

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

Thèse N°

**TOXICITE HEPATIQUE DU PARACETAMOL
A DOSE THERAPEUTIQUE :
REVUE DE LITTERATURE ET PROPOSITION D'UN PROTOCOLE
D'EVALUATION EN PERIODE POSTOPERATOIRE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2011

par

Rémy BELLIER

Né le 1^{er} Juillet 1981, à Saint Jean d'Angély (Charente-Maritime)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur N. NATHAN-DENIZOT

Président

M le Professeur P. BEAULIEU

Juge

M le Professeur L. MERLE

Juge

M le Professeur F. STURTZ

Juge



DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

MELLONI Boris (CS)
MERLE Louis (CS)
MONTEIL Jacques (CS)
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)
MOULIES Dominique
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)
PARAF François
PLOY Marie-Cécile (CS)
PREUX Pierre-Marie
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S.)
SAUTEREAU Denis (CS)
STURTZ Franck (CS)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VERGNENEGRE Alain (CS)
VIDAL Elisabeth (C.S.)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (CS)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
OPHTALMOLOGIE
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE, MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUZIER Régis
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MARIN Benoît
MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PHYSIOLOGIE
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
BIOLOGIE CELLULAIRE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le Professeur NATHAN-DENIZOT

Professeur des Universités

Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Chef de Service

Tout au long de notre internat, nous avons pu bénéficier de votre savoir, de votre dynamisme et de votre écoute.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Beaulieu

Professeur des Universités

Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail, cette correspondance fut l'occasion de continuer à découvrir et apprécier vos compétences, votre dévouement à l'enseignement et votre humanité.

Veillez trouver l'expression de notre profonde estime dans cet exposé, que j'espère aussi vivant que nos échanges tapuscrits.

Monsieur le Professeur MERLE

Professeur des Universités

Pharmacologie Clinique

Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir si spontanément accepté de juger ce travail, votre expertise s'imposait compte tenu du sujet.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur STURTZ

Professeur des Universités

Biochimie et biologie moléculaire

Chef de Service

Nous apprécions l'honneur que vous nous faites en participant à notre jury de thèse. Veuillez y trouver l'expression de notre profond respect.

A tous ceux qui m'ont accompagné ou guidé pendant ces années d'étude, pêle-mêle ...

Ma (ptite) mère, pour ton soutien complice et indéfectible contre vents et marées. Je suis si fier d'être ton fiston.

Mon père, qui m'a transmis en quelques années les bases pour toutes celles qui suivaient.

Mon grand-père, tu restes pour toujours à mes côtés

Ma grand-mère, nos racines, oreille attentive et complice

Moufit, un simple et si grand merci

Pépette au grand cœur, mi-femme, mi-volcan, indispensable

Docteur Nife-Conejo, ta bonne humeur et ton humour légendaire

Anna et sa vie dissolue désormais résolue (à Aurélien et Louis)

L'équipe de Poitiers, la vraie vie : Laetitia, Amélie, Germano, Laurette, Aurélien, Mumu, Romain, Fab, Spountz, Fatax et les moufflets passés et à venir

La grande famille briochine (Nadège, Léa, Maude, Cyril), rochelaise (Domi et Hugues), niortaise (Yolaine, Gilles, Romain, la Mamie et Nénène), limougeaude

L'équipée des creusois, implantés (Perrine, Arnaud) ou adoptés (Boubouille et Mat-lu)

Maude, Gaëlle, Amélie P...

A l'équipe du DAR du CHU de Limoges,

A mes co-internes, avec une mention spéciale pour le compère Lionel (tu t'éloignes des terres vinicoles du Pécharmand, au secours...), Pauline et Marie (et nos débriefing interminables et réconfortants), Greg, Charles et Cathy (le DESC n'a pas que des inconvénients !), Anne, Niz, et les plus anciens : Docteur Gwen, Jérôme, Tanga, Alex, Dom et les autres...

A toute l'équipe du service d'Anesthésie et du SAMU du CHU, PH et IADE, compétents et dévoués, pour toutes ces années à apprendre à vos côtés, dans la bonne humeur : le Pr Feiss, Patrick S, Pierre B, Anne V, JC M, Gilles P, Gérard B, Jacques C, Patrick P, JP M, Sandrine, Anelise...

A l'ensemble du personnel de Réanimation du CHU, en particulier des box 3 et 4, pour les semestres formateurs passés avec vous : JB, Marc, Bruno, Nicolas, JCV, Philippe, Anthony...

A l'équipe du DAR de l'Hôpital de Saint Junien,

Aux Docteurs Villate, Marchand, Haddad, Grousseau, accueillants, motivés, dynamiques et entourés d'une riche équipe

A l'équipe du DAR de l'Hôpital de Brive,

Au personnel de Réanimation et d'Anesthésie de l'hôpital de Brive, avec un clin d'œil tout particulier à Mathieu et Dédé

