur [38]. Les COX existent sous deux isoformes appelés COX-1 (PGHS-1), constitutive et COX-2 (PGHS-2), inductible [39].

Plusieurs études ont démontré que le paracétamol était capable d'inhiber la génération de la COX 2 dans le système nerveux central (SNC) [40] [41] [42].

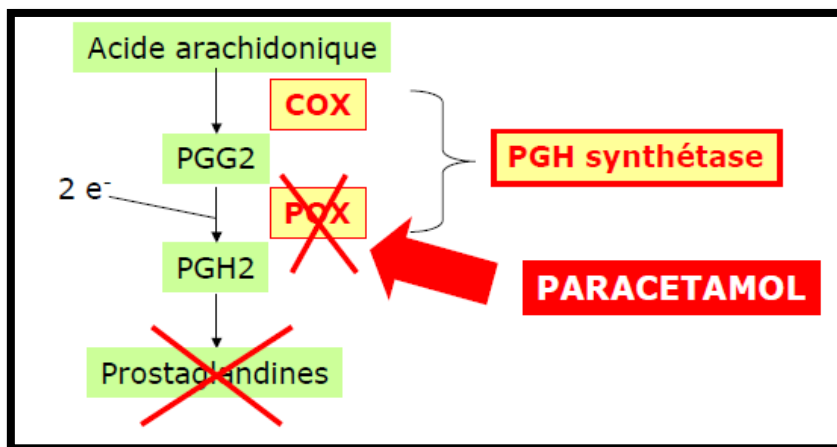
L'inhibition des COX par le paracétamol s'effectue via un de ses nouveaux métabolites le N-arachidonoylphénolamine (AM404) [43], ce métabolite inhibe la production de la PGE<sub>2</sub> (prostaglandine E<sub>2</sub>) par les microglies activées [44]. Des études réalisées *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* s'avèrent contradictoires, mais ont pu mettre en évidence que l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 par le paracétamol dépend du type cellulaire et/ou des conditions expérimentales [45].

Les résultats d'une étude publiée en Mars 2013, confirment que le paracétamol, lors d'une inflammation systémique, exerce son action antipyrétique en inhibant la COX-2. Les études *in vitro* ont démontré que le paracétamol n'agissait pas sur la transcription de la COX-

## Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

2, à savoir l'expression de l'acide ribonucléique message (ARNm), mais que celui-ci exerce son effet en inhibant son activité enzymatique, ce qui à ce jour reste encore inexpliquée [46]. L'hypothèse proposée serait que l'APAP n'inhiberait pas les enzymes COX dans un milieu riche en radicaux peroxydes, ce qui est le cas des zones d'inflammations [47].

Une théorie, qui n'a pas encore été confirmée chez l'humain, stipulant que l'APAP lierait possiblement un autre type de COX (COX-3), pourrait expliquer pourquoi l'APAP réduit la fièvre et la douleur tout en n'ayant aucune activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire [48] [49]. Cependant, comme plusieurs études ont tenté, en vain, de prouver cette théorie chez l'homme, cette dernière semble de moins en moins probable [50].



**Figure 02** : Implication des cyclooxygénases dans le mécanisme d'action du paracétamol[37].

### 4.2.4. La nouvelle voie métabolique : AM404

A été découvert récemment le para-aminophénol, produit issu du métabolisme du paracétamol dans l'organisme qui, par conjugaison, forme une molécule se rapprochant par sa structure des principes actifs du cannabis. Les études réalisées sur l'animal ont montré qu'en bloquant les récepteurs cannabinoïdes CB1 cela supprimait l'action antalgique et antipyrétique du paracétamol. Cependant, ce type de substance ne pouvant être utilisée en recherche clinique sur l'homme. Son mécanisme d'action ne peut à ce jour être confirmé [51]. Sur le plan métabolique, au niveau du cerveau, le paracétamol est desacétylé en p aminophénol, puis conjugué avec l'acide arachidonique au niveau cérébral et spinal pour synthétiser le métabolite actif l'AM404 (l'acide gras N-arachidonoylphénolamine amide), sous l'action de l'enzyme FAAH (fatty acid amide hydrolase) [52] [43].

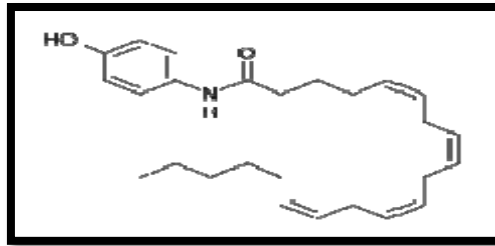


Figure 03: AM404-un métabolite du paracétamol [10].

### 4.2.2.1. L'implication des systèmes cannabinoïde et vanilloïde

L'AM404 est un composé qui a pour action principale, l'inhibition de l'absorption des cannabinoïdes endogènes (Anandamide, Vanilloïde) par les neurones [53]. Il agit indirectement sur le récepteur aux cannabinoïdes CB1, engendrant un effet analgésique [54], ceci a été confirmé par d'autres études concluant que le blocage de ce récepteur par son antagoniste AM251, inhibe l'effet antalgique du paracétamol [55] [56].

En 2005 l'hypothèse d'une implication des récepteurs CB1 et TRPV1 dans l'analgésie induite par le paracétamol est vérifiée. [55], puis en 2010, [57]. Confirmant ainsi l'action antalgique centrale du paracétamol par la formation d'AM404 et par l'activation du récepteur TRPV1 dans des zones cérébrales qui restent encore à localiser. Bien que le paracétamol lui-même n'ait pas d'effet sur les COX qui génèrent des prostaglandines inflammatoires, son produit l'AM404 inhibe ces enzymes [52].

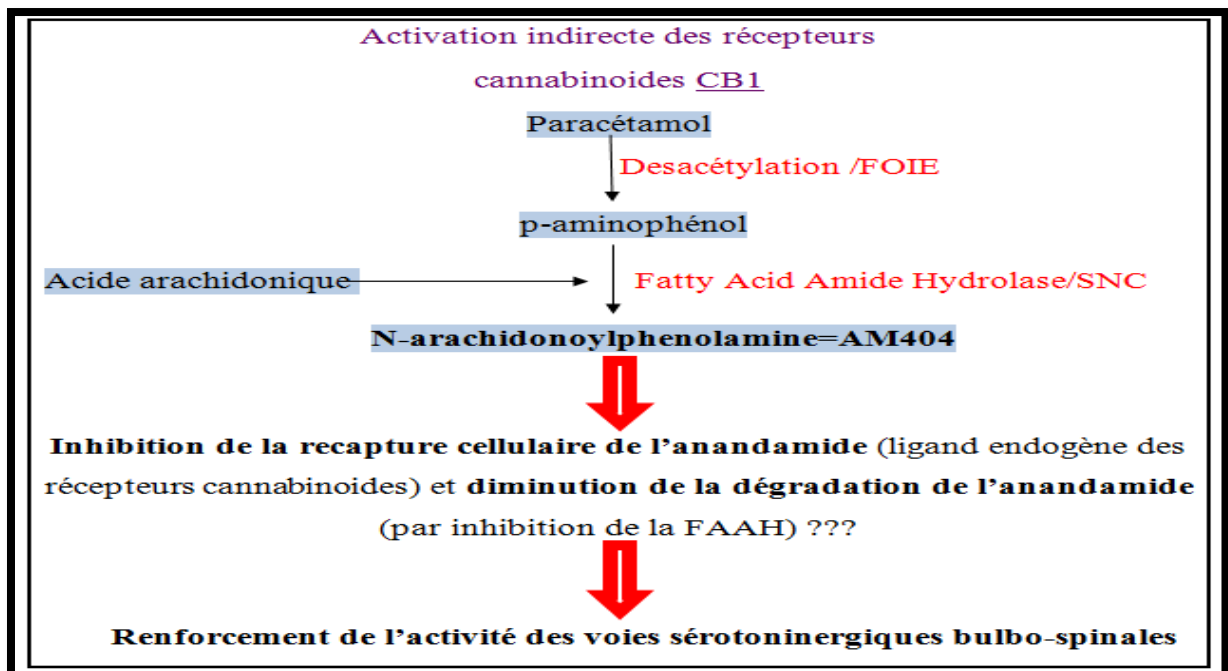


Figure 04 : Implication de la voie endocannabinoïde dans le mécanisme d'action du paracétamol [58].

## Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

### 4.2.2.2.L'implication du système sérotoninergique

En 1991, Tjolsen et *al.* ont démontré que le paracétamol aurait une action sérotoninergique centrale en agissant au niveau des neurones sérotoninergiques descendant de la moelle épinière. Il entraînerait une augmentation du contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur [41] [59]. Par ailleurs, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de bêta endorphines [60] [61].

Ainsi des études ont démontré un antagonisme de l'effet analgésique du paracétamol lors de l'administration d'un antagoniste 5-HT<sub>3</sub> comme les sétrons, par exemple, soulevant l'hypothèse de l'intervention des récepteurs sérotoninergiques dans le mécanisme d'action du paracétamol [62] [63].

Des arguments en faveur d'une implication du système sérotoninergique sont les suivants :

- réduction de l'effet antinociceptif du paracétamol après lésion des voies sérotoninergiques bulbo-spinales [59] ou après inhibition de la synthèse de la sérotonine [64].
- augmentation des taux centraux de sérotonine après administration de paracétamol [64] [65] [66].
- et surtout, confirmation chez le volontaire sain, de l'implication des voies bulbo-spinales [67] et d'une inhibition de l'effet du paracétamol par des antagonistes des récepteurs à la sérotonine [68] [69].

## 5. Galéniques et posologie du paracétamol

### 5.2. forme galénique

Il existe plus de 600 produits contenant du paracétamol commercialisés sur le marché sous différents conditionnements [31].

**Tableau 02 :** Exemples des spécialités contenant du paracétamol seul [31].

Comprimé	Efferalgan®, Tylenol® Doliprane®
Gélules	Dafalgan®
Sirop	Oralgan®
Suspension buvable	Efferalgan®
Suppositoires	Dafalgan®, Doliprane®, Dolko®
Lyophilisats	Paralyoc®
Effervescents	Claradol®, Doliprane®, Panadol®, Efferalgan®

## Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol

### 5.3. Posologie

Selon la pharmacopée de différents pays, on trouve des chiffres contradictoires pour ses posologies, plus particulièrement pour les posologies infantiles.

**Tableau 03 : Posologies du paracétamol [37].**

<b>Chez l'adulte</b>	<p>3 g/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, avec un intervalle de 4 heures entre les prises.</p> <p>Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g/jour.</p> <p>Toutefois, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g/jour.</p>
<b>Chez l'enfant</b>	<p>60 mg/kg/24 h, à répartir en 4 à 6 prises, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.</p> <p>En pratique, les posologies sont plus élevées et varient de 10 à 15 mg/kg toutes les 4 heures par voie orale, notamment dans les douleurs postopératoires.</p> <p>La dose totale ne devant pas être dépassée est de 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 37 kg et de 3 g/jour chez le grand enfant de plus de 37 kg.</p>

### 6. Indications

Il s'utilise essentiellement dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës et chroniques d'intensité légère à modérée [70].

Il est généralement recommandé pour soulager des maux et des douleurs mineures dues à un rhume, à des infections virales et bactériennes, à une sinusite ; des maux de tête, des douleurs dentaires, des douleurs lombaires et musculaires, des tendinites, des otalgies, des douleurs dues à l'arthrose, des traumatismes et également les douleurs des symptômes prémenstruels. Il est cependant moins efficace sur les douleurs viscérales et inflammatoires [71]. Le paracétamol appartient aux antalgiques de niveau 1 d'après la classification de l'OMS [7].



## **Chapitre I Généralité et notions fondamentales sur le paracétamol**

---

Selon les données cliniques, si le paracétamol est administré à heures régulières, cela permettrait d'éviter les oscillations de fièvre et de contrôler davantage la douleur en évitant sa réapparition [72].

Son autre indication est le traitement symptomatique de la fièvre. C'est l'antipyrétique envisagé en première intention chez l'enfant [31] [73].

### **7. Contre-indications - Précautions d'emploi**

L'hypersensibilité au paracétamol constitue une contre indication absolue à son utilisation, de même que l'insuffisance hépatocellulaire sévère en raison des risques dus à l'allongement de sa demi-vie d'élimination [37] [74].

Ne pas dépasser les doses maximales, espacer les prises de 4 heures chez les sujets à fonction rénale normale et jusqu'à 8 heures en cas d'insuffisance rénale sévère (clairances de la créatinine inférieure à 10 ml/min) [4]. La prudence est également de mise chez les sujets ayant une consommation chronique d'alcool excessive en raison d'une élévation possible du risque d'atteinte hépatique sévère dans cette situation ; mais cette notion est controversée [75].

Au cours de la grossesse et de l'allaitement l'utilisation du paracétamol est possible et préconisée aux doses usuelles [76].

### **8. Effets indésirables**

Le paracétamol est une molécule très ancienne, nous avons alors un bon recul sur ces effets indésirables et ils sont peu nombreux. Il a été observé quelques rares cas d'hypersensibilité de type choc anaphylactique, oedème de Quincke, urticaire ainsi que des rashes cutanés [77]. Dyspepsie, douleurs abdominales, éruptions cutanées [78].

D'autres effets indésirables ont été rapportés mais leur lien avec la prise de paracétamol reste à confirmer : manifestations immuno-allergiques de type asthme ou thrombopénie, rhinite, dermatite pigmentaire progressive, néphropathie interstitielle chronique, nécrose papillaire rénale, pancréatite aiguë, hépatite chronique active, hépatite cholestatique ou granulomateuse, rhabdomyolyse [70].

# **Chapitre II**

## **Stress oxydant et glutathion**

### 1. Le stress oxydant

#### 1.1. Définition

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydatif comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des ROS, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue de ROS, soit à une diminution de la capacité de défenses antioxydantes [79].

Ce déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants [80].

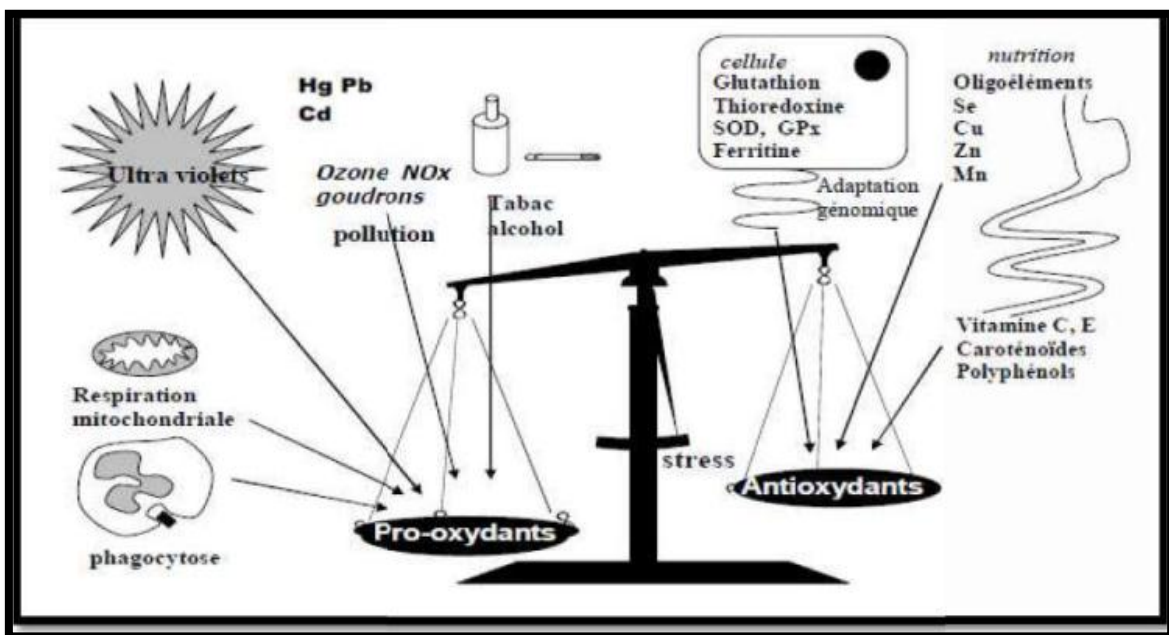


Figure 05: La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydant [81].

#### 1.2. Les radicaux libres

C'est une molécule ou un fragment moléculaire qui contient un électron (ou plus) non apparié sur sa couche électronique externe [82]. Ce qui augmente considérablement sa réactivité par nécessité de se combiner avec un autre électron pour atteindre la stabilité selon un phénomène d'oxydation [83].

#### 1.3. l'origine de radicaux libers

##### 1.3.1. L'Origine endogène

Les radicaux libres peuvent être d'origine endogène, sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose [84] [85].

## Chapitre II Stress oxydant et glutathion

---

Toutefois, au contact entre l'oxygène et certaines protéines du système de la respiration, une production d'anions superoxydes se produit lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Des sources importantes de radicaux libres sont les mécanismes de cycles redox qui produits dans l'organisme l'oxydation de molécules comme les quinones [86].

Les sources métaboliques produisant les RLO sont nombreuses : cytochromes P-450, activité de la NADPH oxydase, myéloperoxydase, NO synthase, xanthine oxydase [87].

### 1.3.2. Origine exogène

L'organisme humain est soumis à l'agression de différents agents extérieurs capables de donner naissance à des espèces oxygénées réactives. Les ROS peuvent être d'origine environnementale, comme les rayonnements UV, ou  $\gamma$ , les polluants atmosphériques, l'intoxication aux métaux lourdes, ou encore l'oxydation des composés de la fumée de cigarettes ou de l'alcool [88] [89].

## 1.4. Nature des radicaux libres

### 1.4.1. Espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des dérivés de l'oxygène, hautement réactifs et instables, participant au vieillissement des protéines, à la peroxydation lipidique, et à l'altération de l'ADN [90].

Ces espèces possèdent deux électrons célibataires non appariés sur sa couche orbitale externe. Cette molécule est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme [86].

#### 1.4.1.1. L'anion super oxyde $O_2^-$

C'est une ERO primaire, formée par l'acquisition d'un électron par l'oxygène moléculaire. Radical ayant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydant, il est généré à partir de différentes sources dans les conditions physiologiques et physiopathologiques [91] où la mitochondrie est considérée comme source principale [92]. Chaque molécule d'oxygène sera réduite par un seul électron, aboutissant ainsi à la formation d'anion super oxyde  $O_2^-$  [93].

#### 1.4.1.2. Le radical hydroxyle $HO^\bullet$

Le radical hydroxyle est produit durant l'inflammation en grande quantité lors des interactions entre l'anion super oxyde et l'acide hypochloreux, entre l'acide hypochloreux et les ions ferreux ( $Fe^{2+}$ ) ou entre le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote [94]. Le radical hydroxyle est formé à partir du peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction de Fenton ou à partir de l'anion super oxyde dans la réaction d'Haber-Weiss [94]. Il oxyde

pratiquement toutes les macromolécules dans son entourage telles que les protéines, les acides nucléiques, les acides gras polyinsaturés et les glucides [95].

### 1.4.1.3. Oxygène singulet ( $^1O_2$ )

Forme excitée de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilée à un radical libre en raison de sa forte réactivité [96]. Lorsque de l'énergie est apportée à l'oxygène, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme activée. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules [97].

### 1.4.2. Espèces libres non oxygénées

Les espèces libres non oxygénées sont les produits des réactions de certaines molécules avec les espèces réactives dérivées de l'oxygène. Par exemple : Les acides gras peroxydés, résultats de l'action des espèces oxygénées sur les membranes biologiques. Les fractions protéiques, les acides aminés et les acides nucléiques peuvent aussi réagir avec les ERO générant des molécules réactives et nocives [97].

## 1.5. Les systèmes antioxydants

La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on se trouve dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire. Les défenses antioxydantes de notre organisme peuvent se diviser en systèmes enzymatiques et systèmes non enzymatiques [98].

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants les plus efficaces chez les mammifères ainsi que chez les plantes sont la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase [99] [100].

Les Systèmes non enzymatiques ce groupe de systèmes anti-oxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, la mélanine, la Mélatonine, l'acide lipoïque. De tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit [88]. Il est le thiol le plus abondant dans les organismes et les systèmes vivants. Il est antioxydant par son caractère nucléophile et radicalaire [101].