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION

2. GENERALITES SUR LE PARACETAMOL

2.1 HISTORIQUE

2.2 MECANISMES D'ACTION

2.3 DONNEES PHARMACOLOGIQUES

2.4 PLACE DANS L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE

2.5 GENERALITES : CONCLUSION

3. MECANISMES D'HEPATOTOXICITE DU PARACETAMOL : PHYSIOPATHOLOGIE

3.1 INTRODUCTION

3.2 LIAISONS COVALENTES ET ADDUITS PROTEINIQUES

3.3 LE GLUTATHION

3.4 MODIFICATIONS VASCULAIRES HEPATIQUES

3.5 STRESS OXYDATIF

3.5.1 Réaction de Fenton

3.5.2 Monoxyde d'azote (NO)

3.5.3 La NO synthase inducible

3.5.4 Les agents découplants

3.5.5 Rôle des neutrophiles

3.6 ATTEINTE MITOCHONDRIALE

3.6.1 Généralités sur l'atteinte mitochondriale

3.6.2 Transitions de perméabilité mitochondriale

3.6.3 Mitochondrie et mort cellulaire

3.7 INFLAMMATION

3.8 SIGNALISATION INTRA-CELLULAIRE

3.9 MECANISMES DE REPARATION CELLULAIRE

3.10 PHYSIOPATHOLOGIE : CONCLUSION

4. FACTEURS DE RISQUE D'HEPATOTOXICITE

4.1 GENERALITES SUR LES HEPATITES MEDICAMENTEUSES

4.2 FACTEURS DE RISQUE D'HEPATOTOXICITE AU PARACETAMOL

4.2.1 Jeûne et dénutrition

4.2.2 Grossesse

4.2.3 Prise chronique de paracétamol

4.2.4 Alcoolisme

4.2.5 Hépatopathie d'origine virale et alcoolique

4.2.6 Le tabagisme

4.2.7 Variations interindividuelles

4.2.8 Interactions médicamenteuses

4.3 FACTEURS DE RISQUE D'HEPATOTOXICITE : CONCLUSION

5. OUTILS DIAGNOSTIQUES

5.1 BIOMARQUEURS

5.1.1 Transaminases

5.1.2 Bilirubinémie totale

5.1.3 Phosphatases alcalines

5.1.4 Gamma-glutamyl-transférase (γ -GT)

5.1.5 Lactate déshydrogénase (LDH)

5.1.6 Sorbitol déshydrogénase (SDH)

5.1.7 Glutamate déshydrogénase (GLDH)

5.1.8 Protéine F

5.1.9 Alpha-glutathion-S-transférase (α -GST)

5.1.10 Adduits protéiniques

5.2 ÉVALUATION DE L'ACTIVITE METABOLIQUE DU CYTOCHROME P450 2E1

5.3 UNE NOUVELLE APPROCHE : LA METABONOMIQUE

5.4 IMPUTABILITE

5.4.1 Pharmacovigilance et imputabilité péri-opératoire

5.4.2 Scores d'imputabilité

5.4.3 Imputabilité : la question des adduits

6. REVUE DE LITTERATURE

6.1 REVUE DE CAS CLINIQUES

6.1.1 Méthodologie

6.1.2 Revue de littérature : cas cliniques

6.2 REVUE DES ESSAIS PROSPECTIFS RANDOMISES CONTROLES

6.2.1 Méthodologie

6.2.2 Revue de littérature : essais prospectifs

6.3. DISCUSSION

7. PROTOCOLE D'ÉVALUATION DE LA TOXICITE HEPATIQUE DU PARACETAMOL A DOSE THERAPEUTIQUE EN PERIODE POSTOPERATOIRE

7.1 RESUME DE LA RECHERCHE

7.2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

7.2.1 Etat actuel des connaissances et justification de la recherche

7.2.2 Hypothèse de la recherche et résultats attendus

7.2.3 Justification des choix méthodologiques

7.3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

7.3.1 Objectif principal

7.3.2 Objectifs secondaires

7.4 SCHEMA DE LA RECHERCHE

7.5 CRITERES D'ÉLIGIBILITE

7.5.1 Critères d'inclusion

7.5.2 Critères de non-inclusion

7.6 STRATEGIE DE LA RECHERCHE

7.6.1 Lors de la consultation d'anesthésie

7.6.2 La veille de l'intervention

7.6.3 Les suites postopératoires

7.6.4 Recueil des autres données

7.6.5 Tableau récapitulatif du suivi du patient

7.7 CRITERES DE JUGEMENT

7.7.1 Critère de jugement principal

7.7.2 Critères de jugement secondaires

7.8 TAILLE DE L'ÉTUDE ET DUREE DE LA RECHERCHE

7.9 COMMENTAIRES

8. CONCLUSION

9. ANNEXES

9.1 ANNEXE 1 : IMPUTABILITE INTRINSEQUE SELON LA METHODE FRANÇAISE

9.2 ANNEXE 2 : CATEGORIES D'IMPUTABILITE SELON LE CENTRE COLLABORATEUR D'UPPSALA DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) POUR LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

9.3 ANNEXE 3 : EVALUATION DE L'IMPUTABILITE SELON DANAN ET BENICHOU : LE SCORE RUCAM POUR L'ATTEINTE HEPATOCELLULAIRE

9.4 ANNEXE 4 : EVALUATION DE L'IMPUTABILITE SELON MARIA ET VICTORINO

9.5 ANNEXE 5 : EVALUATION DE L'IMPUTABILITE SELON NARANJO

10. BIBLIOGRAPHIE

1. INTRODUCTION

Le paracétamol est actuellement un traitement symptomatique antalgique et antipyrétique de référence, utilisé seul ou en association. Découvert en 1878 par Morse, introduit dans la pharmacopée quelques années plus tard, puis plus largement commercialisé dans les années 1950, il arrive actuellement en tête des principes actifs les plus prescrits en France (1). Ainsi, en 2006, on estimait à plus de 200 millions le nombre de boîtes remboursées. Une étude épidémiologique publiée en 2002 témoigne de cet usage extensif, un quart de la population américaine rapportant au moins une prise hebdomadaire (2).

Autrement appelé acétaminophène, acétyl-p-aminophénol ou encore 4-hydroxy-acétanilide, le paracétamol possède des voies métaboliques et des mécanismes d'action encore incomplètement compris. En dehors de sa principale contre-indication, l'insuffisance hépatocellulaire, ce traitement bénéficia longtemps de l'aura d'une molécule réputée pour son innocuité aux posologies habituelles.

Cependant, ces dernières années, la controverse enfla à propos de sa sécurité d'emploi aux doses recommandées (3). Plusieurs cas cliniques rapportent ainsi d'authentiques cas de défaillances hépatocellulaires pour des posologies de paracétamol très inférieures à celles réputées toxiques. L'analyse des circonstances de survenue des cas d'hépatotoxicité, corrélée aux données physiopathologiques expérimentales, a permis d'identifier certains facteurs favorisant, tels l'éthylisme chronique, la dénutrition ou certains inducteurs enzymatiques (4).

A la suite de l'évaluation du premier renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité injectable PERFALGAN[®], une revue de l'hépatotoxicité à doses thérapeutiques a été conduite par l'industrie pharmaceutique en 2006, évoquant une « toxicité hépatique chez des patients à risque hépatique et/ou en présence d'association à d'autres formes orales de paracétamol, notamment en automédication » (5). Par précaution, la posologie maximale recommandée quotidiennement est

désormais de trois grammes chez les patients éthyliques chroniques, insuffisants hépatocellulaires, dénutris ou déshydratés. Aux Etats Unis, la *Food and Drug Administration* a exigé l'apposition de messages d'alerte à l'intention des alcooliques sur le conditionnement des spécialités contenant du paracétamol. Ces recommandations contrastent avec un usage largement répandu à la posologie maximale recommandée dans de nombreuses situations cliniques, y compris en période postopératoire dans le cadre d'une analgésie multimodale.

L'objectif de la présente revue de littérature est, sur la base des données cliniques et expérimentales actuelles, d'étudier l'argumentaire évoquant le risque hépatotoxique du paracétamol à dose thérapeutique par une analyse critique des cas cliniques et essais prospectifs publiés. La période péri-opératoire, au confluent de multiples facteurs de risques, est occasionnellement évoquée comme propice à la survenue des phénomènes hépatotoxiques (6). A partir de cette situation, les outils diagnostiques récents pour attester de l'imputabilité du traitement antalgique dans la survenue de réactions cytolytiques sont répertoriés, afin de proposer un protocole d'évaluation de la toxicité hépatique du paracétamol en période postopératoire, sur la base des éléments diagnostiques, épidémiologiques et physiopathologiques issus de la revue de littérature.