## 2. Glutathion

### 2.4. Définition

Le glutathion constitue la molécule à thiol libre la plus répandue dans les cellules [102]. Le glutathion (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Avec son groupement sulfhydryle, il est le thiol majoritaire au niveau intracellulaire et est essentiellement présent sous forme réduite (la concentration de la forme oxydée disulfure GSSG est au moins 10 fois plus faible) [103]. Il est le substrat de plusieurs enzymes

## Chapitre II Stress oxydant et glutathion

antioxydantes et est largement généré dans la cellule de novo ou facilement régénéré par le NADPH. Il joue un rôle majeur dans la détoxification des ERO formées dans la cellule [89].

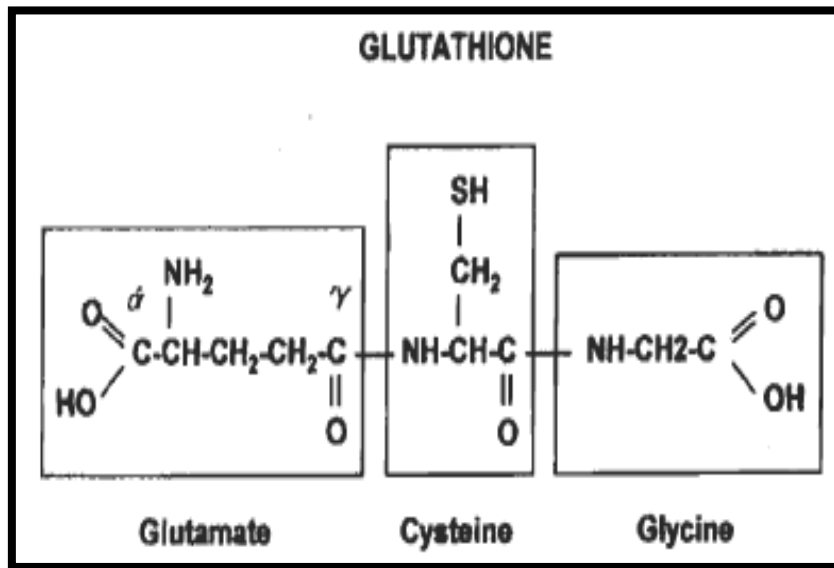


Figure 06 : Structure du tripeptide; le glutathion [104].

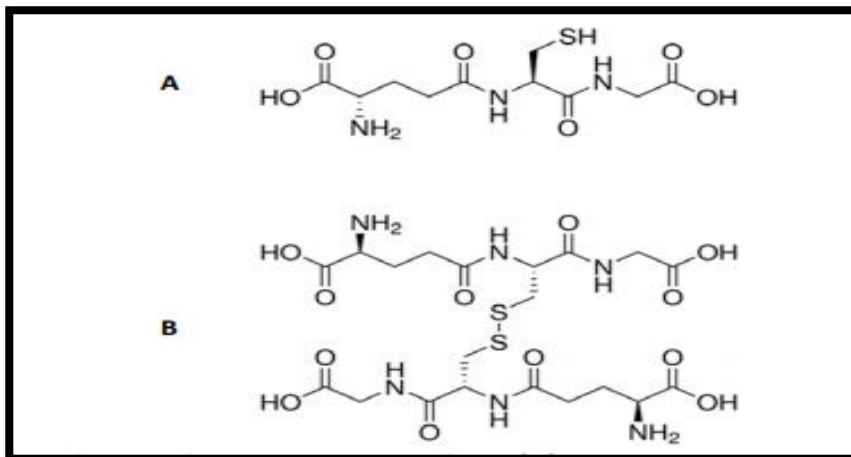


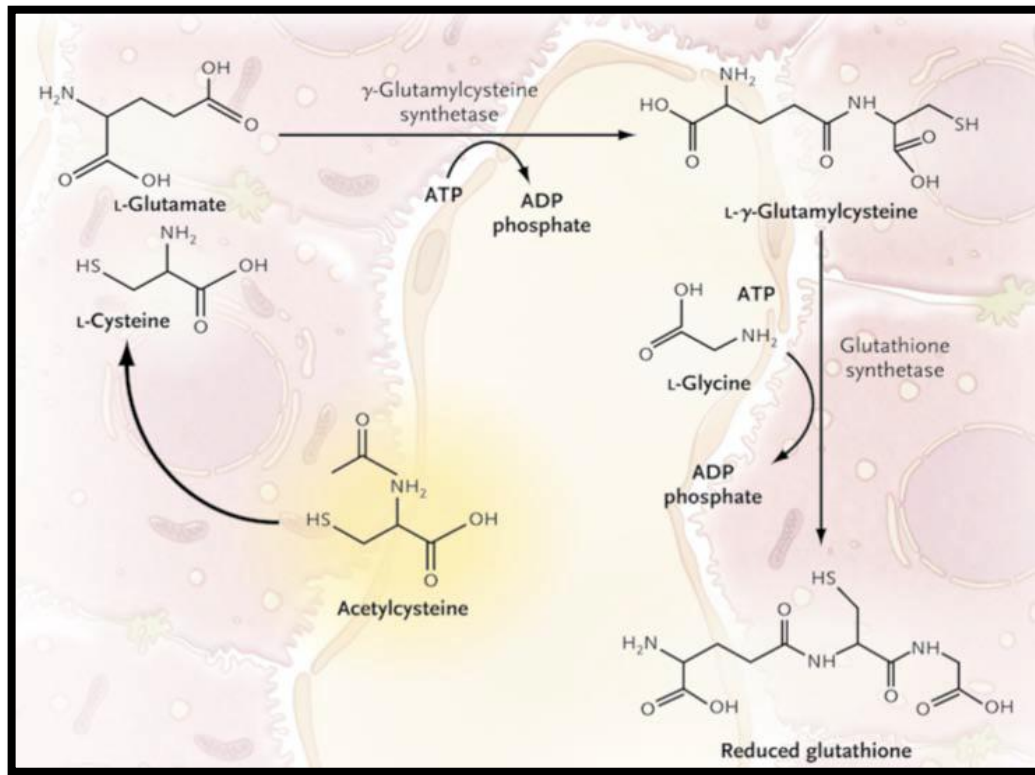
Figure 07: Formules développées du glutathion réduit (A) et du glutathion oxydé (B) [105].

### 1.1. Synthèse du glutathion

La glutamine et la cystéine sont présentes en quantités abondantes dans le foie. Une concentration importante en cystéine est indispensable à la synthèse de glutathion. Il est à noter que la cystéine seule est mal absorbée par administration orale, alors que l'acétylcystéine est bien et rapidement absorbée et est hydrolysée en cystéine. L'acétylcystéine permet l'apport indispensable à la synthèse de glutathion : la cystéine, facteur limitant la synthèse de glutathion [106].

## Chapitre II Stress oxydant et glutathion

La synthèse du glutathion fait successivement intervenir deux enzymes cytosoliques ubiquitaires ATP-dépendantes : la gamma-Glutamyl Cystéine Synthétase (GCS) et la glutathion synthétase (GS).



**Figure 08:** La synthèse du glutathion [100].

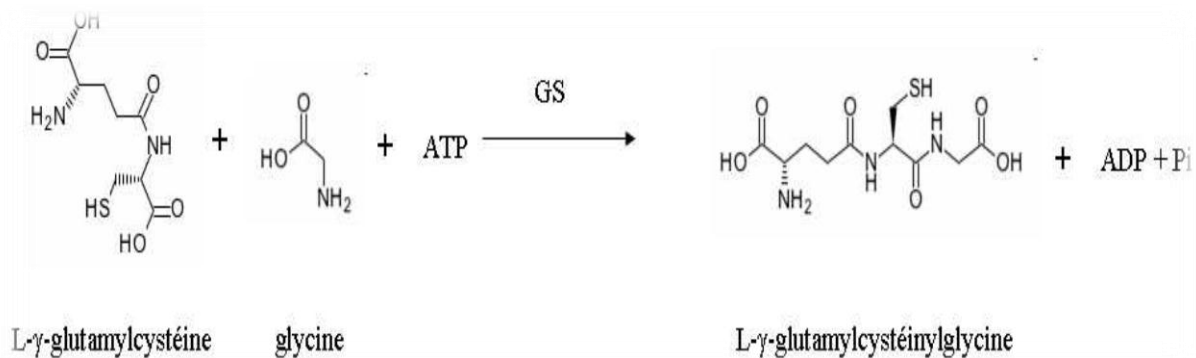
### 2.4.1. La gamma-Glutamyl Cystéine Synthétase (GCS)

La première étape de la synthèse du glutathion, catalysée par la GCS, consiste en la réaction du groupement  $\gamma$ -carboxyle du glutamate avec le groupement aminé de la cystéine pour former la  $\gamma$ -glutamylcystéine [107].

Chez les mammifères, GCL est un hétérodimère constitué d'une petite sous-unité régulatrice (GCLM) et d'une grande sous-unité catalytique (GCLC) [107]. GCLC présente une taille de 73 kDa et possède la totalité du site catalytique nécessaire à l'activité GCL, et le site de rétro inhibition par le glutathion [108]. GCLM présente une taille de 31 kDa et possède une activité régulatrice lorsqu'elle est associée à GCLC en augmentant la constante d'inhibition ( $K_i$ ) du GSH, réduisant ainsi la rétro inhibition de la grande sous-unité [109]. En revanche, chez les plantes aucun gène codant pour la sous-unité régulatrice n'a été identifié à ce jour [110].

### 2.4.2. Glutathion Synthétase

La glutathion synthétase qui catalyse la réaction suivante:



Cette enzyme, active sous la forme d'un homodimère de 118 kDa, catalyse l'addition d'une glycine sur le L-γ-glutamylcystéine produit par la GCL pour former le glutathion. Dans le génome humain, les gènes codant pour GCL et GS sont présents en une seule copie [102]. Etant donné l'importance du glutathion dans le métabolisme cellulaire, les gènes codant pour les enzymes de synthèse sont fortement régulés. Chez *Arabidopsis thaliana*, GCL et GS sont également codées par un seul gène chacune, et la présence de peptide signaux suggère que la protéine GCL est plutôt localisée dans le chloroplaste tandis que GS est majoritairement cytosolique [110].

#### 2.1.2.1. Glutathion réductase

La glutathion réductase (GR) est une flavoprotéine qui recycle le glutathion à partir de sa forme oxydée (GSSG) à l'aide du NADPH. Moins de 0,2 % du glutathion total dans les cellules se trouve sous la forme GSSG selon la réaction suivant [111].



#### 2.1.2.2. Glutathion S-Transférase

Les glutathion-S-tranférases (GST) sont largement distribués dans la nature et chez tous les eucaryotes. Les GST catalysent l'addition du glutathion à une large variété de composés exogènes comme les carcinogènes, les toxines et les médicaments [112].

Il existe 5 isoformes cytosoliques de la GST: α, μ, π, σ et θ les trois premières isoformes étant les plus fréquentes. Elles catalysent la réaction de conjugaison du GSH réduit avec des xénobiotiques électrophiles afin de les rendre plus hydrosolubles [113]. Les produits de la réaction sont métabolisés sous forme d'acide mercaptopurique puis éliminés [114].



### 2.1.2.3. Gamma Glutamyl Transpeptidase

Cette enzyme permet le transport du GSH : elle est présente dans toutes les cellules sauf les cellules musculaires. Elle est majoritairement trouvée au niveau des tissus épithéliaux du rein (néphron), de l'intestin (jéjunum) et du foie. Elle est située sur la membrane externe des cellules alors que le glutathion se trouve principalement au niveau intracellulaire. Le gamma glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GT) permet la translocation du glutathion à l'intérieur de la cellule [115], et ainsi le transfert du groupement  $\gamma$ -glutamyl à un acide aminé libre et la formation de cystéinylglycine. L'entrée du  $\gamma$ -glutamyl-acide aminé dans la cellule est couplée à cette réaction [116].

### 2.2. Dégradation du glutathion

En 1948, Binkley et Nakamura mettent en évidence une enzyme initiant l'hydrolyse du GSH en clivant la liaison  $\gamma$ -glutamyle. Cette enzyme nommée  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) est présente à la surface des cellules et son activité est assurée par le domaine extracellulaire. De plus, elle peut transférer le groupement  $\gamma$ -glutamyl du GSH sur un acide aminé accepteur, selon un processus appelé « transpeptidation » [117] [118]. Le GSH ne pouvant pas directement entrer dans la cellule, il doit être hydrolysé en acides aminés qui seront pris en charge par le système de transport des acides aminés situé dans la membrane cellulaire. Le groupement  $\gamma$ -glutamyl confère au GSH une résistance aux protéases et la GGT est la seule enzyme capable de cliver le GSH [111].

### 2.3. Le rôle antioxydant du glutathion

Le glutathion est impliqué dans l'inactivation des espèces oxygénées actives [89]. Il permet aussi la régénération de différents anti-oxydants dont les vitamines C et E. Le glutathion est également impliqué dans les processus d'apoptose et de division cellulaire [119], et intervient aussi dans le transport de certains acides aminés dont la cystéine [120]. Le glutathion réduit (GSH) est le substrat indispensable aux réactions qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx), de la glutathion transférase (GST) et de la glutathion réductase (GR) [111]. Au cours de l'oxydation du glutathion, deux molécules de GSH se lient en formant un pont disulfure (S-S) par l'oxydation du groupement -SH de chaque cystéine.

De cette réaction résulte la formation de glutathion oxydé ou disulfide (GSSG) [119]. Les cellules de mammifères contiennent des concentrations millimolaires de GSH, ce dernier agit comme un antioxydant et intervient dans la détoxification des métabolites des xénobiotiques comme le paracétamol. Alors que la fraction oxydée (GSSG) est deux à trois

## Chapitre II Stress oxydant et glutathion

---

fois moins importante [120]. Le GSH constitue le plus important groupement thiol, non protéique, des systèmes vivants [120]. D'après Tien et *al*, le GSH pourrait agir comme pro-oxydant à cause de son pouvoir réducteur vis-à-vis du fer [89].

Le GSH est un composé piègeur pouvant réagir avec des radicaux hydroxyles ou peroxydes pour donner un radical thyl (GS) pouvant lui même réagir avec l'oxygène et entraîner une série de réactions. La formation d'adduits entre le glutathion disulfide (GSSG) et les radicaux formés permet de stopper la réaction radicalaire en chaîne [106] [121].

### 2.4. Le rôle piègeur du glutathion : conjugaison entre la NAPQI et le glutathion

La cystéine du glutathion agit comme un nucléophile et confère au GSH ses propriétés électrophiles. Le GSH, très bon électrophile sert à piéger les métabolites électrophiles formés au cours du métabolisme [122].

Le NAPQI se lie préférentiellement aux résidus cystéine du GSH. Cette réaction peut être spontanée ou catalysée par la glutathion-S-transférase formant ainsi des conjugués GSH-NAPQI [122] [123].

La vitesse de réaction est inversement proportionnelle à la concentration en glutathion totale. Le N-acétyl-parabenzoinone imine-O-glutathion sera ensuite transporté hors de l'hépatocyte où gammaglutamyl-transférase ( $\gamma$ GT) et cystéinyglycinase (CG) catalyseront l'enlèvement séquentiel de l'acide glutamique et de la glycine. Le conjugué avec la cystéine ainsi formé est ensuite réabsorbé par certaines cellules spécifiques où il est acétylé par des N-acétyltransférases pour former de l'acide mercapturique. L'acide mercapturique est soit conjugué avec la N-acétyl-cystéine soit directement relargué dans la circulation pour être éliminé par voie urinaire. La conjugaison entre NAPQI et le glutathion est réalisable dans les limites du pool de glutathion disponible [124].

Ces réactions ne seront possibles qu'en cas d'intégrité fonctionnelle et anatomique des organes sièges des réactions. Lorsque la réserve intracellulaire en glutathion diminue de plus de 70 %, la quantité de NAPQI va donc réagir avec les cellules hépatocytaires, et le glutathion piège insuffisamment le NAPQI. Cette réaction va être à l'origine de la formation d'un complexe à liaison covalente irréversible avec les protéines hépatocytaires [125].

Bien que la synthèse de glutathion soit stimulée lorsque sa concentration sérique décroît, la cystéine peut constituer le facteur limitant. L'administration de précurseurs de la cystéine comme la N-acétyl-cystéine ou la méthionine permet de corriger ou de prévenir toute carence. La quantité de NAPQI néoformée va épuiser les réserves de glutathion hépatique.

## Chapitre II Stress oxydant et glutathion

Cette déplétion engendre des modifications vasculaires hépatiques, une majoration du stress oxydatif qui est à l'origine de modifications de l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires et de l'augmentation du stress oxydant et nitrosant ce qui conditionnera en partie l'hépatotoxicité [124].

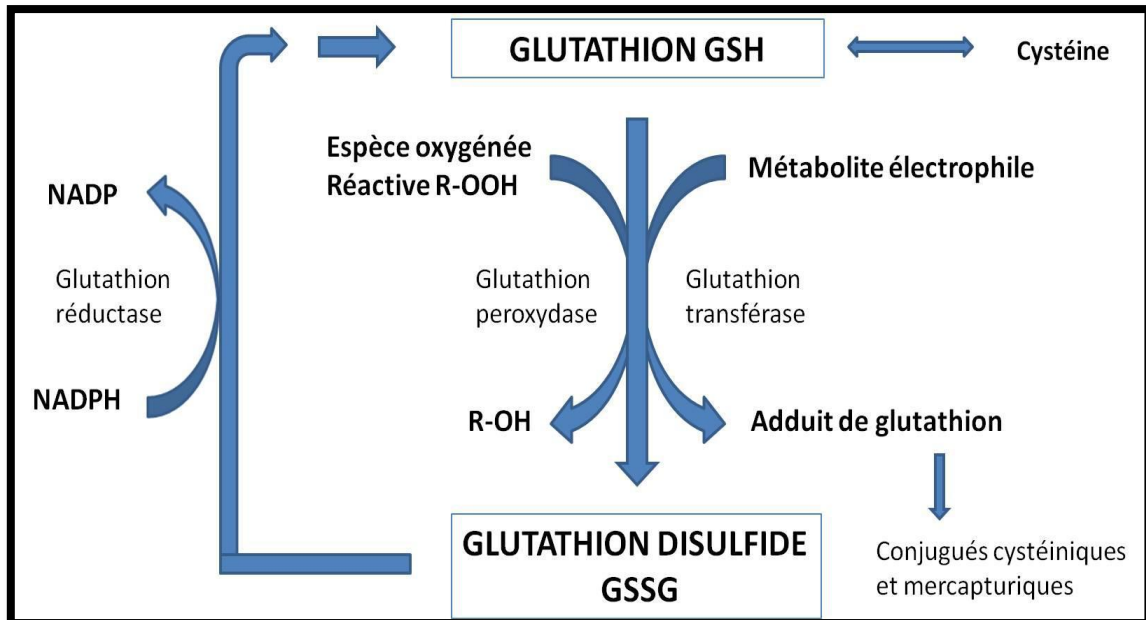


Figure 09: Glutathion et oxydo-réduction [126].

**Chapitre III**

**Physiopathologie de**

**l'intoxication au paracétamol**

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

### 1. Seuil de toxicité

La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol, survient à une dose absorbée supérieure à 150 mg/kg [127] [128] [129].

- Si la paracétamolémie est  $\geq$  à 200 mg/l à H4,  $\geq$  à 30 mg/l à H15 ou  $\geq$  à 5mg/l à H24, la probabilité d'avoir une hépatite aiguë est de 60 %.
- Si la paracétamolémie est  $\geq$  à 300 mg/l à H4,  $\geq$  à 45 mg/l à H15, la probabilité de faire une hépatite aiguë est inévitable [127] [128].

### 2. Le risque d'atteinte hépatique

Les facteurs déterminants le risque d'atteinte hépatique sont [130] :

- La quantité totale de paracétamol absorbée.
- La concentration de paracétamol entre H4 et H16.
- L'activité métabolique du système oxydase du CYP450.
- La réserve en glutathion.
- La vitesse de régénération du stock en glutathion.

En cas de facteur de risque, le paracétamol est toxique pour une dose de 75 mg/kg [128].

### 3. Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë

Elles évoluent en 4 stades distincts mais les manifestations initiales des surdosages sont souvent aspécifiques et ne peuvent prédire de l'hépatotoxicité [131] :

#### - Stade 1 : les 24 premières heures

Les signes cliniques sont limités à des troubles digestifs tels que les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et parfois une pâleur, une anorexie, une léthargie, un malaise qui vont céder en 24 heures. La plupart des patients restent asymptomatique pendant cette phase. Le patient n'est pas considéré comme malade, les résultats d'un bilan sanguin seraient normaux [132] [133] [134].

#### - Stade 2 : De la 24<sup>ème</sup> à la 72<sup>ème</sup> heure

Il peut être mis en évidence par une hépatotoxicité voire une néphrotoxicité. Généralement, les symptômes du stade 1 se résolvent pour laisser place à une hépatite cytolytique dose-dépendante [135].