2. GENERALITES SUR LE PARACETAMOL

2.1 Historique

L'essor de l'industrie des colorants s'appuie sur de nombreuses expérimentations réalisées au début du XIX^{ème} siècle à partir d'un composé organique : l'aniline. Les vertus antipyrétiques puis antalgiques d'un dérivé, l'acétanilide, furent mises en évidence par hasard à l'université de Strasbourg en 1886 par Cahn et Hepp, à la suite d'une erreur de ravitaillement du laboratoire (7). Cette molécule fut rapidement mise sur le marché sous le nom d'Antifébrine[®]. Cependant, l'utilisation clinique de l'Antifébrine[®] fut marquée de nombreux effets indésirables, en tête desquels la survenue de cas de méthémoglobinémie.

Karl Duisberg, directeur du département pharmaceutique du groupe Bayer, repris les travaux des strasbourgeois et assisté d'Oskar Hinsberg, synthétisa en 1880 une molécule remarquable pour ses propriétés antipyrétiques, la phénacétine. Les recherches se poursuivirent sur d'autres dérivés de l'aniline, aboutissant aux premiers tests cliniques sur le N-acétyl-p-aminophénol (acétaminophène ou paracétamol), un des antalgiques de la famille de l'aniline isolé par Morse en 1878 (8).

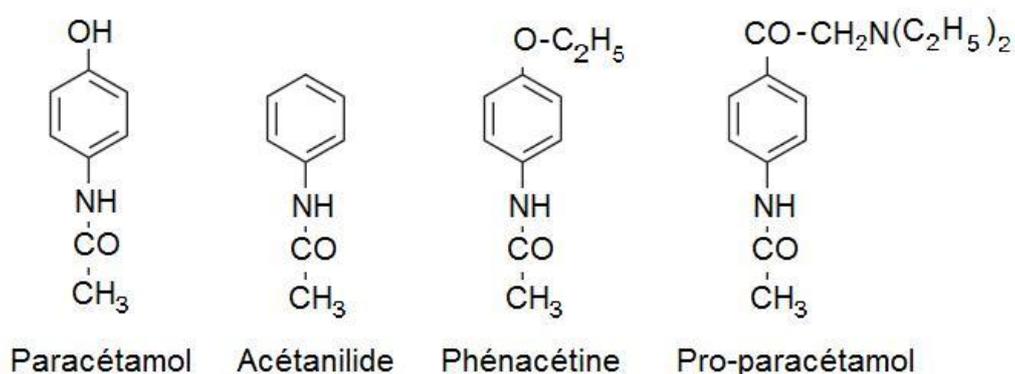


Figure 1 : Formules chimiques des antalgiques dérivés de l'aniline

En 1887, Von Mering introduisit l'utilisation de la phénacétine et du paracétamol dans le traitement de la douleur et de la fièvre (9). Lors des premières observations toxicologiques, le profil de tolérance de la phénacétine semblait supérieur à celui du paracétamol. Cette molécule eut par la suite un essor considérable au début du XX^{ème} siècle, intégrée dans des compositions destinées aux patients céphalalgiques, combinée aux dérivés de l'aminopyrine, à l'aspirine (isolée par Dreser en 1889), à la caféine ou aux barbituriques. L'utilisation massive de la phénacétine fut entachée de nombreux cas d'intoxications chroniques, se manifestant par des anémies, des cas de méthémoglobinémie, et surtout par des insuffisances rénales (10).

En 1948, sous l'égide du *New York City Department of Health*, Brodie et Axelrod reprirent les expérimentations sur les antalgiques dérivés de l'aniline et mirent en évidence le principe actif : le paracétamol, un des métabolites de la phénacétine et de l'acétanilide (11). Un autre métabolite, la phénylhydroxylamine, fut à l'origine de la recrudescence des cas de méthémoglobinémie. La redécouverte du paracétamol dans les années cinquante aboutit à la mise sur le marché américain du Tyléol[®] en 1955, puis du Panadol[®] en Grande Bretagne, et enfin de l'Algotropyl[®] puis du Doliprane[®] en France (12). En parallèle, l'utilisation de la phénacétine déclina progressivement, évincée de l'arsenal thérapeutique suite aux nombreux cas de néphropathie aux antalgiques.

Le paracétamol est à ce jour l'unique survivant des antalgiques dérivés de l'aniline (l'acétanilide, la phénacétine et l'acétaminophène), la phénacétine et le paracétamol dérivant tous deux de l'acétanilide. C'est un des médicaments les plus vendus au monde et le plus prescrit en France (13)(14).

De nombreux auteurs mettent en avant sa sécurité d'utilisation de par la faible incidence des effets indésirables de type néphrotoxiques ou digestifs (15)(16). Cependant, des restrictions d'utilisation émergent récemment : la distribution en vente libre et l'association à d'autres

antalgiques sous forme combinée induisent un essor des cas de surdosage tant accidentels qu'intentionnels (17). De plus, des cas d'hépatotoxicité aux doses thérapeutiques ont conduit à réduire les doses proposées chez certaines populations cibles tel l'éthylique chronique ou le patient dénutri (5). Le débat persiste avec des travaux contradictoires concernant ce qu'on nomme la « mésaventure thérapeutique » du paracétamol, en particulier chez l'alcoolique (18)(19)(20).

Actuellement, la littérature médicale sur le paracétamol s'oriente sur un versant toxicologique et pharmacologique, à la recherche de facteurs prédisposant à l'hépatotoxicité de cet antalgique longtemps considéré pour sa sécurité d'utilisation, et à l'élucidation de ses mécanismes d'action antalgique.

2.2 Mécanismes d'action

Avec la découverte du mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les recherches sur le paracétamol visent à explorer l'hypothèse d'une inhibition de l'activité des prostaglandines H2 synthétases (PGHS), appelées cyclo-oxygénases (COX) par abus (21)(22). Ces PGHS présentent un site COX et un site peroxydase (POX). Les iso-enzymes COX1 (constitutive) et COX2 (inductible) catalysent la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines, principaux médiateurs impliqués dans la fièvre, la douleur et l'inflammation. En 1972, l'équipe de Flower et Vane émet l'hypothèse que l'action antipyrétique du paracétamol est consécutive à l'inhibition des COX au niveau cérébral (23). Secondairement, ce mécanisme est confirmé par de nombreux auteurs, sous réserve d'une faible quantité de peroxydes au niveau du site d'action (24). Le paracétamol, phénol substitué, agirait comme agent

réducteur pour convertir la forme peroxydase de l'enzyme de la forme oxydée active Fe^{4+} en forme réduite inactive Fe^{3+} . Cette inhibition des PGHS, peroxyde-dépendante, pourrait expliquer la faible activité anti-COX au niveau du site inflammatoire, où la concentration de peroxydes est élevée, alors que ces concentrations demeurent basses au niveau cérébral. De même, un tel modèle s'accorderait avec le profil pharmacologique dénué d'activités anti-inflammatoire et plaquettaire à dose thérapeutique, les taux d'hydroperoxydes demeurant élevés au sein des leucocytes et des plaquettes, contrairement aux neurones (25)(26). En 2002, Chandrasekharan caractérise au sein du cerveau de chien un variant de COX1, nommé COX3, dont l'inhibition par le paracétamol pourrait expliquer les effets à la fois antalgique et antipyrétique (27). Cependant, cette séquence clonée chez l'homme et le rongeur code pour une protéine dépourvue d'activité COX et l'implication clinique de l'hypothèse COX 3 demeure hypothétique (28).