En cas d'insuffisance hépatique aiguë, l'élévation des transaminases apparaît dans les 24 premières heures et perdure durant 36 heures. Lorsque le stade 2 progresse, on peut parfois observer une baisse du TP (temps de prothrombine), une augmentation de la bilirubine une

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

oligurie avec des anomalies de la fonction rénale, une pancréatite aigue, une péricardite ou une myocardite [134].

Les fonctions rénales peuvent être atteintes sans pour autant que cela soit remarquable lors d'un bilan sanguin [132] [133].

### - Stade 3 : De la 72<sup>ème</sup> à la 96<sup>ème</sup> heure

Réapparaissent des symptômes du stade 1 auxquels s'associent : un ictère, une hépatomégalie, une confusion, signe d'encephalopathie hépatique, une hyperammoniémie ainsi qu'une élévation des transaminases. La nécrose hépatique aigue apparait mais en cas de réversibilité, ne laissera pas de séquelles. Cette insuffisance hépatique est parfois mortelle en l'absence de transplantation hépatique, ne laissera pas de séquelles [136]. Les signes d'insuffisance hépatique aiguë grave sont [137] :

- Un temps de prothrombine (TP) inférieur à 50 %.
- L'apparition de troubles de la conscience évocateurs d'une encéphalopathie hépatique.

Certains éléments peuvent être prédictifs de la gravité :

- Une hyperlactatémie.
- Une dysphosphorémie.
- Une hypoglycémie

### - Stade 4 : Entre 4 et 11 jours

La région centro-lobulaire est particulièrement atteinte car elle est riche en CYP450 2E1 (site maximal de production de NAPQI). L'histologie peut mettre jusqu'à 3 mois pour se normaliser. En cas de régénération complète, il n'existe pas de dysfonction hépatique. Les symptômes et la biologie se normalisent en quelques semaines. Cette insuffisance hépatocellulaire est potentiellement mortelle entre le 3<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour. Le décès est inévitable entre le 2<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour si la nécrose centro-lobulaire atteint plus de 60 % [138].

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

Tableau 04: Les quatre stades cliniques de l'intoxication aiguë au paracétamol [139].

<b>Stade I</b>	- 0—24 h Stade - prélésionnel, paucisymptomatique
<b>Stade II</b>	- 8—72 h Hépatite aiguë toxique : altération biologique
<b>Stade II</b>	- Du troisième au cinquième jour - Paroxysme de l'atteinte hépatique - Insuffisance hépatocellulaire aiguë, défaillance d'organes
<b>Stade IV</b>	- Phase de convalescence

### 4. Types de toxicité

#### 4.1. L'hépatotoxicité

L'intoxication au paracétamol peut entraîner une hépatite avec de graves lésions du foie (cytolyse hépatique), qui peut conduire à une nécrose dans les cas les plus graves. Les dommages causés au foie sont irréversibles. Ainsi, la NAPQI entraîne la création d'adduits fixés aux protéines hépatiques, la dégradation des lipides membranaires et la perturbation de l'homéostasie calcique, provoquant une nécrose et une hépatite cytolytique [140].

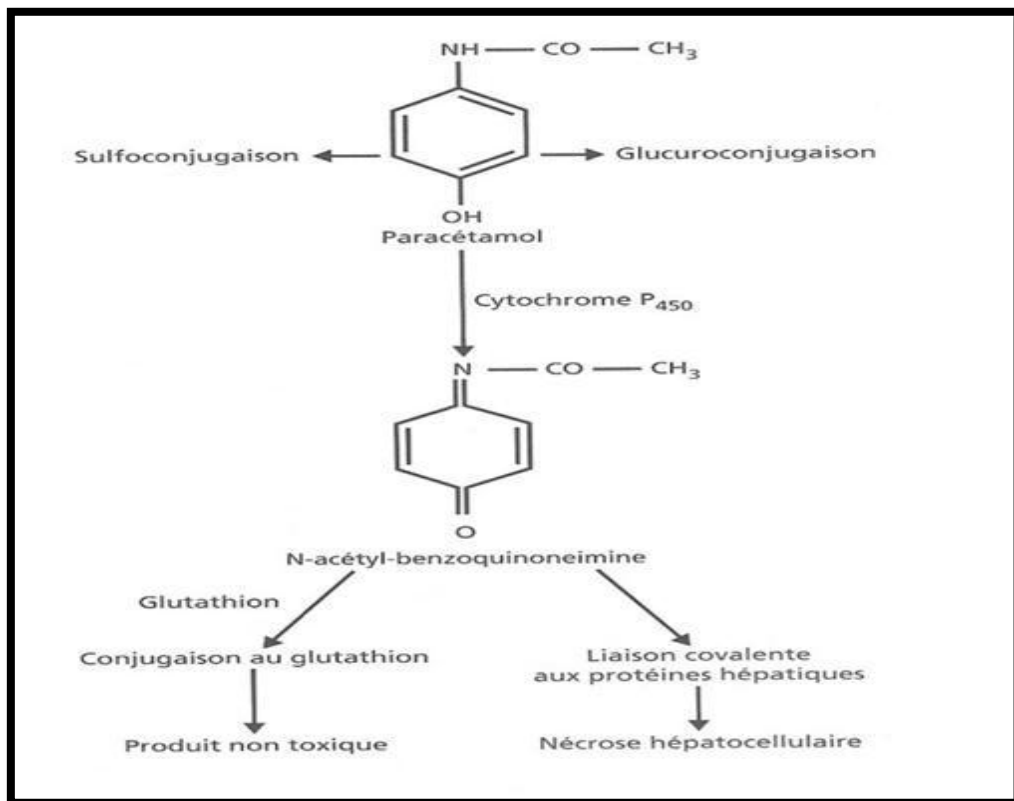


Figure10: Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol [141].

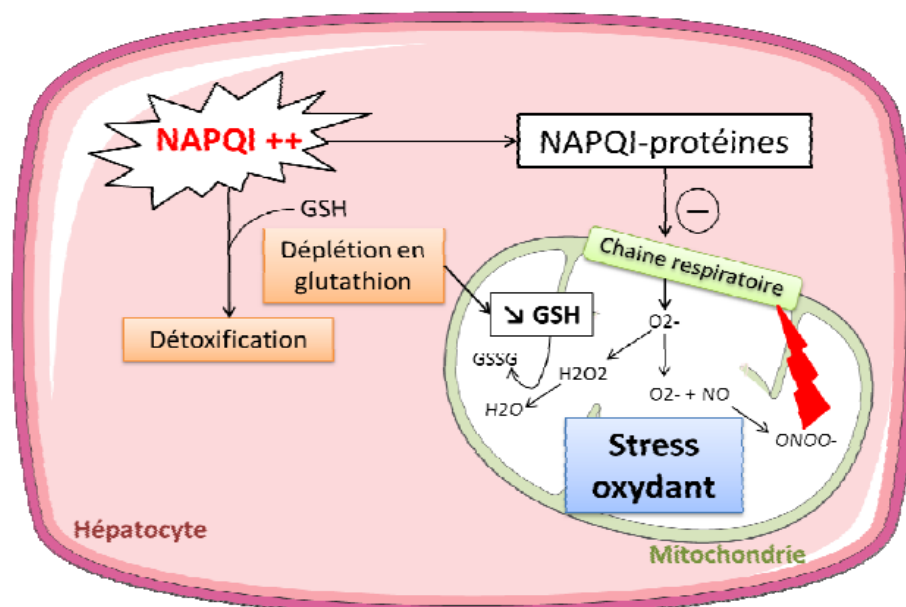
### Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

Le NAPQI a un caractère électrophile et une forte instabilité, il se lie à d'autres éléments nucléophiles de la cellule, tels que les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN ou les groupements thiols des protéines, formant ainsi différents adduits stables [142] [143]

Ces liaisons entraîneraient des modifications fonctionnelles de ces protéines, ceci mène à l'inhibition du calcium ATPase ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase) et à la libération mitochondriale de calcium, donc à l'augmentation des niveaux de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans le cytosol (déséquilibre dans l'homéostasie calcique) [144] [145]. Comme une diminution de l'activité de certaines enzymes impliquées dans des réactions visant à limiter la toxicité cellulaire, et aussi induisent une réduction de la respiration mitochondriale [146].

En effet, comme le glutathion est un cofacteur essentiel à la GSH-peroxydase qui détoxifie le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) en eau dans la matrice mitochondriale [147], sa déplétion favorise l'accumulation mitochondriale d'ERO.

Les ERO ont une action directe sur la mitochondrie. Par exemple, l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) réagit rapidement avec l'oxyde d'azote (NO) pour former l'anion peroxynitrite ( $\text{ONOO}^{\cdot-}$ ) [148], qui est capable d'inhiber la chaîne respiratoire [149]. Il est important de noter que l'inhibition de la chaîne respiratoire, qu'elle soit directe via le NAPQI ou indirecte par les ERO, est capable d'entraîner elle-même une production plus importante d'ERO par certains constituants de cette chaîne, notamment par les complexes I et III [150]. L'anion peroxynitrite peut également endommager d'autres composants mitochondriaux tels que les membranes, des protéines anti-oxydantes comme le superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD) [6] et l'ADN mitochondrial (ADNmt) [148] [149].

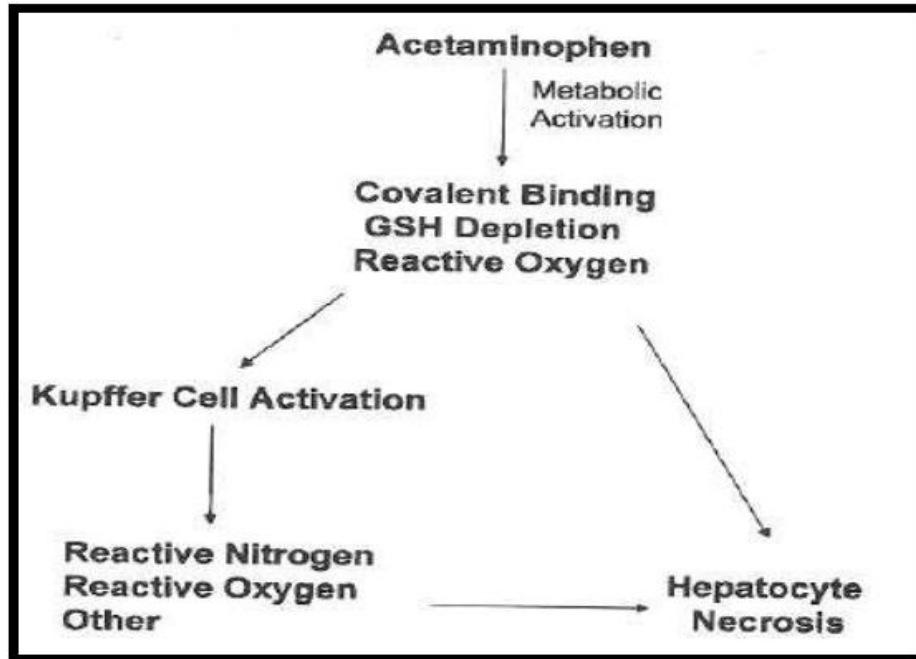


**Figure 11:** Lésions mitochondriales et stress oxydant induits par le NAPQI [151].



## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

Concernant le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol, cela est peu documenté à ce jour. La synthèse de cytokines et la présence d'espèces réactives de l'oxygène, activent les cellules inflammatoires *in situ* présentes, les cellules de Kupffer (macrophages hépatiques) et macrophages, jouant certainement un rôle essentiel dans le processus d'apoptose [135]. Une hypothèse soulèverait un lien entre la toxicité hépatique retardée du paracétamol et la production d'Interleukine 1(IL-1) et de Facteur de Nécrose Tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [135].



**Figure12:** Schéma de l'implication des cellules de Kupffer dans la toxicité du paracétamol [152].

L'excès en NAPQI cause un stress oxydatif puisque il est un composé électrophile, très réactif, et a donc des propriétés de radical libre [153] [154], et capable de stimuler la réduction de l'oxygène par les cytochromes P450 entraînant la formation d'anion superoxyde et de radicaux hydroxyles OH(ERO) potentiellement très toxiques pour les hépatocytes [155]. La superproduction d'ERO est responsable de diverses altérations hépatiques telles que la mort cellulaire par nécrose [156] [157].

### 4.2. Néphrotoxicité

De nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques, permettent de témoigner que le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique [158]. Il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal [159].

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

La physiopathologie de la dysfonction rénale après une surdose aiguë de paracétamol est principalement le résultat de la formation locale de NAPQI, qui provoque une nécrose tubulaire [158] [159], ainsi que le p-aminophénol, un autre métabolite issu de la déacétylation du paracétamol, connu comme un puissant néphrotoxique [160].

### 5. Facteurs liés à la toxicité du paracétamol

#### 5.1. Consommation chronique d'alcool

Plusieurs observations ont montré que la consommation chronique et excessive d'alcool accentue l'hépatotoxicité du paracétamol [161] [162].

En effet, de nombreux cas cliniques d'intoxication au paracétamol ont été mis en évidence chez des malades alcooliques chroniques [125] [163]. La consommation de l'alcool de manière chronique peut influencer le métabolisme du paracétamol de deux principaux mécanismes :

Induction du cytochrome P450 2E1, qui intervient dans la transformation du paracétamol en son métabolite toxique : le NAPQI [125].

- Une réduction du contenu hépatique en GSH [125] [164], qui participe à la détoxification du NAPQI au niveau hépatique [138].

Le degré d'implication du CYP3A4 dans le métabolisme du paracétamol chez l'homme ne fait pas l'unanimité. Une étude sur des hépatocytes humain a montré un rôle non négligeable du CYP3A4 dans la formation de NAPQI [165].

De même, des souris humanisées pour le CYP3A4 ont montré un accroissement de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol à la suite d'un surdosage par augmentation de la production des métabolites toxiques du paracétamol et déplétion des stocks de GSH [29].

Le principal iso-enzyme responsable de la métabolisation du paracétamol en son métabolite toxique : NAPQI est le CYP2E1 [29] [166]. Sinclair montre en 2000 que les souris n'exprimant pas la protéine 2E1 auraient une sensibilité hépatique plus importante dans un contexte d'alcoolisation chronique au cours des intoxications au paracétamol [167].

Des études sur les souris ont montré que le CYP2E1 avait la même capacité d'oxydation du paracétamol à dose thérapeutique ou supra thérapeutique [168] et que les souris génétiquement dépourvues de CYP2E1 (CYP2E1-null) présentaient moins d'hépatotoxicité que les souris sauvages soumises à des doses identiques de paracétamol [169]. De plus Dans les études expérimentales, une administration régulière d'alcool chez des rats pendant une à huit semaines a entraîné une augmentation du métabolisme oxydatif, plus particulièrement du CYP2E1 [170]. Cependant, après 2 à 6 jours de sevrage, l'activité du CYP2E1 revenait aux valeurs basales [170] [171].

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

Une étude clinique conduite sur des patients alcooliques chroniques consommant 80 g d'alcool par jour pendant une période de deux ans a montré une activité du CYP2E1 doublée par rapport aux sujets sains [172]. Une grande variabilité interindividuelle est également à prendre en compte [170].

En revanche, deux études récentes ont montré l'impact de la consommation chronique d'éthanol dans un contexte d'intoxication au paracétamol, cette consommation étant un facteur de risque indépendant de mortalité [173] et d'hépatotoxicité [174].

Il est intéressant de noter que, contrairement à l'intoxication chronique, des études expérimentales et cliniques ont montré que l'intoxication alcoolique aiguë semble au contraire protéger vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol [164] [173].

### 5.2. La dénutrition

Le jeûne prolongé et la dénutrition semble augmenter significativement le risque d'hépatotoxicité au paracétamol [175]. La dénutrition joue un rôle défavorable dans l'intoxication au paracétamol. Le mécanisme supposé est la réduction des réserves de l'organisme en glutathion [176].

Cette réduction de la réserve associée à la malnutrition prédispose à l'insuffisance hépatique aiguë. Mais l'hépatotoxicité au paracétamol chez le patient dénutri reste moins commune qu'avec l'alcool pour des doses de 4 à 10g de paracétamol [177].

Ainsi, une déficience en protéines ou acides aminées secondaire à une dénutrition, à des troubles alimentaires tels que l'anorexie, à une malabsorption ou à des déficiences de la synthèse peut mener à une déplétion en GSH et à une sensibilité augmentée au paracétamol [178].

Le jeûne prolongé est associé à une diminution de la glucuroconjugaison, au profit de l'oxydation microsomale par les CYPs, particulièrement en induisant le CYP2E1. Effectivement, la glucuroconjugaison dépend des réserves de glucose hépatique, qui peuvent être divisées par 10 après une période de jeûne [177].

Une étude réalisée sur un petit nombre de patients après un jeûne particulièrement prolongé de 38 heures a montré une réduction de l'activité CYP2E1 [179].

L'effet d'un jeûne aigu sur le métabolisme du paracétamol a été investigué chez des rats mâles Long Evans Hooded par Price et al (1987). Les études histologiques ont confirmé que le jeûne potentialise la nécrose hépatique induite par le paracétamol. La diminution des taux de GSH hépatiques et la déplétion des taux de glycogène induit par le jeûne ont été confirmés. Les études pharmacocinétiques ont montré qu'à des taux élevés de paracétamol, le

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

jeûne réduit la vitesse d'élimination du paracétamol se traduisant par une demi-vie plus importante du médicament. La diminution de la clairance était le résultat d'une diminution de la glucuronidation (40 %) et de la sulfatation. Le jeûne n'a pas eu d'effet significatif sur la vitesse de formation des dérivés soufrés de la cystéine et de l'acide mercapturique. La diminution de la métabolisation via les voies de glucuronidation et de sulfatation a entraîné une augmentation de la proportion de dose convertie en métabolite toxique et a ainsi contribué à la potentialisation de l'atteinte hépatique chez les rats à jeun [180].

### 5.3. Association Médicamenteuse

Certaines classes de médicaments seraient probablement inductrices des cytochromes P450 2E1 [181]. Ce sont principalement les médicaments anticonvulsivants comme le phénobarbital, la phénytoïne, carbamazépine [182], ou les agents antituberculeux tels que l'isoniazide ou la rifampicine [183].

Ces inducteurs enzymatiques amplifient le métabolisme oxydatif via le CYP450 et augmentent donc la production de NAPQI. L'excès de NAPQI entraîne une déplétion des stocks de GSH hépatique et peut alors se lier aux protéines cellulaires et initier le mécanisme de toxicité hépatique [184] [155].

Des études sur les animaux ont permis de mettre en évidence quelques médicaments pouvant potentialiser l'effet des cytochromes P450. Cette activation enzymatique est influencée par l'hétérogénéité hépatique du système de métabolisation microsomale des drogues selon les individus [181]. Quelques cas ont été décrits chez l'homme mais n'ont pas été confirmés par exemple :

Une étude clinique sur une femme de trente deux ans ingérait deux à quatre grammes de paracétamol par jour depuis plusieurs semaines. Après deux jours de traitement par de la rifampicine elle développe des symptômes d'agitation et de confusion. La rifampicine aurait induit les cytochromes P450 3A4 et ainsi augmenté la production de la NAPQI [185]

### 5.4. Polymorphisme génique

Le polymorphisme génique tendrait vers la diminution ou l'augmentation du métabolisme oxydatif du paracétamol. Le métabolisme individuel de l'alcool aurait un grand polymorphisme génique. L'expression de certains gènes induirait de façon plus massive le cytochrome P450 2E1 [186].

## Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

Critchley en 1986 ont mis en évidence, après un traitement par une dose de 1,5 grammes de paracétamol, une excrétion urinaire accrue de conjugués glucuronides et réduite de métabolites dérivés de l'oxydation par les CYPs chez les patients originaires d'Afrique (Ghana et Kenya) comparés à des sujets caucasiens (Ecosse) [187]. Ces résultats suggèrent une meilleure élimination du paracétamol non bioactif dans les populations africaines, qui pourraient être alors moins sensibles à la toxicité de cet antalgique. Il n'existerait pas de différence ethnique concernant la sulfuroconjugaison mais essentiellement pour la glucuroconjugaison (elle serait plus faible chez le caucasien que chez l'africain).

Il démontre aussi qu'il existerait une différence significative dans la race caucasienne entre les femmes et les hommes. La sulfuroconjugaison serait augmentée tandis que la glucuroconjugaison serait diminuée chez la femme [31].