Actuellement, l'hypothèse d'un mécanisme d'action médié par les COX repose sur la constatation d'une inhibition modeste *in vitro*, plus marquée au niveau central que périphérique *in vivo* (29). Les recherches se poursuivent sur ces modalités d'action qui pourraient interagir avec d'autres voies de la douleur (26). L'effet central serait consécutif aux gradients de concentration en peroxydes, mais de nombreux doutes pèsent sur l'unicité de ce mode d'action.

De nouvelles perspectives ont été ouvertes avec les travaux de Raffa, qui retrouvent une synergie d'action entre les sites d'action spinaux et supra-spinaux, potentiellement médiée par la voie des endorphines (30). En effet, si l'administration intra-thécale de paracétamol possède un effet antalgique non antagonisé par la naloxone, la même administration supra-spinale de paracétamol en est dépourvue. L'administration conjointe spinale et supra-spinale possède un effet synergique, qui devient simplement additif après administration intra-thécale de naloxone. L'atténuation de cette synergie par différents antagonistes des récepteurs

opioïdes, associée à la constatation que le paracétamol ne se lie pas aux récepteurs opioïdes et sérotoninergiques, suggère l'activation de la voie opioïde endogène (31). En parallèle, Sprott met en évidence en 2005 des variations d'endorphines plasmatiques lors de l'administration de paracétamol (32).

L'hypothèse de la mise en jeu du système sérotoninergique est soulevée depuis les années 1990, avec la constatation que l'administration de paracétamol induit une modification des taux de sérotonine (5-HT) au niveau central, le paracétamol diffusant facilement à travers la membrane hémato-encéphalique (33). Par son action centrale, le paracétamol favoriserait la voie sérotoninergique descendante qui exerce au niveau spinal un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (34)(35). Cette théorie s'appuie sur l'inhibition de l'effet antalgique lors de plusieurs expérimentations concordantes : la lésion des voies sérotoninergiques bulbo-spinales, l'inhibition de la synthèse de sérotonine, ou l'administration intra-thécale ou systémique d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques provoquent une diminution de l'effet antalgique du paracétamol (36).

Les équipes de Zygmunt et Bertolini suivent de nouvelles voies de recherche en constatant des similitudes architecturales entre le paracétamol et l'acide gras N-arachidonoylphénolamine amide (AM404) (14). Ce composé de la famille des N-acylamines comme l'anandamide, présente un spectre d'action comparable aux cannabinoïdes lors de tests vétérinaires : antalgique, antipyrétique, sans effet anti-inflammatoire ni digestif (37). Des effets de bien-être et de tranquillité ont déjà été rapportés chez les dérivés de l'aniline, particulièrement la phénacétine. L'AM404 a la propriété d'activer les récepteurs vanilloïdes 1 (TRPV1), ligand des récepteurs CB1, et d'inhiber la recapture cellulaire d'anandamide, d'où l'augmentation du taux de cannabinoïdes endogènes. Par ailleurs, l'AM404 possède une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 qui font partie intégrante des voies de la douleur et de

la thermorégulation (38). Au plan métabolique, le paracétamol, après déacétylation en aminophénol, est conjugué avec l'acide arachidonique au niveau cérébral et spinal pour synthétiser l'AM404, sous l'action de l'enzyme FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) (39).

Secondairement, Bertolini *et Al* démontrent que l'antagonisation des récepteurs CB1 préalable à l'administration de paracétamol en annihile les propriétés antalgiques (40). L'inhibition de la production de prostaglandines au niveau cérébral pourrait s'expliquer par la propriété de l'AM404 à inhiber les COX1 et 2, et la formation de prostaglandines E2 macrophagiques. Cependant, aux taux thérapeutiques, les concentrations en AM404, si elles sont suffisantes pour activer TRPV1, sont probablement insuffisantes pour interagir avec les COX. L'hypothèse récemment proposée serait celle de régions cérébrales à hautes concentrations en FAAH qui permettraient localement l'inhibition des COX (14).

Associé à cette interaction avec les COX, il semblerait que l'AM404 se trouve au carrefour d'une cascade d'interdépendances. L'équipe d'Eschalié a récemment mis en évidence une interaction positive de cette voie endocannabinoïde sur la voie sérotoninergique bulbo-spinale impliquant une analgésie médiée par les récepteurs sérotoninergiques spinaux (36). De même, l'interaction synergique entre les voies cannabinoïdes et opioïdes, en particulier les récepteurs μ et κ spinaux, a été décrite par Cichewicz en 2004 (41).

D'autres pistes font l'objet d'études, comme la mise en jeu de la voie du monoxyde d'azote (NO) et l'accroissement de l'activité de la NO synthase par le paracétamol (42). Smith axe ses recherches sur le récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR- α). Les taux majorés d'AM404 entreraient en compétition avec les autres substrats de la FAAH, concourant à l'augmentation des taux de palmitoyl-éthanolamide (PEA). Ces taux élevés de PEA auraient un effet antalgique via le PPAR- α , qui agirait comme un régulateur endogène de la nociception (43).

En l'état actuel des connaissances, le paracétamol se comporte comme une pro-drogue, la formation du dérivé déacétylé p-aminophénol concourant à la synthèse d'AM404 par conjugaison à l'acide arachidonique sous l'action de la FAAH. Les mécanismes antalgiques impliqueraient la voie cannabinoïde (récepteurs CB1 et TRPV1) interagissant avec le système des COX, la voie sérotoninergique et les récepteurs endogènes aux opioïdes (14)(43).

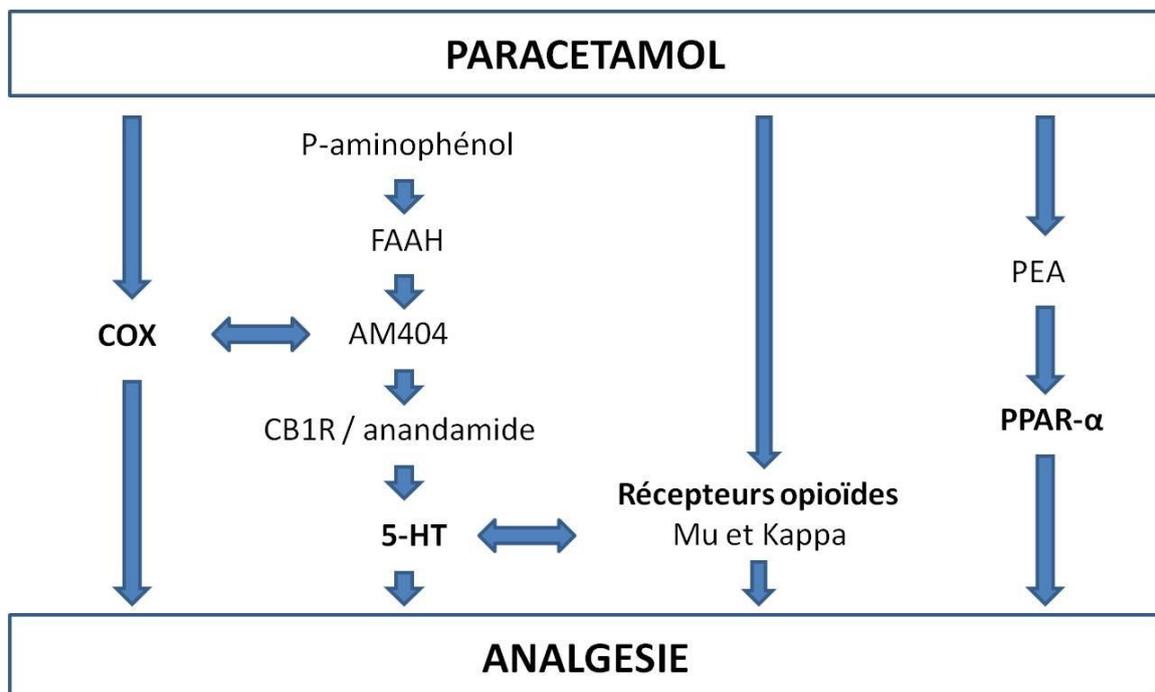


Figure 2 : mécanismes d'action du paracétamol

2.3 Données pharmacologiques

Antalgique de palier 1 de l'OMS, le paracétamol est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée, à la posologie d'un gramme trois à quatre fois par jour sans dépasser la dose maximale journalière de 4 grammes, et avec un intervalle minimal de quatre heures entre deux administrations. Chez l'enfant, il est recommandé d'utiliser des doses unitaires de 15 mg/kg en postopératoire sans excéder la dose journalière de 60 mg/kg (44).

Par voie orale, l'absorption se situe au niveau du grêle proximal et l'effet de premier passage hépatique est faible (25%). La biodisponibilité est estimée entre 60 et 89% chez l'adulte. La liaison aux protéines plasmatiques demeure faible lorsque les concentrations plasmatiques n'excèdent pas 60 mg/L. Le volume de distribution est de 1 L/kg. Le paracétamol est non ionisé au pH physiologique et traverse librement les barrières placentaire et hémato-encéphalique (14).

Le taux plasmatique requis pour une activité analgésique est estimé selon les études entre 10 et 20 mg/L. Le seuil d'hépatotoxicité habituellement admis est de 150 mg/L, soit un index thérapeutique de 10.

L'activité antalgique et antipyrétique maximale intervient une à deux heures après le pic plasmatique et dépend donc de la voie d'administration. Le pic plasmatique C_{max} est atteint environ 45 minutes après une prise orale de 1 gramme, entre 3,5 et 4,5 heures après l'administration intra-rectale de 20 à 40 mg/kg, et 25 minutes après la fin d'une perfusion de 1 gramme. La voie intra-rectale expose à une résorption lente et à une biodisponibilité imprévisible. La concentration plasmatique maximale observée 15 min après la perfusion de 1 gramme de paracétamol intraveineux est de l'ordre de 30 mg/L. La puissance analgésique de la voie intraveineuse n'est pas modifiée en comparaison de la voie orale mais le délai d'action est raccourci. La demi-vie d'équilibration entre les concentrations sérique et cérébrale est de 0,72

heure et la demi-vie plasmatique de 2,7 heures (45). Cette demi-vie serait majorée par réduction de la clairance chez le patient âgé, les études pharmacocinétiques demeurant parfois contradictoires dans cette population.

Avant la mise sur le marché du Perfalgan[®] (forme injectable du paracétamol), le propacétamol était la seule forme injectable disponible, le paracétamol étant difficilement soluble à température ambiante. C'est un précurseur du paracétamol qu'il libère suite à l'hydrolyse par les estérases plasmatiques, 1 gramme de Prodafalgan[®] produisant 572 mg de paracétamol. Les effets antalgiques d'un gramme de paracétamol et de deux grammes de propacétamol injectables sont identiques, et ils sont donc indifféremment utilisés selon les études (46).

Chez l'adulte, les recommandations actuelles visent à réduire la dose maximale journalière à 3 grammes en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'éthylisme chronique, de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion) ou en cas de déshydratation, compte tenu du risque d'hépatotoxicité. La prudence est de mise chez les patients traités par inducteurs enzymatiques comme les anti-comitiaux, l'isoniazide ou la carbamazépine (5). Avec le Perfalgan[®], fréquemment utilisé en période postopératoire, l'élévation des transaminases est décrite comme un effet indésirable rare, soit plus de 1 cas sur 10 000 mais moins de 1 cas sur 1 000 (47).

Les plus petites doses décrites ayant entraîné des signes cliniques d'intoxication sont de 7,5 grammes chez l'adulte et 150 mg/kg chez l'enfant (14). Les symptômes (comprenant nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales) apparaissent en 24 heures. L'augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase (LDH), de la bilirubine, ainsi que la diminution du taux de prothrombine (TP), peuvent apparaître en 12 à 48 heures (48). Le traitement du surdosage repose sur l'administration la plus précoce possible de N-acétyl-L-cystéine (Fluimucil[®]), donneur de groupement -SH qui se substitue au glutathion (γ -L-glutamyl-L-cystéinyl-glycine).

Le métabolisme est essentiellement hépatique par sulfo- (20-46%) et glucurono-conjugaison (40-67%), sous l'action respectivement de deux sulfotransférases (SULT1A1 et SULT1A3), et de l'uridine 5'-diphospho-(UDP)-glucuronyltransférase (isoforme UGT1A6). La voie de la sulfo-conjugaison est rapidement saturable aux posologies supra-thérapeutiques. L'élimination des métabolites est essentiellement rénale (sécrétion tubulaire) puisque 90% de la dose administrée est excrétée par voie urinaire sous forme glucurono-conjuguée (60 à 80%) et sous forme sulfo-conjuguée (20 à 30 %). Une faible proportion, moins de 5%, est transformée par le cytochrome P450 (iso-enzymes 2E1, 1A2 et 3A4) en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), composé hautement réactif (49). Le NAPQI, dont l'accumulation est responsable de nécrose centrolobulaire hépatique, est rapidement détoxifié par le glutathion et éliminé par voie urinaire, après conjugaison à la cystéine ou l'acide mercaptopurique. Moins de 5% du paracétamol absorbé est éliminé sous forme inchangée, la majorité étant réabsorbée au niveau tubulaire après filtration glomérulaire. La formation des métabolites oxydés et l'excrétion rénale sous forme inchangée sont dose-dépendants, tandis que la sulfo- et la glucurono-conjugaison suivent une cinétique de Mickaelis-Menten (14). Chez l'enfant, la glucurono-conjugaison est immature, le métabolisme est donc essentiellement la sulfo-conjugaison (50).