Expérimentalement, la toxicité du paracétamol varie en fonction des souches de souris utilisées [188] [189]. Tarloff montre en 1996 que l'hépatotoxicité est dépendante du sexe chez les rats et les souris. Le rat serait plus sensible à l'hépatotoxicité tandis que la souris serait plus sensible à la néphrotoxicité [190].

### 5.5. Prise chronique de paracétamol

La prise chronique de paracétamol est susceptible d'entraîner comme le jeûne un déclin régulier et asymptomatique des réserves de glutathion hépatique. Ainsi, l'étude randomisée de Watkins a mis en évidence que 30% des patients, traités par 4 grammes par jour de paracétamol pendant 14 jours, présentaient une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) [191]. Navarro et Senior [192] suggèrent que cette cytolyse modérée traduit plus un processus adaptatif qu'une réelle atteinte hépatique, de tels phénomènes ayant été décrits temporairement lors du traitement au long cours par isoniazide, tacrine ou statine [193].

### 5.6. Les autres facteurs

#### 5.6.1. L'âge

Le métabolisme du paracétamol évolue avec l'âge. Les petits enfants jusqu'à l'âge préscolaire semblent réagir de manière moins sensible à un surdosage aigu unique. Ceci est essentiellement dû à leur métabolisme (plus grande sulfonconjugaison, capacité de conjugaison augmentée) [194].

Chez la personne âgée, on constate une tendance à une moindre activité métabolique [195].

### 5.6.2. Hépatites virales

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) serait à l'origine de troubles métaboliques entraînant une dénutrition et favorisant l'hépatotoxicité en cas de surdosage en paracétamol [196]. Les patients infectés par le virus de l'hépatite A ou le virus de l'hépatite C (VHC) apparaissent plus à risque de développer des lésions hépatiques après la prise de paracétamol, même pour des doses thérapeutiques [197] [198].

Selon l'étude multi variée menée par Nguyen, portant sur plus de 42000 cas de patient hospitalisés à la suite d'une intoxication au paracétamol, le risque de développer des lésions hépatiques graves est multiplié par 1,80 si le patient est infecté par le VH[199].

Cette susceptibilité accrue pourrait être la conséquence de la présence d'un état inflammatoire lié au virus qui sensibiliserait le foie [200]. Le principal médiateur pro-inflammatoire impliqué dans la sensibilisation des hépatocytes est le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-*alpha*), probablement par l'intermédiaire d'un mécanisme faisant intervenir JNK [201]. Des dysfonctions mitochondriales induites par le VHC pourraient également jouer un rôle important [202].

### 5.6.3. Surcharge pondérale

Concernant l'hépatotoxicité du paracétamol lors d'une administration de doses thérapeutiques chez des sujets obèses, le risque semble moins net, même si quelques cas ont été décrits dans la littérature [203]. Ainsi, le problème de l'hépatotoxicité du paracétamol dans une situation d'obésité et de NAFLD sera principalement développé ci-dessous en prenant en compte le contexte du surdosage, que cela soit chez l'Homme ou expérimentalement chez le rongeur [204].

En effet, l'obésité entraîne une augmentation du volume de distribution, de la glucuronidation et de la clairance du paracétamol ainsi qu'une diminution de son absorption gastro-intestinale résultant en une concentration plasmatique plus faible [205]. De 1987 à 2012, six études différentes ont rapporté l'effet d'intoxication aiguë au paracétamol dans plusieurs modèles animaux d'obésité et de NAFLD [206] [207].

Cependant, il a été montré tant dans les modèles expérimentaux animaux que chez l'homme, que l'obésité pouvait s'accompagner d'une activité accrue de CYP2E1 [179]. Dans une étude réalisée chez un petit nombre de patients obèses, van Rongen et *al.* ont montré que l'administration d'une dose unique de 2 g de paracétamol s'accompagnait d'une

### Chapitre III Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

---

élévation modérée des transaminases en comparaison avec des témoins non obèses. En parallèle, on notait une augmentation de la voie métabolique de la glucuronidation et de la sulphation mais aussi celle de CYP2E1 [208].

La chirurgie bariatrique est en nette augmentation en réponse à l'obésité croissante. Elle est responsable d'une altération de l'absorption et de la métabolisation de nombreux médicaments dont le paracétamol [209]. La mise en place d'une dérivation gastrique augmente la biodisponibilité du paracétamol [210]. Mais étant donné les effets de l'obésité sur la pharmacocinétique du paracétamol, il s'agit plus d'une normalisation que d'une altération de la biodisponibilité du paracétamol [210]. Il semblerait également que les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique aient un stock plus bas de GSH hépatique mais le niveau de stress oxydatif semble revenir à son niveau pré- chirurgical 12 à 24 h après l'intervention [209]. De plus, la fonction de synthèse hépatique ne semble pas être influencée [210].

**Chapitre IV**  
**Evaluation du risque**  
**hépatotoxique et traitement**  
**de l'intoxication au**  
**paracétamol**



## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

### 1. Évaluation du risque hépatotoxique

Le risque d'hépatotoxicité dépend principalement de la dose ingérée, en particulier en cas d'intoxication ponctuelle. La corrélation entre la dose rapportée et les taux sanguins est insuffisante pour permettre de guider l'administration de l'antidote. Par ailleurs, une augmentation de l'activité du cytochrome P450 (inducteurs enzymatiques), une diminution des capacités de glucoro-conjugaison (hépatopathies chroniques) et un déficit en glutathion (dénutrition, éthylisme chronique) augmentent le risque de toxicité [211].

Le nomogramme permet de déterminer un risque toxique dans une situation analogue à celle dans laquelle il a été validé. Cet outil est valable uniquement pour une prise unique sous forme de comprimé lorsque l'horaire de la prise est connu chez un sujet en bonne santé. Il ne peut-être utilisé en cas de surdosage chronique, d'ingestions répétées, de préparation à libération prolongée. Son utilisation doit être prudente en cas d'utilisation de formes liquides ou lors d'intoxication polymédicamenteuse car la cinétique peut être modifiée [70]. Lors de la co-ingestion, la motilité gastrique peut être réduite. Les paracétamolémies devront donc être répétées afin d'éliminer tout risque d'hépatotoxicité [212].

#### 1.1. Le nomogramme de Prescott

Le premier nomogramme de Prescott est publié en 1976 [31]. Cet outil est une échelle semi-logarithmique qui permet de déterminer le risque d'hépatotoxicité en fonction de la concentration en paracétamol rapportée au délai entre l'ingestion et la réalisation du prélèvement [213].

Pour calculer la probabilité d'atteinte hépatique du paracétamol, les cliniciens ont recours au diagramme de Prescott. Il trace en ordonnée les concentrations plasmatiques du paracétamol et en abscisse le nombre d'heures après l'ingestion [214].

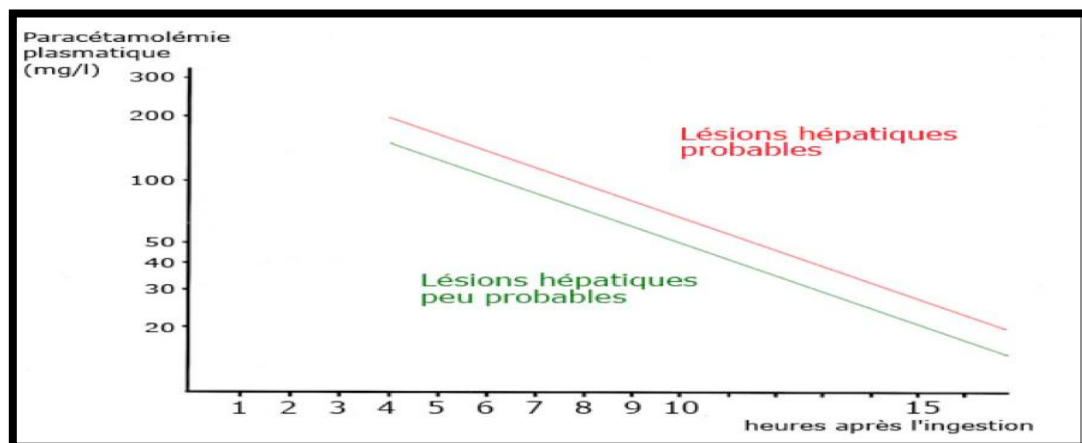


Figure13: Diagramme de Prescott [215].

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

Il est composé de deux tracés :

- Si les concentrations sont situées au-dessous de la ligne verte, inférieures à 150 mg/L à la 4e heure ou à 25 mg/L à la 15e heure, le risque d'atteinte hépatique est peu probable.
- Si les concentrations sont au-dessus de la ligne rouge, supérieures à 200 mg/L à la 4e heure ou à 30 mg/L à la 15e heure, il existe un risque important d'hépatite sévère.

### 1.2. Le nomogramme de Rumack-Matthew

Le nomogramme de Rumack-Matthew est apparu dans la littérature sous sa première forme en 1975 [216]. Rumack a été désigné pour réaliser un nomogramme afin de déterminer facilement le risque d'hépatotoxicité lors d'intoxications au paracétamol. Ce premier nomogramme fut publié en 1975 dans la revue Pediatrics [212].

Un nomogramme a été créé en inscrivant le résultat du dosage initial en fonction du temps d'ingestion et en utilisant les données de 30 cas ayant déjà été publiés auxquels ils ont ajouté les données de 34 nouveaux cas. Ils ont ensuite tracé une ligne départageant les cas ayant ou non développé une hépatotoxicité (aspartate aminotransférase [ASAT] supérieur à 1000 UI/L à un moment au cours de l'hospitalisation). Cela a donné une ligne de discrimination passant par 200 µg/ml (1323 µmol/L) à quatre heures et par 50 µg/ml (331 µmol/L) à 12 heures [216]. Une demi-vie de 4 heures est suggérée par la pente de la ligne. Aucune donnée cinétique n'a été utilisée pour la construction du nomogramme [217].

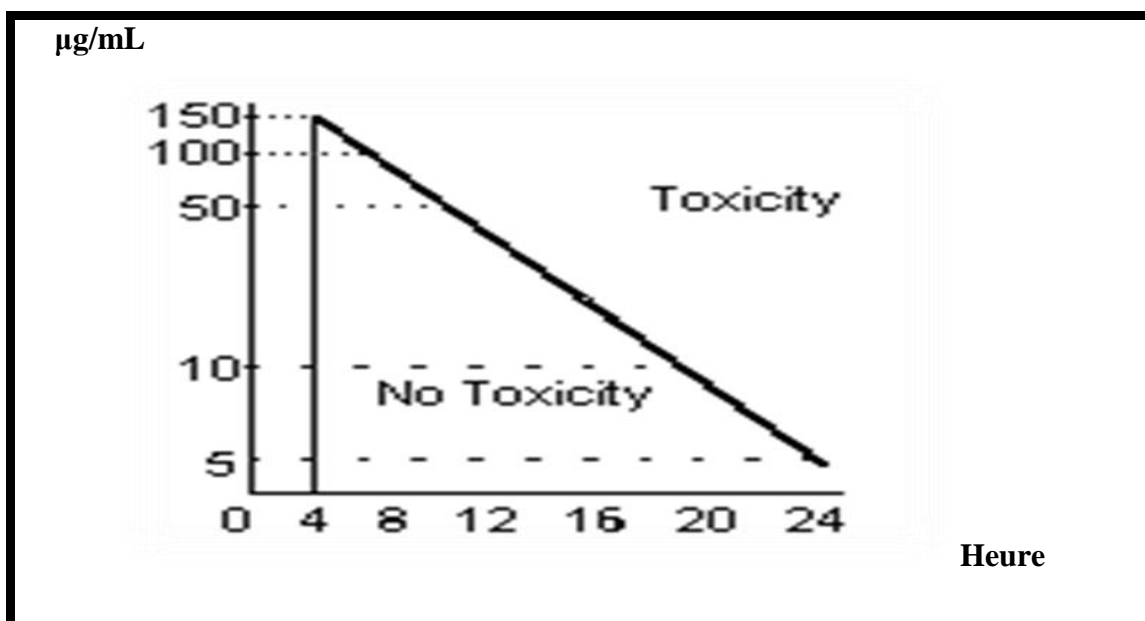


Figure 14: Premier nomogramme de Rumack-Matthew [31].

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

La Food and Drug Administration (FDA) a exigé qu'une nouvelle ligne soit ajoutée 25 % sous la ligne originale, passant donc par 150  $\mu\text{g/mL}$  (992 $\mu\text{mol/L}$ ) à quatre heures et parallèle à la première, afin d'assurer la sécurité du processus (dosage et temps d'ingestion) [217]. Cette nouvelle ligne, délimitant la zone de « toxicité possible » a fait son apparition sous la ligne délimitant la zone de « toxicité probable » [217]. À quelques exceptions près (le Royaume-Uni notamment) [134], la ligne inférieure est désormais utilisée pour déterminer les patients nécessitant un traitement avec la NAC [212].

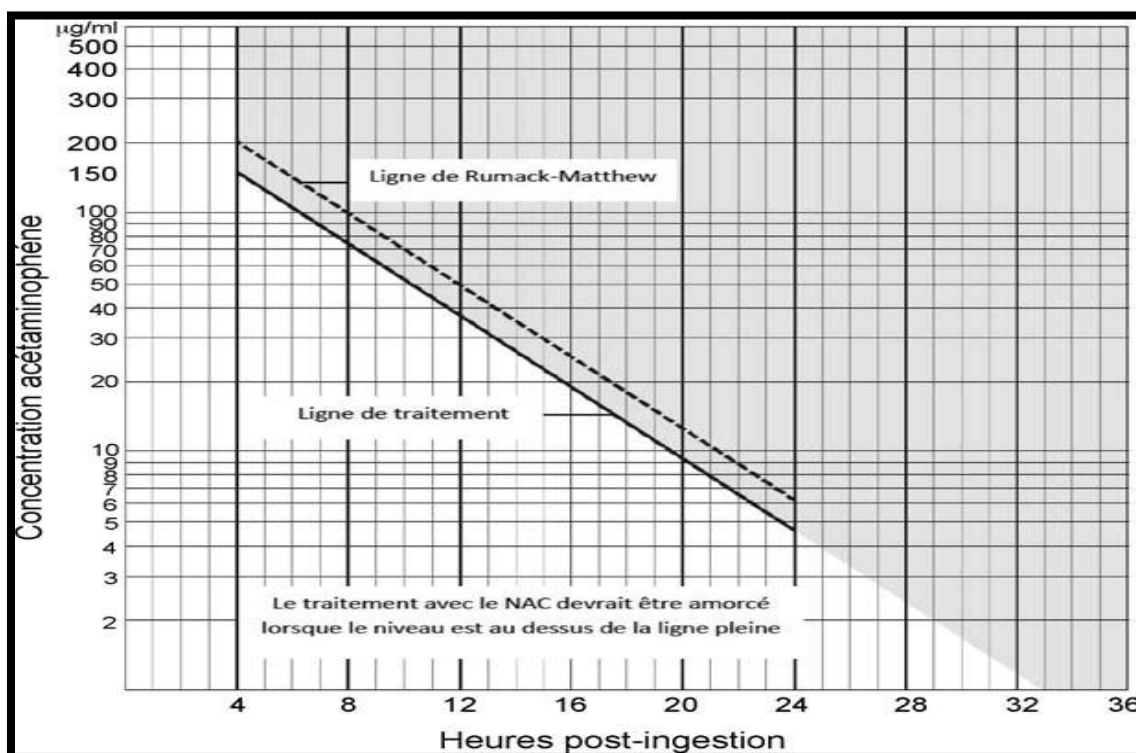


Figure 15: Dernier nomogramme de Rumack-Matthew [212].

Ce nomogramme n'a jamais été évalué mais son utilisation au cours du temps a montré son efficacité. Sa plusieurs limitations, est qu'il est une représentation très grossière du risque hépatotoxique [218] [219]. Dans certains pays, on ajoute dans ces cas une troisième ligne de traitement qui se situe à 100  $\mu\text{g/mL}$  (660  $\mu\text{mol/L}$ ) à quatre heures et qui est parallèle aux autres lignes [134].

### 1.3. Nouveaux outil

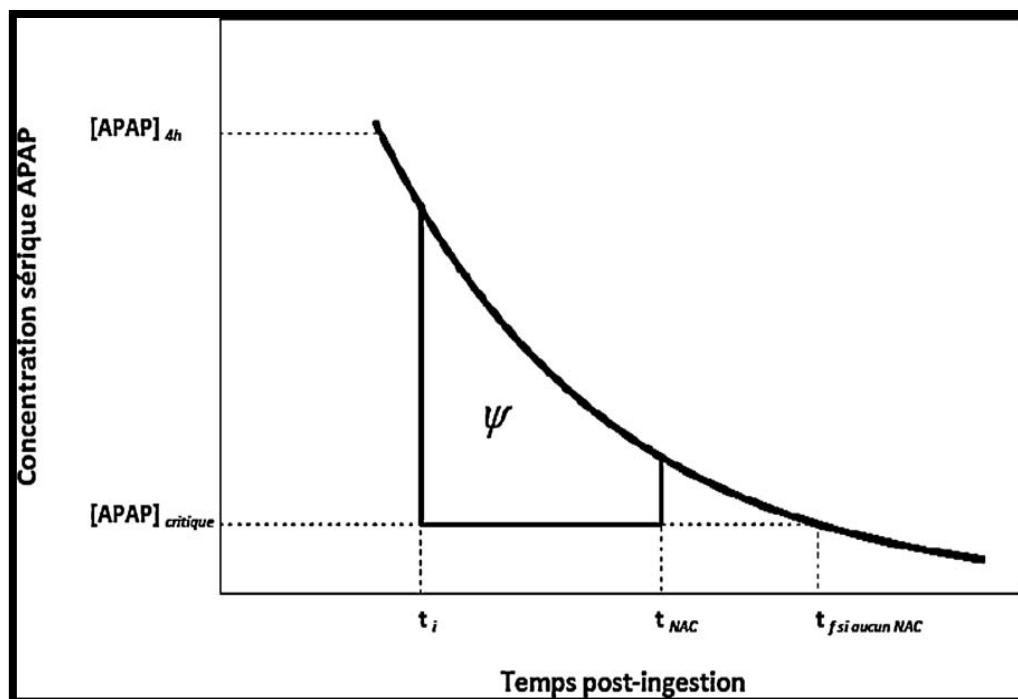
#### 1.3.1. Nomogramme complémentaire de Sivilotti et al

En 2005, Sivilotti a amélioré le nomogramme pour avoir une estimation plus précise du risque hépatotoxique [219]. Pour construire cet instrument, les auteurs ont d'abord défini à partir des principes pharmacocinétiques une mesure appelée  $\Psi$  incorporant à la fois la dose,

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

la durée d'exposition et le délai entre l'ingestion et l'instauration du traitement par NAC [218]. Il en résulte une variable qu'est une mesure pondérée de l'exposition au paracétamol au-dessus du seuil de risque qu'a des dimensions de concentration au fil du temps [212].

Ce nomogramme adapté de Sivilotti et *al* calcul l'aire  $\Psi$  entre les concentrations en paracétamol à 4 heures et celles où la formation de la NAPQI a épuisé les réserves en glutathion en fonction du temps [215].



**Figure 16 :** Représentation du calcul de la variable  $\Psi$  [219].

La mesure  $\Psi$  est délimitée par les lignes pleines et représente l'aire de la figure quasi-trapézoïdale ainsi créée.  $[APAP]_{4h}$  est la concentration prédite de paracétamol à quatre heures post ingestion unique, basée sur le nomogramme de Rumack-Matthew.  $[APAP]_{critique}$  représente la concentration sérique de paracétamol à laquelle la formation du métabolite N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) égale son niveau de détoxification [70]. La production de NAPQI libre (c'est-à-dire non détoxifié par le glutathion) commence à  $t_i$ , soit le temps nécessaire pour épuiser les réserves de glutathion sous un niveau critique. Cette production prend fin à  $t_f$ , qui représente soit le moment où le traitement par N-acétyl-cystéine (NAC) est débuté ( $t_{NAC}$ ), soit le moment où la concentration de paracétamol  $[APAP]$  retourne sous le seuil critique  $[APAP]_{critique}$ , dépendamment de celui qui arrive en premier. Adapté avec permission de Sivilotti et *al* [219].

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

### Légende :

- [APAP] 4h = concentration prédite de paracétamol à 4 heures post-ingestion unique.
- [APAP] critique = concentration sérique de paracétamol à laquelle la NAPQI est égal à son niveau de détoxification.
- $t_i$  = temps nécessaire pour épuiser les réserves en glutathion.
- $t_f$  = moment où le traitement par N-Acétylcystéine (NAC) débute ou au moment où la concentration de paracétamol retourne sous le seuil critique.