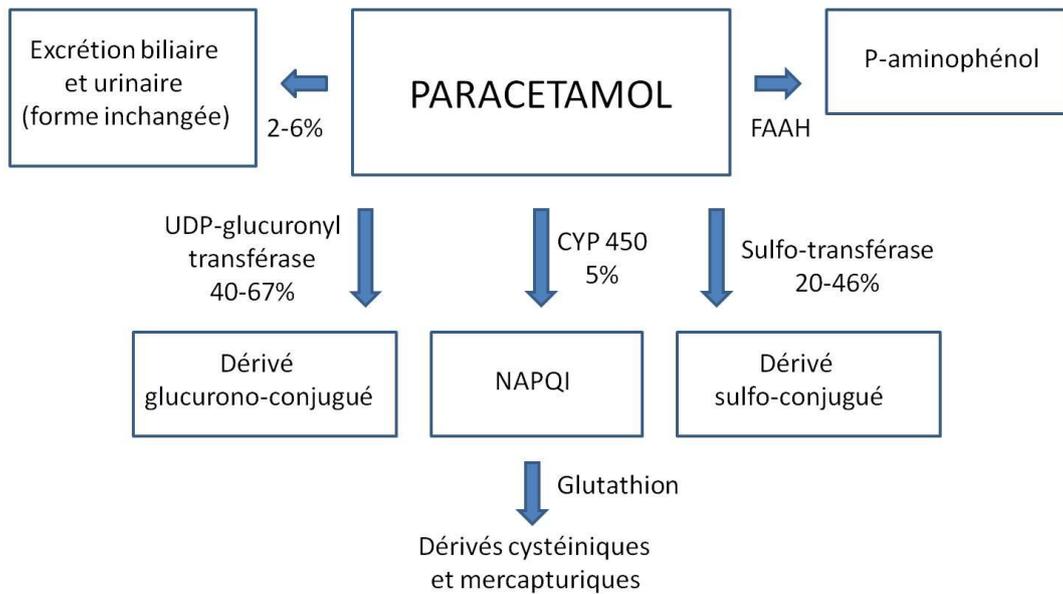


Figure 3 : voies métaboliques du paracétamol

2.4 Place dans l'analgésie postopératoire

Seul, le paracétamol est indiqué en postopératoire des chirurgies peu douloureuses dites mineures (15). L'effet antalgique a été le plus souvent étudié pour les douleurs liées aux extractions dentaires, cas dans lequel l'analgésie est comparable à 10 mg de morphine intramusculaire (51). Il est fréquemment crédité d'un nombre de sujet à traiter (NST, diminution de la douleur chez plus de 50% des patients contre placebo) de quatre à la dose unique de 1 gramme. En chirurgie orthopédique, ce nombre de sujet est plus faible, inférieur à deux le plus souvent (52).

De récentes études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suggèrent qu'une meilleure analgésie pourrait être obtenue avec une dose initiale plus importante, l'effet antalgique croissant jusqu'à 2 g chez le volontaire sain (53). Cette hypothèse a été récemment confirmée au plan clinique en période postopératoire de chirurgie dentaire, l'efficacité

analgésique étant majorée jusqu'à 8 heures après intervention avec une durée d'analgésie maximale allongée à 5 heures, contre 3 heures 20 minutes à la dose de 1 gramme. Aucun effet indésirable ou toxique n'a été rapporté (54). La concentration plasmatique maximale n'excède pas la moitié de la concentration communément admise comme seuil d'hépatotoxicité.

Cependant, de nouvelles études d'évaluation clinique restent à mener à ces posologies. En effet, une possible action antiagrégante par action sur les COX1 est évoquée (55), et de nombreux auteurs rapportent en parallèle des cas d'hépatotoxicité à dose thérapeutique, chez le patient dénutri, éthylique voire même chez le volontaire sain, par déplétion progressive des stocks de glutathion.

En dehors des chirurgies dites peu douloureuses (ophtalmologie, procédures urologiques, traumatologie légère), l'usage du paracétamol s'inscrit alors dans une stratégie d'analgésie multimodale développée par Kehlet et Dahl au début des années 90 (56). L'intérêt de telles associations serait de renforcer l'analgésie en atténuant la fréquence des effets indésirables liés à chacun des antalgiques. Ces co-administrations d'antalgiques sont évaluées au plan pharmacologique par analyse isobologique, à partir de l'ED50 (dose permettant d'obtenir 50% de l'effet antalgique maximum). Les drogues, administrées isolément puis en association, permettent ainsi d'attribuer aux associations un profil additif, infra-additif ou synergique (57).

Au plan clinique, l'association paracétamol-néfopam ou paracétamol-codéine fait l'objet de peu de données de la littérature. L'utilisation conjointe de paracétamol et d'AINS est fréquente et semble au moins additive après chirurgie. Cette combinaison procurerait une meilleure analgésie que le paracétamol seul, mais le bénéfice par rapport à l'utilisation d'AINS seul n'est pas démontré (58). Sur un modèle murin de douleur viscérale, de récents travaux soulèvent l'hypothèse d'une action plus synergique qu'additive (59).

Concernant la combinaison au tramadol, une revue générale des essais randomisés a été menée en 2002 essentiellement en chirurgie dentaire. Les NST de l'association thérapeutique y sont nettement inférieurs à ceux de chacun des traitements administrés isolément (effet au moins additif) et les effets indésirables ne voient pas leurs incidences modifiées (60).

Au sujet de l'utilisation conjointe de paracétamol et de morphine postopératoire, l'évaluation porte le plus fréquemment sur la quantité de morphine administrée en mode *patient-controlled analgesia* (PCA) par 24 heures, sur l'efficacité analgésique et la fréquence des effets indésirables. L'association permet une épargne morphinique de 20% pendant les 24 premières heures, sans mise en évidence d'une réduction significative des effets indésirables liés au traitement morphinique (61). L'épargne morphinique semblerait d'autant plus faible que la douleur postopératoire est intense (62). Par comparaison aux AINS, dont la combinaison à la morphine est synergique, on note que l'association AINS-opioïdes permet une épargne morphinique supérieure, d'environ 30%, avec une réduction significative des effets indésirables (63). La justification actuelle de l'association paracétamol-morphine réside dans la constatation théorique qu'une épargne morphinique de 10 mg en PCA s'accompagne d'une diminution des nausées d'au moins 7% et des vomissements d'au moins 4%. La méta-analyse réalisée par Elia en 2005 confirme que l'épargne morphinique est notable, mais ne modifie pas les scores de douleur des patients, n'influe pas de façon significative sur l'incidence des effets indésirables liés aux morphiniques, à la différence de l'association AINS-morphine (64).

2.5 Généralités : conclusion

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé en période postopératoire (57). Les recherches sur ses mécanismes d'action ont pour objet d'assurer l'efficacité des prescriptions antalgiques dans les suites de la chirurgie. Pour autant, la sécurité de l'analgésie repose sur une connaissance encore imparfaite des voies métaboliques, en particulier de la transformation du NAPQI. Les recherches sur les mécanismes physiopathologiques de l'hépatotoxicité ont permis d'identifier de nombreux facteurs de risque d'hépatotoxicité même à dose thérapeutique.

3. Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol : physiopathologie

3.1 Introduction

Le décryptage des mécanismes physiopathologiques de la toxicité du paracétamol dérive d'observations morphologiques du parenchyme hépatique. Les premiers cas cliniques d'overdose analysés au plan métabolique ont été publiés en 1966 par Davidson et Eastham (65). A partir de cas de surdosage entraînant une hépatotoxicité et aboutissant au décès en quelques jours, des analyses microscopiques réalisées sur coupes de parenchyme ont permis de mettre en évidence des signes de nécrose hépatique. L'essentiel de cette nécrose est de localisation centrolobulaire, authentifiée par une dégénérescence hépatocytaire et une picnose nucléaire. Par ailleurs, il est noté un infiltrat leucocytaire essentiellement à polynucléaires. Les auteurs concluent à une nécrose fulminante hépatique touchant principalement les hépatocytes centrolobulaires.

Ces modifications microscopiques se traduisent à l'échelle de l'organisme par des symptômes à type de nausées et vomissements dans les heures suivant l'ingestion, puis par une douleur de l'hypochondre droit. S'en suit un cortège de signes biologiques associant hépatite essentiellement cytolytique, hyperbilirubinémie modérée et diminution du TP (66). La défaillance hépatique s'installe en 24 heures et atteint son acmé dans les trois à quatre jours suivant l'intoxication. En parallèle, la demi-vie d'élimination du paracétamol est majorée (67).

Le modèle murin (souris et hamster) va permettre dans les années qui suivent d'affiner les observations réalisées chez l'homme. Mitchell, en 1973, confirme les modifications histologiques précédemment observées, la vacuolisation hépatocytaire centrolobulaire s'accompagnant d'une diminution du stock cellulaire en glycogène (68). Au niveau nucléaire, des signes de nécrose, avec picnose au sein des hépatocytes centrolobulaires, sont rapportés dès la troisième heure. A la sixième heure, l'entité de l'espace centrolobulaire est nécrotique, entouré d'un parenchyme

congestif. Les modalités de la mort cellulaire font initialement débat, les mécanismes d'apoptose étant évoqués pour partie, et c'est l'utilisation de critères morphologiques standardisés de l'apoptose (rétraction cellulaire, condensation de la chromatine, formation de corps apoptotiques) qui permet de déterminer plus précisément les proportions de parenchyme hépatique de souris respectivement atteintes de nécrose ou d'apoptose. Gujral décrit ainsi une nécrose massive s'installant en 3 à 24 heures, alors que moins de 1% des cellules ont les critères requis pour parler d'apoptose *stricto sensu* (69). L'analyse des taux de caspase 3, un des principaux effecteurs de l'apoptose, corrobore ces constatations histologiques sur les extraits hépatiques de souris. La transposition de ces observations au modèle humain oriente vers un mécanisme principal de mort hépatocytaire par nécrose. Cependant, l'étude des processus apoptotiques dévoile une intrication de ces deux voies de mort cellulaire, centrée sur l'atteinte mitochondriale (70).

Les premières études concernant le métabolisme expérimental du paracétamol en condition de surdosage ont lieu dans les années 1970 sur le modèle du rat et de la souris. Le paracétamol est converti par diverses enzymes en un métabolite hautement réactif qui se lie de façon covalente aux protéines. En deçà des doses toxiques, ce métabolite est détoxifié par le glutathion en formant un conjugué. Cependant, aux doses toxiques, le métabolite réactif épuise les réserves en glutathion et l'excédent se lie de façon covalente aux protéines hépatocytaires, la quantité de liaisons covalentes formées conditionnant la toxicité clinique (71). Le métabolite en question, résultant de l'oxydation du paracétamol par le cytochrome P450, est appelé N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) (72). Les isoformes du cytochrome P450 impliqués dans le métabolisme du paracétamol sont le cytochrome P450 2E1 essentiellement, mais aussi les cytochromes P450 1A2, 3A4 et 2D6 (73). Le NAPQI est conjugué avec le glutathion pour former du 3-gluthation-S-yl-acétaminophène lors d'une réaction extrêmement rapide catalysée pour part par la glutathion

transférase. La rapidité de cette réaction explique que les liaisons covalentes du NAPQI aux protéines soient uniquement observables lorsque le stock hépatique de glutathion est consommé (68)(74).

L'application thérapeutique directe porte sur la reconstitution la plus précoce possible du pool de glutathion après un surdosage en paracétamol (75). En parallèle, la publication de Rumack en 1981 compare deux cohortes de patients victimes d'une overdose au paracétamol et secondairement traités par N-acétyl-cystéine (76). Les patients traités 10 heures ou plus après intoxication, comparés à ceux traités moins de 10 heures après ingestion, présentent en moyenne des taux d'alanine-amino-transférase (ALAT) quatre fois supérieurs. L'analyse temporelle des concentrations sériques de paracétamol conduit à l'élaboration d'un normogramme qui, en fonction des concentrations mesurées et du délai de l'ingestion, conditionne l'indication du traitement antidotal par N-acétyl-cystéine, selon la probabilité de développer des signes clinico-biologiques de toxicité. Le mécanisme d'action de la N-acétyl-cystéine, antidote de référence, demeure incomplètement compris : la détoxification du NAPQI interviendrait soit par conjugaison directe à la N-acétyl-cystéine, soit par un phénomène d'augmentation de la synthèse de glutathion (77).

3.2 Liaisons covalentes et adduits protéiniques

L'implication pathologique de la formation des liaisons covalentes découle de l'observation selon laquelle l'apparition des signes de toxicité après surdosage suit le nombre de liaisons covalentes formées entre paracétamol et groupements cystéine des protéines (78). Initialement, le marquage par des isotopes radioactifs permet la quantification de ces

liaisons covalentes sur les coupes histologiques. Secondairement, l'évolution des techniques biochimiques permet la détection d'adduits protéiniques, le 3-cystéinyl-acétaminophène, tant localement que dans le sérum. L'apparition de ces adduits est étroitement corrélée à la lyse hépatocytaire, le taux sérique culminant dans les heures suivant l'élévation sérique des transaminases (79). Ainsi, la présence sérique d'adduits protéiniques de paracétamol semble un marqueur fiable témoignant de la formation d'adduits au niveau hépatique, et donc potentiellement de l'hépatotoxicité du paracétamol.