Les auteurs ont utilisé les données de l'étude CAOS dans une régression logistique pour modéliser le risque d'hépatotoxicité en fonction de variables prédictives [219]. La variable  $\psi$  s'est avérée un facteur prédictif majeur d'hépatotoxicité. À partir de leurs résultats, les auteurs ont bâti un nomogramme de risque d'hépatotoxicité se superposant au nomogramme de Rumack-Matthew et utilisant deux points. Le nomogramme réalisé (superposable à celui de Rumack-Matthew) utilise la concentration initiale de paracétamol et le temps de début du traitement [212].

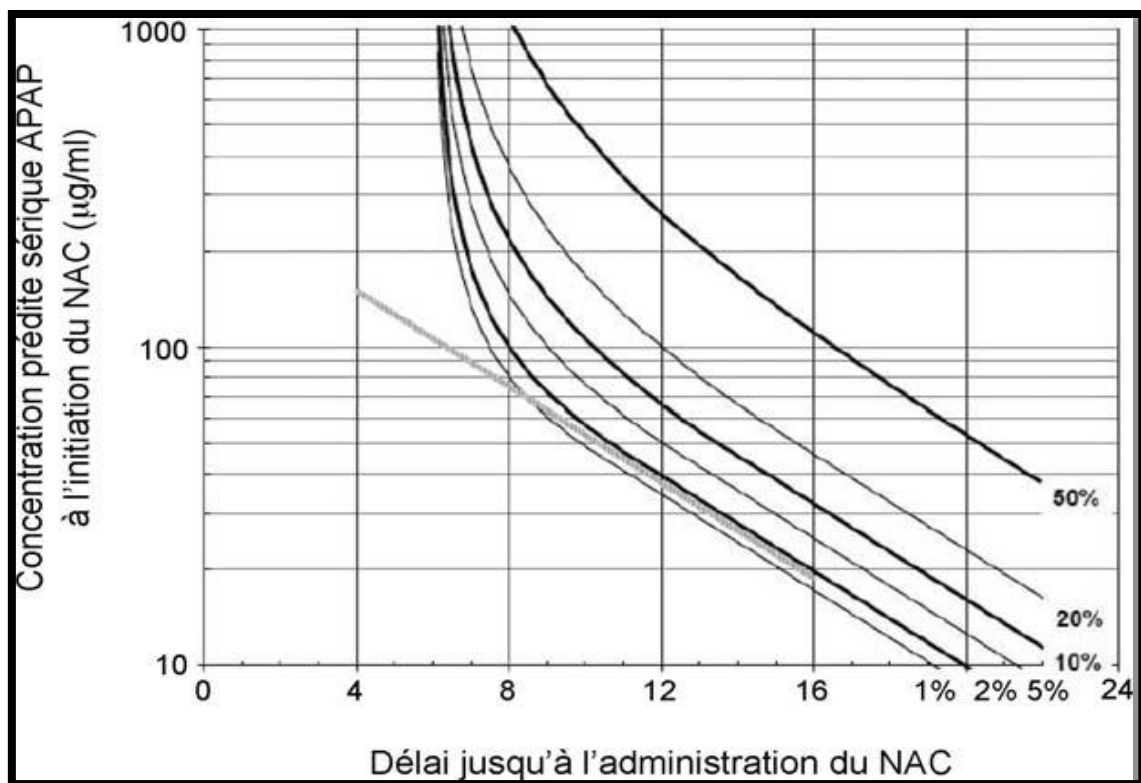


Figure 17 : Le nomogramme de quantification du risque d'hépatotoxicité [70] [219].

## **Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol**

---

### **1.3.2. Adduits protéiniques du paracétamol**

Des recherches récentes ont révélé l'existence d'adduits protéiniques de paracétamol détectables et mesurables au niveau sérique [212]. Lors d'un stress oxydatif avec déplétion des réserves de glutathion (comme dans une surdose de paracétamol), le NAPQI se retrouve à former des liens covalents avec diverses macromolécules, créant ces adduits protéiniques [220].

Ils pourraient être une preuve de l'atteinte hépatique secondaire au paracétamol ainsi qu'un marqueur de sévérité de l'atteinte permettant de guider les décisions thérapeutiques. Son interprétation reste très complexe et son utilisation en pratique courante est encore loin [212].

Un test de mesure quantitative existe (mesurant le 3-para cystéinyl acétaminophène) ; il est actuellement en situation d'affinement et pourrait devenir plus facilement accessible. L'intérêt concernant ces adduits protéiniques tient à deux rôles potentiels qu'ils pourraient jouer : premièrement, ils pourraient constituer une preuve qu'une atteinte hépatique est secondaire au paracétamol et deuxièmement, leur détection et leur niveau pourraient être un marqueur de la sévérité de l'atteinte et guider les décisions thérapeutiques. Malgré l'enthousiasme actuel à propos de ces adduits protéiniques, il est encore trop tôt pour que ces molécules assument les deux rôles mentionnés ci-dessus [220].

D'une part, l'interprétation de la présence d'adduits protéiniques de paracétamol au niveau sérique demeure complexe. En effet, il est actuellement hasardeux de conclure qu'une insuffisance hépatique a priori d'étiologie indéterminée est secondaire au paracétamol sur la base de la détection de ces adduits protéiniques. D'autre part, pour qu'ils puissent avoir un impact précis sur la prise en charge, il faudrait que les adduits aient une cinétique précoce par rapport aux autres marqueurs et qu'ils puissent améliorer la quantification du risque ou du besoin de greffe face à un patient en insuffisance hépatique [220].

### **1.3.3. Le nomogramme de Buckley**

Ce nouveau nomogramme des taux de paracétamol en fonction des heures d'ingestion tiendrait compte des facteurs de risques et permettrait une prise de décision thérapeutique plus simple. Il débute à 150 mg/L de paracétamol (1000  $\mu$ mol/L) à 4 heures. Il intègre d'emblée une marge d'erreur possible et le risque propre aux patients à risque. Il est par ailleurs utilisé depuis quelques années en Nouvelle Zélande et en Australie [221].

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

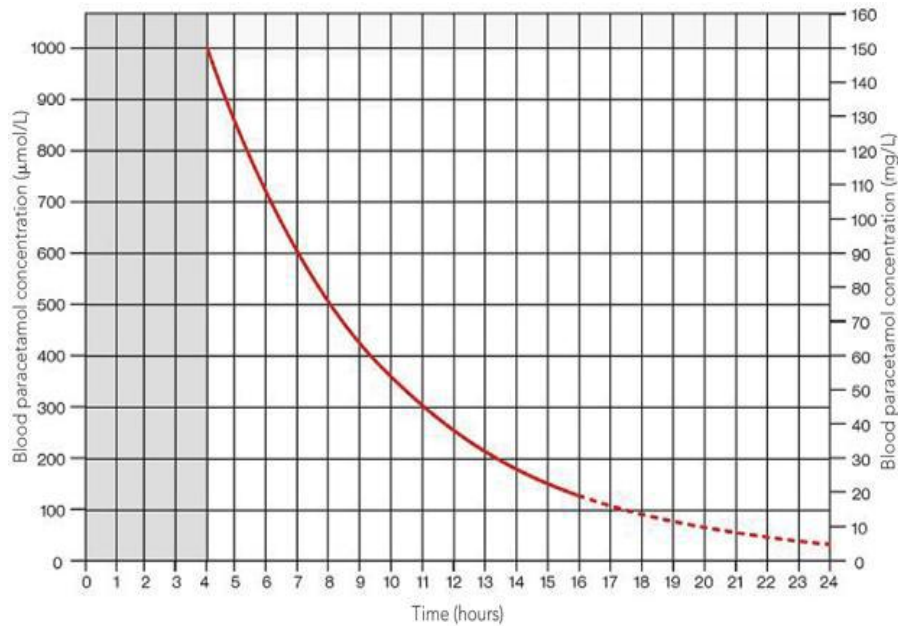


Figure 18: Nomogramme de Beckley [31].

### 2. Traitement de l'intoxication au paracétamol

Dans un premier temps, il est possible d'administrer un traitement immédiat par décontamination digestive si le patient se présente 2 heures suivant l'ingestion. Les patients pourront également recevoir l'antidote de référence, la N-acétylcystéine (NAC). Dans les cas où l'hépatotoxicité s'aggrave la transplantation hépatique sera le derniers recours [222].

#### 2.1. Traitement immédiat par la décontamination digestive

Chez l'adulte, le traitement initial pour un surdosage de paracétamol est la décontamination gastro-intestinale. L'absorption du paracétamol par voie digestive s'effectue dans les deux heures dans des circonstances normales, de sorte que la décontamination soit efficace [223].

##### 2.1.1. Lavage gastrique

C'est une méthode assez invasive. Il s'effectue au cours des 2 premières heures suivant l'ingestion de paracétamol. Après, il a été montré qu'il n'aurait aucun bénéfice clinique [224]. Il diminuerait de 39 % l'absorption digestive du paracétamol [225]. Mais il resterait moins efficace que le charbon activé.

Le lavage gastrique consiste à vider l'estomac de son contenu et à évacuer le toxique ingéré avant sa résorption digestive [224]. Il a été montré que le lavage gastrique après 2 heures n'aurait aucun bénéfice clinique [125]. Il est moins recommandé en routine lorsqu'il est utilisé avec de la N-acétylcystéine orale car il diminuerait l'absorption de la NAC [226].

## **Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol**

---

### **2.1.2. Charbon activé**

L'efficacité de l'administration de charbon active en prévention des complications d'une intoxication au paracétamol n'a pas été évaluée par des essais comparatifs randomisés. Cependant, il s'utilise le plus tôt possible dans l'intoxication au paracétamol lorsque la dose ingérée est potentiellement toxique [125]. Il peut être administré dans les 4 premières heures suivant l'ingestion. Son efficacité serait optimale dans les 2 premières heures [227]. Après la 6ème heure, son efficacité serait illusoire. Le charbon activé diminuerait l'absorption du paracétamol de 56 % [228]. Il s'utilise par voie orale en une dose unique de 1 g/kg. Il est commercialisé sous forme de solution buvable en flacon de 50 g sous le nom de Carbomix® ou Toxicarb®. La posologie habituelle est de 50 g [229]. Certaines études ont montré qu'il pouvait s'utiliser à la dose de 75 ou de 100 g [228] [230].

L'utilisation du charbon activé diminuerait l'incidence de l'hépatotoxicité. Son utilisation à 2 heures de l'ingestion requerrait une moindre quantité de NAC intraveineuse [232]. L'alcool et l'estomac plein réduiraient l'action du charbon activé. Son association au lavage gastrique n'aurait pas montré d'efficacité car la procédure s'allonge et entraîne un retard pour débiter l'antidote [228].

### **2.1.3. Autres méthodes**

Les techniques de décontamination digestive par vomissements provoqués, notamment par l'administration de sirop d'Ipéca [224].

#### **✓ Sirop d'Ipéca**

Il n'est plus utilisé depuis quelques années car il a été montré qu'il n'améliorait pas la morbidité lors d'ingestion massive de paracétamol [130]. De plus, son action serait plus faible que celle du charbon activé et du lavage gastrique et ses effets secondaires seraient assez néfastes (vomissements, léthargie, somnolence) [231].

## **2.2. Traitement symptomatique**

Dans un premier temps, il est nécessaire de traiter les manifestations digestives initiales en particulier de corriger les pertes hydro électrolytiques [232].

L'apport de glucose est administré en traitement symptomatique en cas d'insuffisance hépatocellulaire. En cas d'insuffisance rénale organique, il faut proscrire les médicaments néphrotoxiques, le furosémide et la compensation des pertes urinaires évitent l'emploi de l'épuration extrarénale [233].



## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

---

En cas d'intoxications très graves et surtout en cas d'insuffisance rénale une hémofiltration peut être une mesure additionnelle du traitement raisonnable [223]. Corrigeant ainsi l'atteinte en une à quatre semaines selon les cas [234].

### 2.3. Les antidotes

L'antidote est un médicament spécifique d'un toxique dont le mécanisme d'action est établi et dont l'utilisation améliore le pronostic fonctionnel ou vital de l'intoxication. Il agit soit en modifiant la cinétique du toxique, soit en diminuant ses effets au niveau de ses récepteurs ou de ses cibles spécifiques [235].

Il existe plusieurs antidotes mais avec le temps et l'expérience, un seul a été plus particulièrement utilisé en France, c'est la N-acétylcystéine (NAC) qui a prouvé son efficacité pour prévenir l'hépatotoxicité des intoxications au paracétamol. Il existe également la méthionine et la cystéamine, qui sont des antidotes moins utilisés [225].

#### 2.3.1. La cystéamine

Encore appelée  $\beta$ -mercaptoéthylamine, elle reste peu utilisée du fait de ses effets secondaires gastro-intestinaux et neurologiques (système nerveux central). Cet aminothiols stable résulte de la dégradation de la cystéine (acide aminé) [229] [235].

Elle permet une réduction de l'oxydation du paracétamol par inhibition du cytochrome P450-réductase. C'est une molécule radioprotectrice qui protège des effets ionisants des radiations et des agents alkylants mimétiques [236].

Son effet serait supérieur à la méthionine et elle serait efficace jusqu'à la 10<sup>ème</sup> heure après un surdosage en paracétamol. Elle protégerait de la nécrose hépatique ainsi que de l'alkylation des protéines cellulaires hépatiques [237].

#### 2.3.2. La méthionine

Encore appelée S-adénosyl-1-méthionine (acide aminé essentiel), elle augmenterait la synthèse hépatique du glutathion afin de réduire la déplétion hépatique et plasmatique causées par un surdosage en paracétamol. Son utilisation per os sera réalisée chez un patient conscient ne présentant pas de vomissements, à la dose de 36 mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures soit une dose totale de 648 mg/kg [231].

Son principal avantage est son faible coût et sa facilité d'administration. Elle est surtout utilisée lorsque la voie intraveineuse est impossible ou en cas d'intolérance à la NAC [128]. Son efficacité serait similaire à la NAC lorsqu'elle est utilisée dans la 1<sup>ère</sup> première heure

## **Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol**

---

suivant l'ingestion [238]. Son administration tardive (après la 10<sup>ème</sup> heure) pourrait entraîner une aggravation de l'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant des troubles hépatiques [235]. Son association à la NAC pourrait être intéressante pour les prises en charge tardives sans signes hépatiques [239].

### **2.3.3. La N-acétylcystéine**

La N-acétylcystéine possède une efficacité prouvée pour prévenir les hépatites par intoxication au paracétamol, en amenant la cystéine nécessaire à la reconstitution du glutathion, permettant de régénérer plus rapidement cette molécule. Elle n'a pas cependant de bénéfice démontré en cas d'intoxication à d'autres molécules.

En règle générale, une intoxication prise en charge dans les 10 heures suivant l'ingestion évolue vers une guérison [240]. Il est possible, lorsque le surdosage de paracétamol est connu, et datant de moins de 4 heures, de faire ingérer du charbon activé au patient juste avant de commencer le traitement par N-acétylcystéine. Cela permet une décontamination gastro-intestinale, ce traitement étant le plus efficace dans la première heure suivant l'intoxication [241].

#### **2.3.3.1. Mécanisme d'action de NAC**

La N-acétylcystéine a été utilisée pour la première fois en 1974 par Prescott LF. Cet antidote apporte, dans le plasma, de la cystéine qui est un précurseur du glutathion intracellulaire. Elle fournit des radicaux libres SH mais c'est aussi un chélateur des radicaux libres. Le glutathion est utile pour neutraliser la N-acétyl-p-benzoquinone imine issue de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P450 2E1. Lors d'une intoxication au paracétamol, le glutathion est consommé. La NAC sert à reconstituer le stock en glutathion grâce à son groupe sulfhydryl en favorisant la sulfuroconjugaison permettant de conjuguer le NAPQI en métabolite non toxique [130] [242].

Elle aurait probablement un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques [130] [243]. Il semblerait qu'elle agisse comme un antioxydant prévenant les réactions inflammatoires et la formation des microthrombi au niveau de la microcirculation [239]. La NAC augmenterait l'apport d'oxygène et son extraction périphérique. Ces deux dernières données auraient un rôle important dans l'efficacité du traitement tardif. Elle pourrait aussi prévenir la production de radicaux libres d'oxygène activés.

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

---

En effet, ces radicaux sont produits par conversion de la xanthine déshydrogénase et de la xanthine oxydase lors de la prise de paracétamol. Ils oxydent les groupements thiols et réduisent la contractilité myocardique [244].

### 2.3.3.2. Indication

L'indication de l'administration de la NAC doit être posée en fonction du paracétamolémie. Ce dosage du paracétamol doit être effectué en urgence et reporté sur le nomogramme prédictif de Prescott [231] [245]. Son administration sera réalisée le plus précocement possible dès que la dose ingérée est supérieure à 4-5 g ou 150 mg/kg chez l'adulte [176].

Son administration sera réalisée le plus précocement possible dès que la dose ingérée est supérieure à 4-5 g ou 150 mg/kg chez l'adulte [176].

La NAC procure une protection complète contre la nécrose hépatique, l'insuffisance rénale aiguë et le décès lorsqu'elle est administrée dans les 8 premières heures (PO) suivant le surdosage ou dans les 12 premières heures (IV) avant le pic de transaminase [127].

Il n'existerait pas de différence d'efficacité du traitement antidotique lorsqu'il est débuté avant la 4<sup>ème</sup> heure ou entre la 4<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> heure [246].

En cas de prise en charge tardive (supérieure à 8 h), la NAC doit être administrée sans attendre les résultats du paracétamolémie car ces formes sont plus susceptibles d'évoluer vers une hépatotoxicité [247].

Lorsque la dose ingérée est inconnue ou imprécise, le traitement sera débuté immédiatement et poursuivi en cas de paracétamolémie prélevée à la 4<sup>ème</sup> heure dans la zone de risque hépatotoxique ou en cas de calcul de la demi-vie plasmatique supérieur à 4 heures [224] [229].

Chez les malades utilisant un traitement inducteur enzymatique du cytochrome P450, le traitement par NAC doit être poursuivi si la paracétamolémie atteint 70 % voire même 50 % des limites indiquées par le nomogramme plasmatique. Il en est de même pour les patients alcooliques, les déficitaires en glutathion, les dénutris et les femmes enceintes [229]. L'administration de la NAC doit être envisagée après une intoxication (même si la paracétamolémie est basse ou indétectable) si le malade présente des signes d'insuffisance hépatique avec acidose, allongement du TP ou encéphalopathie [106] [134]. Il apparaît même efficace en cas d'hépatite aiguë grave non liée au paracétamol.

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

**Tableau 05** : Indications du traitement par N-acétyl-cystéine (NAC) [240].

Indication	Circonstance	Traitement antidotique
<b>DSI. 125 mg/kg (enfant) DSI ≥ 7,5 g (adulte)</b>	Paracétamolémie impossible	Oui
<b>Paracétamolémie réalisée entre quatre et dix heures après l'intoxication</b>	Pas de facteur de risque hépatique avant l'intoxication	Oui, si paracétamolémie au-dessus d'une ligne passant par 200 mg/l à la quatrième heure et 30 mg/l à la 15e heure du nomogramme de Rumack- Matthew
	Facteurs de risque hépatique Dénutrition, alcoolisme chronique Traitement par inducteurs enzymatiques : phénobarbital, carbamazépine phénytoïne, isoniazide, rifampicine	Oui, si paracétamolémie au-dessus d'une ligne débutant à 700 µmol/l à quatre heures (soit environ 100 mg/l)
<b>Paracétamolémie possible, heure de l'intoxication inconnue</b>		Répéter le dosage à 2 heures d'intervalle. Si la demi-vie plasmatique dépasse 4 heures : Traitement antidotique
<b>Paracétamolémie réalisée entre 10 et 24 heures après l'intoxication</b>		Dose de charge de NAC, sans attendre le résultat du dosage. Stop si celui-ci n'est pas dans la zone de risque hépatique.
<b>Paracétamolémie ≥ 24 heures</b>		Étude du nomogramme inutile. Traitement si : Paracétamolémie positive Fonction hépatique altérée Acidose métabolique liée à l'intoxication
<b>Intoxication avec une forme à libération prolongée</b>		Oui si : Dosage à H4 dans la zone de risque hépatique Premier dosage en zone non hépatotoxique, et deuxième dosage (quatre à six heures plus tard) en zone hépatotoxique

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

---

### 2.3.3.3. Protocole d'administration et posologies

Un facteur important dans l'évaluation de l'efficacité du NAC est le moment de l'initiation de la thérapie par rapport à l'ingestion. S'il est administré dans les 8 premières heures après l'intoxication l'antidote sera efficace. Il doit être administré immédiatement après le diagnostic de surdosage en paracétamol ou en cas de suspicion d'intoxication au paracétamol dans l'attente des résultats d'analyse [214]. La N Acétylcystéine, en urgence suite à une intoxication au paracétamol, peut être administré de 2 façons :

#### ✓ Par voie orale

Le protocole le plus utilisé est le protocole selon Rumack qui consiste en l'administration de :

- Une dose de charge de 140 mg/kg [4].
- Puis 70 mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures [224], en l'absence de vomissements ou de prise de charbon active [240].

La forme la plus utilisée est les granulés en sachets à 200 mg de NAC. Les granulés se dilueront dans des sodas ou des jus de fruit avec une dilution de 1 pour 3. En cas d'administration par sonde gastrique, la dilution à 5 % se réalise avec un soluté isotonique au sérum [229].

#### ✓ Par voie intraveineuse

Le protocole utilisé généralement consiste en l'administration de:

- 150 mg/kg de NAC en 60 minutes qui constitue une dose de charge (initialement la dose de charge était administrée en 15 minutes, augmentant ainsi le risque de survenue de réaction anaphylactoïde) [235] [248].
- Puis 50 mg/kg en 4 heures dans 500 ml de G5 % [235].
- Enfin 100 mg/kg pendant 16 heures, à renouveler si besoin, tant que la cytolyse persiste. Il est proposé actuellement de poursuivre ce protocole par une perfusion de 300 mg/kg sur 24 heures en cas d'hypertransaminasémie même en l'absence de paracétamol émie détectable [224] [235] .

Elle se présente en flacon de 5 g/25 ml. Elle s'utilise en solution diluée dans du glucosé à 5 %. Elle se conserve 24 heures, sous forme diluée, à température ambiante. Les flacons non ouverts se conservent à l'abri de la lumière.

✓ Un autre protocole proposé par Bronstein et al. consiste en l'administration de NAC sur 48 heures [229] [249] :

- Dose de charge : 140 mg/kg en 60 minutes

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

- Dose d'entretien : 70 mg/kg toutes les 4 heures pendant 48 heures. (soit 17 doses à 70 mg/kg). Soit un total de 1330 mg/kg en 48 heures.

**Tableau 06** : Protocoles standards d'administration de N-acétylcystéine (NAC) [250].

Protocole NAC IV 21heurs	Protocole NAC PO 72 heures
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1re dose : 150 mg/kg sur 1 heure</li><li>• 2e dose : 50 mg/kg sur 4 heures, soit 12,5 mg/kg/heure</li><li>• 3e dose : 100 mg/kg sur 16 heures, soit 6,25 mg/kg/heure</li></ul>	140 mg/kg puis 17 x 70 mg/kg toutes les 4 heures
<p><b>Le protocole de 21 heures doit être poursuivi 16 heures de plus (6,25 mg/kg/heure) en cas de paracétamolémie résiduelle ou si le patient présente une hépatotoxicité persistante à la fin de la troisième dose.</b></p> <p><b>Chez la femme enceinte ou chez le patient avec une hépatite fulminante, la deuxième dose de NAC IV est maintenue pendant une durée minimale de 48 heures.</b></p>	

### 2.3.3.4. Contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables

Malgré le bénéfice indéniable de la NAC chez les patients intoxiqués au paracétamol, cette molécule peut entraîner des effets secondaires. Les principaux effets secondaires rencontrés sont :

#### - Les vomissements

Ils seraient présents chez 33 % des patients bénéficiant d'un traitement oral. En cas de vomissements dans la première heure de traitement, il est nécessaire de redémarrer le protocole. Les vomissements pourront être contrecarrés en utilisant des antiémétiques sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> comme le granisétron ou l'ondansétron dont le plus connu est le Zophren® [229] [226].

#### - La réaction anaphylactoïde

Elle serait présente chez 10 à 15 % des patients ayant un traitement par NAC intraveineux. La NAC a un effet dose-dépendant lié à la dose de charge car la concentration plasmatique maximale est atteinte rapidement [251]. Elle surviendrait dans un délai de 15 à 75 minutes après le début de la perfusion. Sa résolution spontanée surviendrait en 30 minutes. Pour diminuer le risque de réaction anaphylactoïde, il suffirait de diminuer la vitesse de perfusion lors de la première dose de charge en allongeant le temps de la perfusion de 15 à 60 minutes [229] [251]. Lorsque les symptômes disparaissent, la perfusion pourra être reprise à une dose inférieure. Cette réaction anaphylactoïde ne serait pas due à un mécanisme immuno-allergique mais plutôt à une histamino-libération non spécifique [252]. Elle regroupe au

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

---

niveau clinique : les nausées, l'urticaire, le prurit, les bouffées vasomotrices et le rash maculo-papuleux [251]. Pour éviter cet effet indésirable, il est conseillé d'administrer la dose de charge sur 1 heure et non sur 15 min [233].

Il a également été observé des bronchospasmes, des oedèmes angiotoniques et plus généralement des réactions cutanées avec des crises d'urticaire légères [253] répondant généralement aux antihistaminiques. En cas de cirrhose, il est proposé de réduire la posologie à administrer [254].

La seule précaution à prendre avant de débiter un traitement par NAC, est de s'assurer que les patients ne présentent pas un terrain asthmatique car ces patients présentent des effets indésirables plus fréquents que dans la population générale mais ils ne sont pas pour autant plus graves [253]. Il a été montré que la NAC pouvait diminuer de façon significative le temps de prothrombine en l'absence d'anomalies hépatiques ou d'hémostase préalables. Cette baisse ne s'accompagne pas de modifications significatives des transaminases et n'a donc aucune conséquence clinique [223].

### 2.4. Traitements de l'hépatite fulminante

L'hépatite aigue sévère est définie par une hépatite aiguë avec un TP inférieur à 50 % survenant sur un foie sain. L'hépatite aigue devient grave quand une encéphalopathie s'y associe. Cette hépatite aigue grave, en fonction du temps d'installation, se divisera en hépatite aiguë fulminante (où le délai ictère-encéphalopathie sera de 2 semaines) et en hépatite subfulminante (où le délai sera compris entre 2 et 12 semaines) [241].

L'œdème cérébral reste la cause principale de décès au cours des hépatites fulminantes. Sa reconnaissance doit être précoce : il est un critère suffisant pour poser l'indication d'une transplantation hépatique [241].

Lorsque les signes d'une hépatite fulminante sont déclarés (encéphalopathie, un TP <30% avec un facteur V <30%, acidose lactique et insuffisance rénale), un contact avec un centre de transplantation hépatique doit être mis en place rapidement [224]. De plus, avant ce stade, le contact avec le centre de transplantation peut être établi dès les premiers signes d'une insuffisance hépatique : un ictère, une glycémie basse, une hyperammoniémie, une altération de la coagulation [255].

Lors de la phase tardive en complément du traitement par la NAC, il est indispensable lors de l'attente pour un transfert de greffe de surveiller d'autres paramètres tels

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

---

que la glycémie, la phosphorémie, le pH, le TP, les facteurs de coagulation et une éventuelle CIVD. Au cours de cette phase, il convient de corriger une hypoglycémie ou une hypophosphorémie ; des plasmas frais congelés seront à administrer en cas de saignements ; l'encéphalopathie peut être traitée par administration de mannitol (0,5-1mg/kg). Enfin, en cas d'insuffisance rénale, une dialyse ou une hémofiltration est initiée [234].

### 2.5. La transplantation hépatique

La transplantation hépatique reste le traitement de choix de l'hépatite fulminante, quelle que soit son étiologie, en l'absence de récupération spontanée. La survie à trois mois avoisine les 80 % dans les meilleures séries. Les critères de transplantation les plus simples à utiliser sont ceux de Clichy à savoir une encéphalopathie de stade III ou IV associée à un taux de facteur V inférieur à 20 % pour les patients de moins de 30 ans et de moins de 30 % pour ceux de plus de 30 ans. Le manque de donneurs et les complications du traitement immunosuppresseur à long terme ont amené de nombreuses équipes à réaliser des recherches pour élaborer des techniques de suppléance de la fonction hépatique [241].

Les paramètres de surveillance du patient développant une hépatite cytolytique retenus sont les suivants [234] :

- Le taux de prothrombine
- la créatinine plasmatique
- la glycémie
- la réserve alcaline
- la lactatémie
- la phosphorémie



## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

### 2.5.3. Critères de transplantation

**Tableau 07:** Critères devant recommander le recours à une transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante au paracétamol [256].

Critères du King's College	<b>pH artériel &lt; 7,3 (quel que soit le grade de l'encéphalopathie) ou Temps de prothrombine &gt; 100 s (ou INR &gt; 7) et créatininémie &gt; 3,4 mg/dl (300 µmol/l) et encéphalopathie hépatique de grade III ou IV</b>
Critères modifiés du King's College	Critères précédents et lactates initiaux > 3,5 mmol/l ou lactates après remplissage > 3,0 mmol/l
Critères de Clichy	Confusion ou coma et facteur V < 30 % (si âge > 30 ans) ou < 20 % (si âge < 30 ans)

### 2.5.4. Les contre-indications

- Une maladie hépatique maligne avec invasion macro-vasculaire ou tumeur diffuse.
- Une maladie extra-hépatique maligne.
- Une infection active ou non contrôlée par système hépatobiliaire.
- Une toxicomanie ou alcoolisme actif.
- Des facteurs psycho-sociaux, maladie psychiatrique chronique grave.
- Une mort encéphalique.
- Une maladie cardio-pulmonaire sévère ou autres co-morbidités [257].

### 2.5.5. Les techniques de transplantation

La technique la plus employée est la transplantation orthotopique [257]. La totalité du foie nécrosé subit une exérèse. Le greffon est ensuite transplanté. Ce type de transplantation hépatique représente 12,5 % des indications de transplantation hépatique en France pour les hépatites fulminantes et subfulminantes. Ce type de transplantation est le plus utilisé car il n'existe pas d'hypertension portale ni de dilatation veineuse susceptible de saigner. La survie avec ce type de transplantation est de 69, 65 et 63 % à 1, 3 et 5 ans pour les hépatites fulminantes [258].

Dans le cas des hépatites induites par le paracétamol, les capacités de régénération du foie sont importantes. Ainsi, peut-on proposer une transplantation auxiliaire. Elle commence par une hépatectomie droite ou gauche. Un greffon temporaire est alors mis en place jusqu'à

## Chapitre IV Evaluation du risque hépatotoxique et traitement de l'intoxication au paracétamol

---

régénération du foie natif [141]. Le but est de placer le greffon le plus haut possible sur la veine cave afin de favoriser le drainage sus-hépatique. La survie à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 52, 49 et 49 %. Elle est plus faible qu'avec la transplantation ortho topique sur foie total [31].

Le paracétamol, même en l'absence de surdosage, expose parfois à des hépatites fulminantes nécessitant une transplantation hépatique. A forte dose, il n'est pas plus efficace et on risque d'atteindre une dose toxique pour le foie. Mieux vaut respecter la posologie maximale quotidienne recommandée chez l'adulte sain et ne prendre que 3 grammes par jour en cas de facteurs de risques car le seuil de toxicité est diminué [259].

# **Conclusion**

## Conclusion

---

Le paracétamol est un médicament largement prescrit et utilisé. Cependant, l'image de produit sur qu'il véhicule n'en fait pas pour autant un produit de grande consommation. En effet, comme nous l'avons vu, pris à mauvais escient en surdosage, les conséquences peuvent s'avérer dramatiques malgré une prise en charge des intoxications du paracétamol par les services de soins très bien optimisée.

A l'heure où le nombre d'intoxications ne cesse de croître et où le désastre médical généré par la vente en libre-service des médicaments dans d'autres pays n'est plus à démontrer, il semble important de mesurer l'impact en termes de santé publique sur la question de la vente libre du paracétamol. De même, il est important de s'attarder sur la question des limites de l'automédication, et de s'interroger sur la capacité de chaque personne à se soigner toute seule tout en limitant les risques d'effets indésirables. Aujourd'hui, évités par le conseil pharmaceutique. Ces doutes pourront être levés en renforçant le rôle de conseil et de vigilance du pharmacien d'officine mais également en développant l'éducation thérapeutique des patients.

**Références**  
**Bibliographiques**

## Références bibliographique

---

### Référence :

- [1] Amar, P. J., & Schiff, E. R. (2007). Acetaminophen safety and hepatotoxicity—where do we go from here?. *Expert opinion on drug safety*, 6(4), 341-355.
- [2] Le Marec, C. (2005). Histoire du paracétamol. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 9(4), 321-328.
- [3] Tremblay, P. Y. (2015). Historique de l'acétaminophène, (6), 7.
- [4] Le Garrec, S., Burnat, P., & Gentes, P. (1994). Le paracétamol. *Lyon pharmaceutique*, 45(4), 227-242.
- [5] Mallet, C., Barrière, D. A., Ermund, A., Jönsson, B. A., Eschalier, A., Zygmunt, P. M., & Högestätt, E. D. (2010). TRPV 1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PloS one*, 5(9), e12748.
- [6] Nowak, J. Z., & Jozwiak-Bebenista, M. (2013). FD-APAP phenomenon: unprecedented worldwide popularity vs. toxic effects. *Military Pharm Med*, 4, 1-16.
- [7] Prescott, LF (2000). Paracétamol: passé, présent et futur. *Journal américain de thérapeutique*, 7 (2), 143-147.
- [8] Craig R C; Stitzel R (1994). Modern pharmacology. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p (33-37). Université Angers.
- [9] Biam, Paracétamol, 2001, disponible sur : <http://biam2.org/www/Sub755.html> (consulté le 13/10/11).
- [10] Driad, Y. (2009). Stabilité du paracétamol: application à un sachet produit en industrie pharmaceutique (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- [11] Européenne, P. (2008). 6ème édition, conseil d4 Europe.
- [12] Wittebole, X., & Hantson, P. (2002). Influence des relations toxicocinétiques-toxicodynamiques sur la prise en charge des patients intoxiqués. *Réanimation*, 11(7), 533-539.
- [13] Heading, R. C., Nimmo, J., Prescott, L. F., & Tohill, P. (1973). The dependence of paracétamol absorption on the rate of gastric emptying. *British journal of pharmacology*, 47(2), 415.
- [14] Prescott, L. F. (1983). Paracetamol overdose. *Drugs*, 25(3), 290-314.
- [15] Derlange, S. (2004). L'automédication de la personne âgée vue par le pharmacien d'officine: enquête auprès de 10 pharmaciens d'officine de l'Hérault.
- [16] Bannwarth, B., & Péhourcq, F. (2003). Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*, 63, 5-13.

## Références bibliographique

---

- [17] Depré, M., Van Hecken, A., Verbesselt, R., Tjandra-Maga, T. B., Gerin, M., & De Schepper, P. J. (1992). Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundamental & clinical pharmacology*, 6(6), 259-262.
- [18] Rawlins, M. D., Henderson, D. B., & Hijab, A. R. (1977). Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *European journal of clinical pharmacology*, 11(4), 283-286.
- [19] Tanaka, E. (1998). In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 23(4), 247-255.
- [20] Dangoumau, J. (2006). *Pharmacologie Générale*. Edition 2006. Département de pharmacologie-Université Victor Segalen Bordeaux 2, 207-215.
- [21] Notarianni, L. J., Oldham, H. G., & Bennett, P. N. (1987). Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *British journal of clinical pharmacology*, 24(1), 63-67.
- [22] Cardot, J. M., Aiache, J. M., Renoux, R., & Kantelip, J. P. (1985). Corrélation entre les taux salivaires et les taux plasmatiques de paracétamol. Intérêt pour les études de biodisponibilité. *STP pharma*, 1(2), 114-120.
- [23] Louvet, A., Boitard, J., Dharancy, S., Duriez, A., Deltenre, P., Paris, J. C., & Mathurin, P. (2006). La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 30(5), 769-774.
- [24] Faber, K., RauberLüthy, C., Kupferschmidt, H., & Ceschi, A. (2010, September). Intoxication aiguë au paracétamol. In *Forum Médical Suisse*, 38(10), 647-651.
- [25] Hodgman, M. J., & Garrard, A. R. (2012). A review of acetaminophen poisoning. *Critical care clinics*, 28(4), 499-516.
- [26] Prescott, L. F. (1980). Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *British journal of clinical pharmacology*, 10(S2), 291S-298S.
- [27] Bateman, D. N., & Vale, A. (2016). Paracetamol (acetaminophen). *Medicine*, 44(3), 190-192.
- [28] Tremblay, P. Y. (2011). Mécanismes d'action et de toxicité de l'acétaminophène. *Bull Info Toxicol*, 21(1).
- [29] Manyike, P. T., Kharasch, E. D., Kalhorn, T. F., & Slattery, J. T. (2000). Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67(3), 275-282.
- [30] Descotes, J., Payen, C., Pulce, C., Testud, F., & Vial, T. (1998). VIGI. *Rev Méd Int*, 19, 262-264.

## Références bibliographique

---

- [31] Bidault, M. (2011). Prise en charge des intoxications au paracétamol: étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de Limoges (Doctoral dissertation, [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine]. Université de Limoges, faculté de médecine).
- [32] Lumann H., Mohr K. (2003). Atlas de poche de pharmacologie. – 3<sup>ème</sup> éd. - Paris : Médecine Sciences Publications,. 381p.
- [33] Jin, F., Wan, C., Li, W., Yao, L., Zhao, H., Zou, Y., Huang, W. (2017). Formononetin protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity through enhanced NRF2 activity. *PloS one*, 12(2), e0170900.
- [34] Louvet, A., Cannesson, A., Colin, M., Mathurin, P., & Dharancy, S. (2010). Paracétamol: risque hépatique (dose thérapeutique et surdosage). *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 17(5), 437-443.
- [35] Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C., & Limat, S. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences.
- [36] Matari A, Bentchakal A. Validation analytique d'une méthode de dosage du paracétamol dans les suppositoires par HPLC [Mémoire]. (2015). Tizi Ouzou : Université Mouloud Mammeri.
- [37] Vuillet-A-Ciles, H., Buxeraud, J., & Nouaille, Y. (2013). Les médicaments de la douleur: les antalgiques de palier I. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(527), 21-26
- [38] Funk, C. D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *science*, 294(5548), 1871-1875.
- [39] Smith, W. L., DeWitt, D. L., & Garavito, R. M. (2000). Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annual review of biochemistry*, 69(1), 145-182.
- [40] Muth-Selbach, U. S., Tegeder, I., Brune, K., & Geisslinger, G. (1999). Acetaminophen Inhibits Spinal Prostaglandin E2Release after Peripheral Noxious Stimulation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 91(1), 231-239.
- [41] Graham, G. G., & Scott, K. F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American journal of therapeutics*, 12(1), 46-55.
- [42] Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18(10), 915-921.
- [43] Högestätt, E. D., Jönsson, B. A., Ermund, A., Andersson, D. A., Björk, H., Alexander, J. P., Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine



## Références bibliographique

---

AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, 280(36), 31405-31412.

[44] Saliba, S. W., Marcotegui, A. R., Fortwängler, E., Ditrich, J., Perazzo, J. C., Muñoz, E., & Fiebich, B. L. (2017). AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *Journal of neuroinflammation*, 14(1), 1-11.

[45] Barriere, D., Eschalier, A., & Mallet, C. (2010). Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament. *La lettre de l'institut UPSA de la douleur*, 33, 88.

[46] Ruud, L. E., Wilhelms, D. B., Eskilsson, A., Vasilache, A. M., Elander, L., Engblom, D., & Blomqvist, A. (2013). Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. *Neuropharmacology*, 71, 124-129.

[47] Casimir N, Antignac M, Farihotti R (2007). Antalgiques Non-Opiacés. In: *Le moniteur*, editor. *Médicaments 3e Édition* 395-412.

[48] KL, C. N. D. H. R., & Evanson, N. K. (2002). Tomsik J. Elton TS Simmons DL COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 13926-13931.

[49] Rezende, R. M., França, D. S., Menezes, G. B., Dos Reis, W. G. P., Bakhle, Y. S., & Francischi, J. N. (2008). Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *British Journal of Pharmacology*, 153(4), 760-768.

[50] Hinz, B., Cheremina, O., & Brune, K. (2008). Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *The FASEB journal*, 22(2), 383-390.

[51] Dubray C. [07/04/2014] – Pourquoi le paracétamol a-t-il un tel succès ? [En ligne]. - Adresse URL : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2010/06/13/10269-pourquoi-paracetamol--t-il-tel-succes?position=1&keyword=parac%C3%A9tamol>.

[52] Hama, A. T., & Sagen, J. (2010). Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain. *Neuropharmacology*, 58(4-5), 758-766.

[53] Harvison, P. J., Egan, R. W., Gale, P. H., & Nelson, S. D. (1986). Acetaminophen as a cosubstrate and inhibitor of prostaglandin H synthase. In *Biological Reactive Intermediates III* (pp. 739-747). Springer, Boston, MA.

[54] Zygmunt, P. M., Chuang, H. H., Movahed, P., Julius, D., & Högestätt, E. D. (2000). The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *European journal of pharmacology*, 396(1), 39-42.

## Références bibliographique

---

- [55] Mallet, C., Daulhac, L., Bonnefont, J., Ledent, C., Etienne, M., Chapuy, E., & Eschalier, A. (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain*, 139(1), 190-200.
- [56] Barriere, D. A., Mallet, C., Blomgren, A., Simonsen, C., Daulhac, L., Libert, F., & Eschalier, A. (2013). Fatty acid amide hydrolase-dependent generation of antinociceptive drug metabolites acting on TRPV1 in the brain. *PLoS One*, 8(8), e70690.
- [57] Barriere D. [29/07/2014] - Le paracétamol une pro-drogue qui implique un métabolite actif le para-aminophénol. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.auvergnesciences.com/blog/2010/11/16/112010-le-paracetamol-une-pro-drogue-qui-implique-un-metabolite-actif-le-para-aminophenol/>.
- [58] Vuillet-A-Ciles, H., Buxeraud, J., & Nouaille, Y. (2013). Les antalgiques en pratique courante. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(527), 35-38.
- [59] Tjølsen, A., Lund, A., & Hole, K. (1991). Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *European journal of pharmacology*, 193(2), 193-201.
- [60] Timour, Q. (1999). *Odonto-pharmacologie clinique*.
- [61] Jouzeau, J. Y., Daouphars, M., Benani, A., & Netter, P. (2004). Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28, 7-17.
- [62] Alloui, A., Chassaing, C., Schmidt, J., Ardid, D., Dubray, C., Cloarec, A., & Eschalier, A. (2002). Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *European journal of pharmacology*, 443(1-3), 71-77
- [63] Bonnet, F. (2007). Nouveautés concernant le paracétamol Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism, 371-378.
- [64] Pini, L. A., Sandrini, M., & Vitale, G. (1996). The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *European journal of pharmacology*, 308(1), 31-40.
- [65] Pini, L. A., Vitale, G., Ottani, A., & Sandrini, M. (1997). Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280(2), 934-940.
- [66] Courade, J. P., Caussade, F., Martin, K., Besse, D., Delchambre, C., Hanoun, N., & Cloarec, A. (2001). Effects of acetaminophen on monoaminergic systems in the rat central nervous system. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 364(6), 534-537.

## Références bibliographique

---

- [67] Pickering, G., Esteve, V., Lorient, M. A., Eschalier, A., & Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84(1), 47-51.
- [68] Pickering, G., Lorient, M. A., Libert, F., Eschalier, A., Beaune, P., & Dubray, C. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(4), 371-378.
- [69] Bandschapp, O., Filitz, J., Urwyler, A., Koppert, W., & Ruppen, W. (2011). Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. *Pain*, 152(6), 1304-1310.
- [70] El Abbouni, A. (2012). Prise en charge des intoxications au paracétamol: Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- [71] Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2016). Atlas de poche de pharmacologie. Lavoisier-Médecine sciences.
- [72] Stora D. (2012). Dictionnaire de dispensation des médicaments. -15<sup>ème</sup> éd. – Rueil Malmaison : Wolters Kluwer France,. 1385p.
- [73] Jouet, L. (2014). Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français. Enjeux de la libéralisation du paracétamol, [Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie]. Université Angers, département de Pharmacie.
- [74] Olive, G. (2006). Traitement analgésique/antipyrétique: ibuprofène ou paracétamol? Mise au point. *Thérapies*, 61(2), 151-160.
- [75] Prescott, L. F. (2000). Paracetamol, alcohol and the liver. *British journal of clinical pharmacology*, 49(4), 291-301.
- [76] Vital Durand, D., & Le Jeune, C. D. (2013). Guide Pratique des médicaments. 32e ed. Paris: Maloine,107-120.
- [77] Craig, R., & Stitzel, R. (1994). *Modern pharmacology*. 4ème éd. Boston: Little,126-130.
- [78] Faure, S. (2010). Analgésiques antipyrétiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 49(492), 45-48.
- [79] Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38.
- [80] Kirschink, H., Nishido K., HianoT., 2008. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. pp: 1296 1305.

## Références bibliographique

---

- [81] Faivre, C., Lejeune, R., Staub, H., & Goetz, P. (2006). Zingiber officinale Roscoe. *Phytothérapie*, 4(2), 99-102.
- [82] Pastre, J. (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques (Doctoral dissertation).
- [83] Bonnefont-Rousselot, D., Beaudeau, J. L., Thérond, P., Peynet, J., Legrand, A., & Delattre, J. (2004, May). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 62, No. 3, pp. 147-157). Elsevier Masson.
- [84] Pincemail, J., Bonjean, K., Cayeux, K., & Defraigne, J. O. (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 233-239.
- [85] Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- [86] Mohammedi, Z. (2006). Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen. Mémoire de Magister. Université Abou Bakr Belkaïd Tlemcen. 105p.
- [87] Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du rhumatisme*, 74(7), 636-643.
- [88] Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, (11/12), 108-117.
- [89] Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science & sports*, 10(1), 1-13.
- [90] Dhalla, N. S., Temsah, R. M., & Netticadan, T. (2000). Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of hypertension*, 18(6), 655-673.
- [91] Gardès-Albert, M., & Jore, D. (2005). Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris: Lavoisier, 1-23.
- [92] Lambert, J. C., Heath, S., Even, G., Champion, D., Slegers, K., Hiltunen, M., ... & Letenneur, L. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 41(10), 1094-1099.
- [93] Dawson, T. L., Gores, G. J., Nieminen, A. L., Herman, B. R. I. A. N., & Lemasters, J. J. (1993). Mitochondria as a source of reactive oxygen species during reductive stress in rat hepatocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 264(4), C961-C967.

## Références bibliographique

---

- [94] Kruidenier, L. A., & Verspaget, H. W. (2002). oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease—radicals or ridiculous?. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(12), 1997-2015.
- [95] Gutteridge, J. M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-biological interactions*, 91(2-3), 133-140.
- [96] Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). Radicaux libres et stress oxydant (aspects biologiques et pathologiques).
- [97] Kahina, B., 2011. Etude de l'effet de l'antioxydant naturel et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge. Mémoire magister. Université Mouloud mammeri. Tizi-Ouzou. . P40-41.
- [98] Goudable, J., & Favier, A. (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11(2), 115-120.
- [99] Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32(8), 595-603.
- [100] Sharma P, Jha AB, Dubey RS, Pessarakli M (2012). "Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions." *Journal of Botany*: 1-26.
- [101] Baudin, B. (2006). Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *mt cardio*, 2(1), 43-52.
- [102] Dickinson, D. A., & Forman, H. J. (2002). Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical pharmacology*, 64(5-6), 1019-1026.
- [103] Couto, N., Malys, N., Gaskell, S. J., & Barber, J. (2013). Partition and turnover of glutathione reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a proteomic approach. *Journal of proteome research*, 12(6), 2885-2894.
- [104] Knapen, M. F., Zusterzeel, P. L., Peters, W. H., & Steegers, E. A. (1999). Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 82(2), 171-184.
- [105] Lallement, P. A. (2014). Caractérisation biochimique et fonctionnelle de glutathion transférases à cystéine catalytique de peuplier (*Populus trichocarpa*) (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- [106] Heard, K. J. (2008). Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 285-292.
- [107] Lu, S. C. (2013). "Glutathione synthesis." *Biochim Biophys Acta* 1830(5): 3143-3153.

## Références bibliographique

---

- [108] Seelig, G. F., & Meister, A. (1985). [47] Glutathione biosynthesis;  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase from rat kidney. *Methods in enzymology*, 113, 379-390.
- [109] Choi, J., Liu, R. M., Kundu, R. K., Sangiorgi, F., Wu, W., Maxson, R., & Forman, H. J. (2000). Molecular mechanism of decreased glutathione content in human immunodeficiency virus type 1 Tat-transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*, 275(5), 3693-3698.
- [110] Foyer, C. H., & Noctor, G. (2005). Redox homeostasis and antioxidant signaling: a metabolic interface between stress perception and physiological responses. *The Plant Cell*, 17(7), 1866-1875.
- [111] Meister, A. (1988). Glutathione metabolism and its selective modification. *Journal of biological chemistry*, 263(33), 17205-17208.
- [112] Beckett, G. J., & Hayes, J. D. (1993). Glutathione S-transferases: biomedical applications. In *Advances in clinical chemistry* (Vol. 30, pp. 281-380). Elsevier.
- [113] Desmots, F., Rissel, M., Loyer, P., Turlin, B., & Guillouzo, A. (2001). Immunohistological analysis of glutathione transferase A4 distribution in several human tissues using a specific polyclonal antibody. *Journal of histochemistry & cytochemistry*, 49(12), 1573-1579.
- [114] Lu, S. C. (2009). "Regulation of glutathione synthesis." *Mol Aspects Med* 30(1-2): 42-59.
- [115] Griffith, O. W., & Meister, A. (1979). Translocation of intracellular glutathione to membrane-bound  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase as a discrete step in the  $\gamma$ -glutamyl cycle: glutathionuria after inhibition of transpeptidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(1), 268-272.
- [116] Pastore, A., Federici, G., Bertini, E., & Piemonte, F. (2003). Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica chimica acta*, 333(1), 19-39.
- [117] Binkley, F., & Nakamura, K. (1948). Metabolism of glutathione I. Hydrolysis by tissues of the rat. *Journal of Biological Chemistry*, 173(1), 411-421.
- [118] Hanigan, M. H., & Pitot, H. C. (1985). Gamma-glutamyl transpeptidase—its role in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*, 6(2), 165-172.
- [119] Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.
- [120] Kosower, N. S., & Kosower, E. M. (1978). The glutathione status of cells. In *International review of cytology* (Vol. 54, pp. 109-160). Academic Press.
- [121] Tapiero, H. (2012). *Acides gras, acides aminés et peptides-Prévention des maladies humaines: prévention des maladies humaines*. EDK Editions.

## Références bibliographique

---

- [122] Kalsi, S. S., Dargan, P. I., Waring, W. S., & Wood, D. M. (2011). A review of the evidence concerning hepatic glutathione depletion and susceptibility to hepatotoxicity after paracetamol overdose. *Open Access Emergency Medicine: OAEM*, 3, 87.
- [123] McGill, M. R., & Jaeschke, H. (2013). Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical research*, 30(9), 2174-2187.
- [124] Collin, C. (2012). Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- [125] Zimmerman, H. J., & Maddrey, W. C. (1995). Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*, 22(3), 767-773.
- [126] Bellier, R. (1981). Toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique : revue de littérature et proposition d'un protocole d'évaluation en période postopératoire (Doctorat dissertation, université de Limoges).
- [127] Makin, A. J., Wendon, J., & Williams, R. (1995). A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology*, 109(6), 1907-1916.
- [128] Greene, S. L., Dargan, P. I., & Jones, A. L. (2005). Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgraduate medical journal*, 81(954), 204-216.
- [129] Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., ... & Lee, W. M. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 42(6), 1364-1372.
- [130] Jones, A. L., & Lheureux, P. (1998). Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol 2e partie La phase tardive. *Reanimation Urgences*, 7(6), 650-658.
- [131] Burns M.J., Friedman S.L. et al. Acetaminophen poisoning in adults: pathophysiology, presentation and diagnosis. [En ligne]. Disponible sur [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (consulté le 23 février 2011).
- [132] Sweetman, S. C. (Ed.). (2009). *Martindale: the complete drug reference* (Vol. 3709). London: Pharmaceutical press.
- [133] Jones, A. L., & Dargan, P. I. (2008). Toxicologie d'urgence.
- [134] Hinson, J. A., Roberts, D. W., & James, L. P. (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. In *Adverse drug reactions* (pp. 369-405). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [135] Mégarbane, B., Deye, N., & Baud, F. (2007). Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation*, 16(7-8), 632-642.

## Références bibliographique

---

- [136] Hengy, B., Hayi-Slayman, D., Page, M., Christin, F., Baillon, J. J., Ber, C. E., ... & Rimmelé, T. (2009). Acute renal failure after acetaminophen poisoning: report of three cases. *Canadian journal of anaesthesia= Journal canadien d'anesthésie*, 56(10), 770-774.
- [137] Knell, A. J. (1975). Risk of hepatic coma in paracetamol poisoning. *Lancet (London, England)*, 2(7943), 1039.
- [138] Terneus, M. V., Brown, J. M., Carpenter, A. B., & Valentovic, M. A. (2008). Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAME) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose. *Toxicology*, 244(1), 25-34.
- [139] Albichr, I. S., & Hantson, P. (2018). Le paracétamol à dose thérapeutique: quelles populations à risque d'hépatotoxicité?. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30(1), 19-34.
- [140] Beasley, R., Clayton, T., Crane, J., von Mutius, E., & Lai, C. K. (2009). Paracetamol as a risk factor for allergic disorders—Authors' reply. *The Lancet*, 373(9658), 120-121.
- [141] Claverie I., Hedde H. (2008). *Pharmacologie générale et toxicologie*. - 2<sup>ème</sup> éd. - Rueil Malmaison : Porphyre,. 100p.
- [142] Corcoran, G. B., Racz, W. J., Smith, C. V., & Mitchell, J. R. (1985). Effects of N-acetylcysteine on acetaminophen covalent binding and hepatic necrosis in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232(3), 864-872.
- [143] Streeter, AJ, Dahlin, DC, Nelson, SD et Baillie, TA (1984). La liaison covalente de l'acétaminophène aux protéines. Preuve de résidus de cystéine comme sites principaux d'arylation in vitro. *Interactions chimico-biologiques* , 48 (3), 349-366.
- [144] Bae, M. A., Pie, J. E., & Song, B. J. (2001). Acetaminophen induces apoptosis of C6 glioma cells by activating the c-Jun NH2-terminal protein kinase-related cell death pathway. *Molecular pharmacology*, 60(4), 847-856.
- [145] Jaeschke, H., & Bajt, M. L. (2006). Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicological sciences*, 89(1), 31-41.
- [146] Jaeschke, H., Knight, TR et Bajt, ML (2003). Le rôle du stress oxydant et des espèces azotées réactives dans l'hépatotoxicité de l'acétaminophène. *Lettres de toxicologie* , 144 (3), 279-288.
- [147] Hanawa, N., Shinohara, M., Saberi, B., Gaarde, WA, Han, D., et Kaplowitz, N. (2008). Rôle de la translocation de JNK vers les mitochondries conduisant à l'inhibition de la bioénergie des mitochondries dans les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène. *Journal of Biological Chemistry* , 283 (20), 13565-13577.



## Références bibliographique

---

- [148] Couverture, C., Mansouri, A., Knight, TR, Bajt, ML, Lemasters, JJ, Pessayre, D., et Jaeschke, H. (2005). Dommages à l'ADN nucléaire mitochondrial et endonucléase induits par le peroxy-nitrite dans l'hépatotoxicité de l'acétaminophène. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , 315 (2), 879-887.
- [149] Hinson, JA, Pike, SL, Pumford, NR et Mayeux, PR (1998). Adduits protéiques de la nitrotyrosine dans les zones centrolobulaires hépatiques après des doses toxiques d'acétaminophène chez la souris. *Recherche chimique en toxicologie* , 11 (6), 604-607.
- [150] Begriche, K., Massart, J., Robin, M. A., Borgne-Sanchez, A., & Fromenty, B. (2011). Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of hepatology*, 54(4), 773-794.
- [151] Michaut, A. (2015). Mise au point d'un modèle de stéatose hépatique liée à l'obésité: application à l'étude de la toxicité du paracétamol (Doctoral dissertation, Rennes 1).
- [152] Michael, S. L., Pumford, N. R., Mayeux, P. R., Niesman, M. R., & Hinson, J. A. (1999). Pretreatment of mice with macrophage inactivators decreases acetaminophen hepatotoxicity and the formation of reactive oxygen and nitrogen species. *Hepatology*, 30(1), 186-195.
- [153] Viala A (2005). Paracétamol. In : Viala A, Botta A, eds. *Toxicologie*. 2e édition., Paris : Lavoisier 737-9.
- [154] Burian, M., & Geisslinger, G. (2005). COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & therapeutics*, 107(2), 139-154.
- [155] James, L. P., Mayeux, P. R., & Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug metabolism and disposition*, 31(12), 1499-1506.
- [156] Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 51(2), 679-689.
- [157] Begriche, K., Massart, J., Robin, M. A., Bonnet, F., & Fromenty, B. (2013). Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 58(4), 1497-1507.
- [158] Graham, G. G., Graham, R. I., & Day, R. O. (2002). Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Current pharmaceutical design*, 8(12), 1063-1075.
- [159] Aronoff, D. M., Oates, J. A., & Boutaud, O. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H 2 synthases.

## Références bibliographique

---

- [160] Newton, J. F., Hoefle, D. I. A. N. E., Gemborys, M. W., Mudge, G. H., & Hook, J. B. (1986). Metabolism and excretion of a glutathione conjugate of acetaminophen in the isolated perfused rat kidney. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 237(2), 519-524.
- [161] Eriksson, L. S., Broome, U., Kalin, M., & Lindholm, M. (1992). Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *Journal of internal medicine*, 231(5), 567-570.
- [162] Bray, G. P., Mowat, C., Muir, D. F., Tredger, J. M., & Williams, R. (1991). The effect of chronic alcohol intake on prognosis and outcome in paracetamol overdose. *Human & experimental toxicology*, 10(6), 435-438.
- [163] Licht, H., Seeff, LB et Zimmerman, HJ (1980). Potentialisation apparente de l'hépatotoxicité de l'acétaminophène par l'alcool. *Annales de médecine interne* , 92 (4), 511-511.
- [164] Sato, C. H. I. F. U. M. I., & Lieber, C. S. (1981). Mechanism of the preventive effect of ethanol on acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 218(3), 811-815.
- [165] Cheng, J., Ma, X., Krausz, K. W., Idle, J. R., & Gonzalez, F. J. (2009). Rifampicin-activated human pregnane X receptor and CYP3A4 induction enhance acetaminophen-induced toxicity. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(8), 1611-1621.
- [166] Kalsi, SS, Wood, DM, Waring, WS et Dargan, PI (2011). L'induction des isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 augmente-t-elle le risque de toxicité hépatique après un surdosage de paracétamol?. *Médecine d'urgence en libre accès: OAEM* , 3 , 69.
- [167] Sinclair, J. F., Szakacs, J. G., Wood, S. G., Walton, H. S., Bement, J. L., Gonzalez, F. J., & Sinclair, P. R. (2000). Short-term treatment with alcohols causes hepatic steatosis and enhances acetaminophen hepatotoxicity in Cyp2e1 (-/-) mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 168(2), 114-122.
- [168] Snawder, J. E., Roe, A. L., Benson, R. W., & Roberts, D. W. (1994). Loss of CYP2E1 and CYP1A2 activity as a function of acetaminophen dose: relation to toxicity. *Biochemical and biophysical research communications*, 203(1), 532-539.
- [169] Wolf, K. K., Wood, S. G., Allard, J. L., Hunt, J. A., Gorman, N., Walton-Strong, B. W., & Greenblatt, D. J. (2007). Role of CYP3A and CYP2E1 in alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity: comparison of wild-type and Cyp2e1 (-/-) mice. *Drug metabolism and disposition*, 35(7), 1223-1231.
- [170] Riordan, S. M., & Williams, R. (2002). Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addiction biology*, 7(2), 191-206.

## Références bibliographique

---

- [171] Héту, C. et Joly, JG (1985). Différences dans la durée de l'amélioration des activités d'oxydase à fonctions mixtes hépatiques chez les rats nourris à l'éthanol après le retrait. *Pharmacologie biochimique*, 34 (8), 1211-1216.
- [172] Perrot, N., Nalpas, B., Yang, C. S., & Beaune, P. H. (1989). Modulation of cytochrome P450 isozymes in human liver, by ethanol and drug intake. *European journal of clinical investigation*, 19(6), 549-555.
- [173] Schmidt, L. E., Dalhoff, K., & Poulsen, H. E. (2002). Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*, 35(4), 876-882.
- [174] Ali, F. M., Boyer, E. W., & Bird, S. B. (2008). Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. *Alcohol*, 42(3), 213-218.
- [175] Ferner, R. E., Dear, J. W., & Bateman, D. N. (2011). Management of paracetamol poisoning. *Bmj*, 342, d2218.
- [176] Dargan, P. I., & Jones, A. L. (2002). Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Critical Care*, 6(2), 108.
- [177] Whitcomb, D. C., & Block, G. D. (1994). Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *Jama*, 272(23), 1845-1850.
- [178] Claridge, L. C., Eksteen, B., Smith, A., Shah, T., & Holt, A. P. (2010). Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *Bmj*, 341.
- [179] O'Shea, D., Davis, S. N., Kim, R. B., & Wilkinson, G. R. (1994). Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 56(4), 359-367.
- [180] Price, V. F., Miller, M. G., & Jollow, D. J. (1987). Mechanisms of fasting-induced potentiation of acetaminophen hepatotoxicity in the rat. *Biochemical pharmacology*, 36(4), 427-433.
- [181] Farrell, G. C., Cooksley, W. G. E., & Powell, L. W. (1979). Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 26(4), 483-492.
- [182] Bray, G. P., Harrison, P. M., O'Grady, J. G., Tredger, J. M., & Williams, R. (1992). Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Human & experimental toxicology*, 11(4), 265-270.
- [183] Nolan, C. M., Sandblom, R. E., Thummel, K. E., Slattery, J. T., & Nelson, S. D. (1994). Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest*, 105(2), 408-411.

## Références bibliographique

---

- [184] Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2013). Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 17(4), 587-607.
- [185] Aronson, J. K. (2010). *Meyler's side effects of drugs in cancer and immunology*. Elsevier.
- [186] Ueshima, Y., Tsutsumi, M., Takase, S., Matsuda, Y., & Kawahara, H. (1996). Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 25a-28a.
- [187] Critchley, J. A., Nimmo, G. R., Gregson, C. A., Woolhouse, N. M., & Prescott, L. F. (1986). Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *British journal of clinical pharmacology*, 22(6), 649-657.
- [188] Harrill, A. H., Watkins, P. B., Su, S., Ross, P. K., Harbourt, D. E., Stylianou, I. M., ... & Smith, P. C. (2009). Mouse population-guided resequencing reveals that variants in CD44 contribute to acetaminophen-induced liver injury in humans. *Genome research*, 19(9), 1507-1515.
- [189] Williams, C. D., Koerner, M. R., Lampe, J. N., Farhood, A., & Jaeschke, H. (2011). Mouse strain-dependent caspase activation during acetaminophen hepatotoxicity does not result in apoptosis or modulation of inflammation. *Toxicology and applied pharmacology*, 257(3), 449-458.
- [190] Tarloff, J. B., Khairallah, E. A., Cohen, S. D., & Goldstein, R. S. (1996). Sex-and age-dependent acetaminophen hepato-and nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats: role of tissue accumulation, nonprotein sulfhydryl depletion, and covalent binding. *Toxicological Sciences*, 30(1), 13-22.
- [191] Watkins, P. B., Kaplowitz, N., Slattery, J. T., Colonese, C. R., Colucci, S. V., Stewart, P. W., & Harris, S. C. (2006). Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *Jama*, 296(1), 87-93.
- [192] Bies, R. R. (2006). Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *Journal of Clinical Pharmacology*, 46(9), 1052-1053.
- [193] Heard, K., Green, J. L., Bailey, J. E., Bogdan, G. M., & Dart, R. C. (2007). A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(2), 283-290.
- [194] Bizovi, K. E., & Smilkstein, M. J. (2002). Acetaminophen. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Seventh Edition. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (Eds). New York, McGraw-Hill, 480-501.

## Références bibliographique

---

- [195] Labaune, J. P., & Wepierre, J. (1984). Pharmacocinétique: principes fondamentaux.
- [196] Lauterburg, B. H. (2002). Analgesics and glutathione. *American journal of therapeutics*, 9(3), 225-232.
- [197] Myers, R. P., Li, B., Fong, A., Shaheen, A. A. M., & Quan, H. (2007). Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC public health*, 7(1), 143.
- [198] Stine, J. G., & Lewis, J. H. (2011). Drug-induced liver injury: a summary of recent advances. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(7), 875-890.
- [199] Nguyen, G. C., Sam, J., & Thuluvath, P. J. (2008). Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology*, 48(4), 1336-1341.
- [200] Maddox, J. F., Amuzie, C. J., Li, M., Newport, S. W., Sparkenbaugh, E., Cuff, C. F., ... Ganey, P. E. (2010). Bacterial- and viral-induced inflammation increases sensitivity to acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 73(1), 58-73.
- [201] Gandhi, A., Guo, T., & Ghose, R. (2010). Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in regulating tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) mediated increase of acetaminophen (APAP) and chlorpromazine (CPZ) toxicity in murine hepatocytes. *The Journal of toxicological sciences*, 35(2), 163-173.
- [202] Uehara, T., Kosyk, O., Jeannot, E., Bradford, B. U., Tech, K., Macdonald, J. M., ... & Tryndyak, V. P. (2013). Acetaminophen-induced acute liver injury in HCV transgenic mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 266(2), 224-232.
- [203] Forget, P., Wittebole, X., & Laterre, P. F. (2009). Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. *British journal of anaesthesia*, 103(6), 899-900.
- [204] Fromenty, B. (2013). Drug-induced liver injury in obesity. *Journal of Hepatology*, 58(4), 824-826.
- [205] Michaut, A., Moreau, C., Robin, MA et Fromenty, B. (2014). Lésions hépatiques induites par l'acétaminophène dans l'obésité et la stéatose hépatique non alcoolique. *Liver International*, 34 (7), e171-e179.
- [206] Aubert, J., Begriche, K., Delannoy, M., Morel, I., Pajaud, J., Ribault, C., ... & Robin, M. A. (2012). Differences in early acetaminophen hepatotoxicity between obese ob/ob and db/db mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 342(3), 676-687.

## Références bibliographique

---

- [207] Kučera, O., Roušar, T., Staňková, P., Haňáčková, L., Lotková, H., Podhola, M., & Červinková, Z. (2012). Susceptibility of rat non-alcoholic fatty liver to the acute toxic effect of acetaminophen. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27(2), 323-330.
- [208] van Rongen, A., Välitälo, P. A., Peeters, M. Y., Boerma, D., Huisman, F. W., van Ramshorst, B., ... & Knibbe, C. A. (2016). Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen. *Clinical pharmacokinetics*, 55(7), 833-847.
- [209] Holt, E. W., DeMartini, S., & Davern, T. J. (2015). Acute liver failure due to acetaminophen poisoning in patients with prior weight loss surgery. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(9), 790-793.
- [210] Arno, A. G., Farré, M., Rodríguez-Morató, J., Ramon, J. M., Pérez-Mañá, C., Papaseit, E., & Nino, O. C. (2017). Pharmacokinetics in morbid obesity: influence of two bariatric surgery techniques on paracetamol and caffeine metabolism. *Obesity surgery*, 27(12), 3194-3201.
- [211] Seirafi, M., Iten, A., & Hadengue, A. (2007). Acetaminophen: hepatotoxicity at therapeutic doses and risk factors. *Revue medicale suisse*, 3(129), 2345.
- [212] Larocque, A., & Bailey, B. (2010). Évaluation du risque d'hépatotoxicité après ingestion de paracétamol: où en sommes-nous en 2010?. *Réanimation*, 19(6), 545-551.
- [213] Sweetman, S. C. (Ed.). (2009). *Martindale: the complete drug reference* (Vol. 3709). London: Pharmaceutical press.
- [214] Farrell, S. E. (2014). Acetaminophen toxicity. *Medscape Reference: Drugs, Disease, and Procedures* [Online Article][diunduh 9 desember 2017]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com>.
- [215] Der Saharian.G., Nahon.M., N-acétylcystéine, *Serveur Urgences-online*, 2009, disponible sur : [http://www.urgences-serveur.fr/Nacetylcysteine\\_883.html](http://www.urgences-serveur.fr/Nacetylcysteine_883.html) (consulté le 04/10/20).
- [216] Rumack, B. H., & Matthew, H. (1975). Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871, 876.
- [217] Rumack, B. H. (2002). Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Journal of toxicology: clinical toxicology*, 40(1), 3-20.
- [218] Sivilotti, M. L. A., Good, A. M., Yarema, M. C., Juurlink, D. N., & Johnson, D. W. (2005). A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure. *Clinical Toxicology*, 43(4), 229-234.

## Références bibliographique

---

- [219] Sivilotti, M. L., Yarema, M. C., Juurlink, D. N., Good, A. M., & Johnson, D. W. (2005). A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Annals of emergency medicine*, 46(3), 263-271.
- [220] Bond, G. R. (2009). Acetaminophen protein adducts: a review. *Clinical toxicology*, 47(1), 2-7.
- [221] Daly, F. F., Fountain, J. S., Murray, L., Graudins, A., & Buckley, N. A. (2008). Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand—explanation and elaboration. *Medical Journal of Australia*, 188(5), 296.
- [222] Bagou, G., Berthier, F., Bertrand, C., Comte, G., Debierre, V., & Facon, A. (2009). Guide d'aide à la régulation au SAMU centre 15. Édition: 2e édition. Paris: SFEM Editions.
- [223] Mégarbane, B., Fortin, J. L., & Hachelaf, M. (2008). Les intoxications: prise en charge initiale. Urgences pratiques publications.
- [224] Mégarbane, B., Doneni, L., Blanc, T., Chéron, G., & Jacobs, F. (2006). Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation (Paris)*, 15(5), 332-353.
- [225] Intravenous, N. (1979). acetylcysteine: the treatment of choice 8. for paracetamol poisoning/LF Prescott, RN Illingworth, JA Critchley, AT Proudfoot. *BMJ*, (2), 1097-1100.
- [226] Heard, K., & Dart, R. (2017). Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate.
- [227] Bataller, R. M. (2007). Evidence for practice: education about the dangers of acetaminophen. *Journal of Emergency Nursing*, 33(4), 327-330.
- [228] Christophersen, A. B., Levin, D., Høgberg, L. C. G., Angelo, H. R., & Kampmann, J. P. (2002). Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication. *British journal of clinical pharmacology*, 53(3), 312-317.
- [229] Berger, P., KORACH, J. M., & SIMON, C. (1997). Intoxication par le paracétamol. *Journal européen des urgences*, 10(1), 5-14.
- [230] Sato, R. L., Wong, J. J., Sumida, S. M., Marn, R. Y., Enoki, N. R., & Yamamoto, L. G. (2003). Efficacy of superactivated charcoal administered late (3 hours) after acetaminophen overdose. *The American journal of emergency medicine*, 21(3), 189-191.
- [231] Vale, J. A., & Proudfoot, A. T. (1995). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *The Lancet*, 346(8974), 547-552.
- [232] Zetlaoui, P., & Lenoble, M. (2004). Intoxications aux urgences. Elsevier Masson.
- [233] Bismuth, C. Toxicologie clinique. 2000 (5ème ed.), 1092 p., Edit.

## Références bibliographique

---

- [234] Barriot, P., & Danel, V. (1999). Intoxications aiguës en réanimation. Groupe liaisons SA, 2.
- [235] Tournoud, C., Nisse, P., Saviuc, P., Hantson, P., & Danel, V. (2006). Antidotes aux urgences. *Journal européen des urgences*, 19(1), 43-50.
- [236] Editorial. (1975). Paracetamol hepatotoxicity. *Lancet*, 2, 1189.
- [237] Prescott, L. F., Park, J., & Proudfoot, A. T. (1976). Cysteamine for paracetamol poisoning. *The Lancet*, 307(7955), 357.
- [238] Maddrey, W. C. (1987). Hepatic effects of acetaminophen. Enhanced toxicity in alcoholics. *Journal of clinical gastroenterology*, 9(2), 180-185.
- [239] Lieber, C. S., & Packer, L. (2002). S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. *The American journal of clinical nutrition*, 76(5), 1148S-1150S.
- [240] Hantson, P., & Bédry, R. (2006). Les antidotes. *Réanimation*, 15(5), 383-389.
- [241] Wittebole, X., & Laterre, P. F. (2001). Prise en charge des hépatites fulminantes d'origine toxique en réanimation. *Réanimation*, 10(4), 418-425.
- [242] Wolf, S. J., Heard, K., Sloan, E. P., & Jagoda, A. S. (2008). Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. *Journal of Emergency Nursing*, 34(2), e1-e18.
- [243] Danel, V., Tournoud, C., Lheureux, P., Saviuc, P., Hantson, P., Baert, A., & Nisse, P. (2007). Antidotes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Médecine d'Urgence*.
- [244] Keays, R., Harrison, P. M., Wendon, J. A., Forbes, A., Gove, C., Alexander, G. J., & Williams, R. (1991). Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *British Medical Journal*, 303(6809), 1026-1029.
- [245] Penna, A., & Buchanan, N. (1991). Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *British journal of clinical pharmacology*, 32(2), 143-149.
- [246] Smilkstein, M. J., Knapp, G. L., Kulig, K. W., & Rumack, B. H. (1988). Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *New England Journal of Medicine*, 319(24), 1557-1562.
- [247] Derkaoui, A., Elbouazzaoui, A., Elhouari, N., Achour, S., Labib, S., Sbaï, H., & Kanjaa, N. (2011). Severe acute poisoning by organophosphorus pesticides: report of 28 cases. *The Pan African medical journal*, 8, 16-16.
- [248] Mégarbane, B., Oberlin, M., Alvarez, J. C., Balen, F., Beaune, S., Bédry, R., & Delahaye, A. Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives.



## Références bibliographique

---

- [249] Smilkstein, M. J., Bronstein, A. C., Linden, C., Augenstein, W. L., Kulig, K. W., & Rumack, B. H. (1991). Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Annals of emergency medicine*, 20(10), 1058-1063.
- [250] Ramlawi, M., Marti, C., & Sarasin, F. (2013). Intoxication aiguë au paracétamol. *Rev Med Suisse*, 9, 1478-82.
- [251] Testud, F., & Descotes, J. (2003). Pour un usage rationnel de la N-acétylcystéine dans les intoxications aiguës par le paracétamol. *Journal européen des urgences*, 16(2), 74-79.
- [252] Zagagnoni, T. F. (2006). Intoxication aiguë par le paracétamol: données actuelles sur la prise en charge.
- [253] Polson, J., & Lee, W. M. (2005). AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 41(5), 1179-1197.
- [254] Urgence online. [23/09/14] - Campus numérique du service d'urgence. [En ligne]. - Adresse URL : <http://www.urgences-serveur.fr/n-acetylcysteine,883.html>.
- [255] Bédry, R., & Baud, F. (2009). Iatrogénie et Toxicologie en urgence.
- [256] Mégarbane, B. (2017). Intoxication par le paracétamol: quoi de neuf?. *Médecine Intensive Réanimation*, 26(5), 383-395.
- [257] Miller P. (1991). Liver failure induced by paracetamol.
- [258] Boudjema, K., Iderne, A., Lutun, P., Altieri, M., & Wolf, P. (1997). Hépatite fulminante et subfulminante: Aspects chirurgicaux de la prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 21(5), 412-422.
- [259] Moulinet, F. (2014). Usage et mésusage du paracétamol dans la population générale: comment les patients l'utilisent?.

**Thème : Intoxication par le paracétamol : mécanisme de toxicité, quel rôle pour le système enzymatique du glutathion**

**Préparer par :**

**Melle : Benoune Samira**  
**Melle : Bouhaddad Wissame**  
**Melle : Taabouche Hadjer**

**Encadrant :**

**Dr. BOULASSEL .A**

**DATE DE SOUTENANCE**

**03 /11/2020**

### **Résumé**

Le paracétamol est l'antalgique de choix bien qu'il ait des limites et nécessite un respect des doses et fréquence recommandées en fonction de chacun. À dose thérapeutique, 90% du paracétamol absorbé sera métabolisé et éliminé sous forme de métabolites inactifs (paracétamol-O-glucuronide et paracétamol-O-sulfate) et 10% sous forme de métabolites réactifs N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI). La NAPQI est détoxifiée par sa conjugaison avec du glutathion hépatique dans les limites de stock disponibles. À dose supra thérapeutique de paracétamol, on aura une accumulation de la NAPQI dans les hépatocytes entraînant leur cytolysse. Les doses dites thérapeutiques et supra thérapeutiques sont variables selon les patients. En effet, les facteurs de risque hépatotoxiques sont influencés par des caractéristiques physiologiques, pathologiques et par la médication en cours. Les posologies seront donc adaptées en fonction de l'âge, de l'hygiène de vie (en particulier de la consommation chronique d'alcool), des traitements par des médicaments contenant déjà du paracétamol ou par des médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Le paracétamol demeure impliqué dans un nombre significatif d'intoxications et de décès chaque année. Nous disposons de plusieurs outils pour nous aider à évaluer le risque d'hépatotoxicité suite à une exposition au paracétamol.

En cas de mésusage, les patients peuvent être traités par un traitement antidotique: la N-Acétylcystéine (NAC) pour éviter des lésions hépatiques potentiellement irréversibles. Ce traitement est administré à la suite d'analyses de moyens diagnostics efficaces pour des surdosages aigus.

**Mots clés :** paracétamol, glutathion, l'hépatotoxicité, N-Acétylcystéine (NAC)

### **Abstract**

Paracetamol is the analgesic of choice although it has limitations and requires adherence to the doses and frequency recommended for each individual. At therapeutic dose, 90% of the paracetamol absorbed will be metabolized and eliminated in the form of inactive metabolites (paracetamol-O-glucuronide and paracetamol-O-sulfate) and 10% in the form of reactive metabolites N-acetyl para-benzoquinone-imine (NAPQI). NAPQI is detoxified by its conjugation with hepatic glutathione within the limits of available stock. At a supra-therapeutic dose of paracetamol, there will be an accumulation of NAPQI in the hepatocytes leading to their cytolysis. The so-called therapeutic and supra-therapeutic doses vary depending on the patient. In fact, the hepatotoxic risk factors are influenced by physiological and pathological characteristics and by the medication in progress. Dosages will therefore be adjusted according to age, lifestyle (in particular chronic alcohol consumption), and treatment with drugs already containing paracetamol or with inducing drugs or enzyme inhibitors.

Paracetamol remains involved in a significant number of poisonings and deaths each year. We have several tools to help us assess the risk of hepatotoxicity following exposure to paracetamol.

In case of misuse, patients can be treated with an antidotic treatment: N-Acetylcysteine (NAC) to avoid potentially irreversible liver damage. This treatment is given after analysis of an effective diagnostic tool for acute overdose

**Key words:** paracetamol, glutathione, hepatotoxicity, N-Acetylcysteine (NAC).

### **المخلص**

يعتبر الباراسيتامول المسكن المفضل على الرغم من وجود قيود عليه ويتطلب الالتزام بالجرعات والتكرار الموصى به لكل فرد. عند الجرعة العلاجية ، يتم استقلاب 90% من الباراسيتامول الممتص والتخلص منه في شكل مستقلبات غير نشطة (باراسيتامول-أو-جلوكورونيد وباراسيتامول-أو-سلفات) و 10% في شكل نواتج تفاعلية N-acetyl para-benzoquinone- imine (NAPQI). يتم إزالة السموم من NAPQI من خلال اقترانه مع الجلوتاثيون الكبدي ضمن حدود المخزون المتاح. عند تناول جرعة فوق العلاجية من الباراسيتامول ، سيكون هناك تراكم لـ NAPQI في خلايا الكبد مما يؤدي إلى تحللها الخلوي. تختلف الجرعات العلاجية وفوق العلاجية باختلاف المريض. في الواقع ، تتأثر عوامل الخطر السامة للكبد بالخصائص الفسيولوجية والمرضية والأدوية قيد التقدم.

لذلك سيتم تعديل الجرعات وفقاً للعمر ونمط الحياة (خاصة استهلاك الكحول المزمن) والعلاج بالأدوية التي تحتوي بالفعل على الباراسيتامول أو بالأدوية المحفزة أو مثبطات الإنزيم.

لا يزال الباراسيتامول سببا في عدد كبير من حالات التسمم والوفيات كل عام. لدينا العديد من الأدوات لمساعدتنا في تقييم مخاطر السمية الكبدية بعد التعرض للباراسيتامول.

في حالة سوء الاستخدام ، يمكن علاج المرضى بعلاج مضاد للمضادات: (N-Acetylcysteine (NAC) لتجنب تلف الكبد المحتمل الذي لا رجعة فيه. يُعطى هذا العلاج بعد تحليل أداة تشخيصية فعالة للجرعة الزائدة الحادة.

**الكلمات المفتاحية:** الباراسيتامول، الجلوتاثيون، السمية الكبدية ، N-Acetylcystéine (NAC)