Roberts, en 1991, confirme par analyse immuno-histo-chimique sur les coupes de foie de souris intoxiquées cette coïncidence entre hépatotoxicité et présence d'adduits protéiniques (80). En effet, dans les heures suivant l'intoxication, les vacuoles et la picnose nucléaire témoignant de la nécrose correspondent au niveau histologique aux zones de parenchyme hépatique les plus riches en adduits protéiniques. Par immuno-marquage aux anticorps anti-adduits, on note que la concentration maximale d'adduits se situe au niveau centrolobulaire, alors que les espaces périportaux en sont presque totalement dépourvus. Les hépatocytes marqués par ces anticorps vont secondairement montrer des signes d'évolution vers la nécrose, et inversement, la grande majorité des hépatocytes évoluant vers la nécrose contiennent les adduits protéiniques de paracétamol. Roberts établit donc une corrélation forte entre cette atteinte métabolique hépatocytaire et la progression vers la mort cellulaire par nécrose. Ces affirmations sont corroborées cliniquement par les travaux d'Hinson portant sur des prélèvements sériques de patients victimes d'overdose. Les taux d'adduits les plus élevés sont retrouvés chez les patients présentant les intoxications les plus sévères (81).

Le développement contemporain des techniques de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) permet une détection sensible et spécifique d'un adduit protéinique de paracétamol, le 3-cystéinyl-acétaminophène. Cette méthode constitue une aide diagnostique

chez les patients présentant une défaillance hépatique d'étiologie inconnue (82). En effet, 20% des patients en insuffisance hépatique de cause non déterminée ont une détection positive des adduits de paracétamol sériques, suggérant fortement l'implication du paracétamol dans la survenue de l'hépatotoxicité. Les taux d'adduits persistent et demeurent détectables jusqu'à 12 jours après une intoxication aiguë (83).

Cependant, si l'augmentation sérique du taux d'adduits est le reflet de la toxicité du paracétamol, le lien de causalité entre présence d'adduits et développement de cette toxicité pose question. Les travaux de Henderson, en 2000, portent sur la mesure de la déplétion des stocks de glutathion induite par le paracétamol chez des souris *knock-out* pour l' α -glutathion-S-transférase (α -GST), la transférase catalysant la conjugaison du NAPQI au glutathion (84). Après une dose toxique de paracétamol, le pool de glutathion est réduit de 90% au moins chez les souris sauvages, et de 70% chez les souris *knock-out*. On observe que les souris *knock-out* pour l' α -GST sont moins sensibles à l'hépatotoxicité induite par le paracétamol que les souris sauvages. Cependant, le taux d'adduits est similaire dans les deux groupes. L'ensemble de ces données semble dissocier la formation de liaisons covalentes -et donc d'adduits- du développement d'une hépatotoxicité. Le mécanisme de déplétion des stocks en glutathion hépatocytaire pourrait être une explication plus vraisemblable pour certains auteurs.

En ce sens, l'expérimentation de Boobis, en 1986, décrit l'apparition d'une hépatotoxicité sur des suspensions d'hépatocytes de hamster après 90 minutes d'incubation dans une solution de paracétamol (85). Les hépatocytes sont secondairement rincés et incubés dans une solution classique sans paracétamol. L'analyse microscopique met en évidence des signes de toxicité. L'adjonction d'une solution de N-acétyl-cystéine lors de la réincubation protège les hépatocytes de la survenue de la toxicité, alors même que les liaisons covalentes sont théoriquement formées. Même si le taux d'adduits formés est fortement corrélé au développement de

l'hépatotoxicité, la constitution de liaisons covalentes semble plus le reflet de la toxicité que le mécanisme lésionnel en tant que tel. L'hypothèse d'un mécanisme découlant de la déplétion en glutathion, comme la majoration du stress oxydatif, semble fondamentale dans les recherches sur les mécanismes de l'hépatotoxicité.

3.3 Le glutathion

Le glutathion, tri-peptide composé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine, constitue un pilier de la défense anti-oxydante de la cellule. Il intervient dans la détoxification des métabolites des xénobiotiques comme le paracétamol. Les patients dont les réserves sont amoindries sont une population particulièrement à risque d'hépatotoxicité (86).

Les concentrations cellulaires de glutathion sont de l'ordre de 4 mMol/L et la forme réduite représente 98% du glutathion total. Les concentrations plasmatiques circulantes avoisinent les 10 mMol/L. Le glutathion réduit, le glutathion disulfide et les adduits de glutathion sont transportés activement du foie vers la bile. Le foie est la principale source de glutathion dans l'organisme, d'où une étroite corrélation entre taux hépatiques et taux plasmatiques. Une grande partie du glutathion produit est aiguillé vers la circulation, où il est distribué aux organes disposant de l'enzyme qui le catabolise, la gamma-glutamyl-transférase (γ -GT). La cystéine issue du catabolisme est secondairement recyclée pour la synthèse de glutathion. Le glutathion constitue donc une réserve importante de cystéine, acide aminé toxique à haute concentration dans l'organisme. Les conséquences pathologiques de la variation des taux de glutathion cellulaire s'expliquent par son rôle central dans l'homéostasie anti-oxydante (87).

Le glutathion est en effet un puissant nucléophile qui réagit avec les métabolites électrophiles cellulaires pour former des adduits de glutathion. Ces adduits sont ensuite sécrétés sous forme de dérivés cystéiniques et N-acétyl-cystéiniques, encore appelés acides mercapturiques. Cette réaction de conjugaison a lieu spontanément, mais est fréquemment accélérée par l' α -glutathion-S-transférase (α -GST). Cette enzyme prévient en conséquence la formation d'adduits entre métabolite réactif et d'autres macromolécules. Lorsque la concentration cellulaire en glutathion diminue et atteint moins de 10% du taux normal, le glutathion piège insuffisamment le NAPQI, d'où la formation d'adduits de paracétamol. Bien que la synthèse de glutathion soit stimulée lorsque sa concentration sérique décroît, la cystéine peut constituer un facteur limitant. L'administration de précurseurs de la cystéine comme la N-acétyl-cystéine ou la méthionine permet de corriger ou prévenir toute carence (86).

En parallèle, le glutathion est garant du maintien de l'homéostasie de l'oxydoréduction. Les cellules, en particulier leurs mitochondries, sont constamment exposées au stress oxydatif. La réduction du peroxyde d'hydrogène par le glutathion est catalysée par la glutathion peroxydase. Le glutathion disulfide qui en résulte, GS-SG, est à son tour réduit en glutathion par la glutathion réductase en présence de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). Si l'oxydoréduction est débordée par la formation de glutathion disulfide, ce dernier est exporté directement hors de la cellule. La déplétion en glutathion déséquilibre la balance oxydative et semble avoir un rôle décisif dans l'orientation de la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose (88). Par exemple, l'induction des *heat-shock* protéines induites par la réponse cellulaire au stress augmente la concentration de glutathion et facilite l'inhibition de l'apoptose (86).

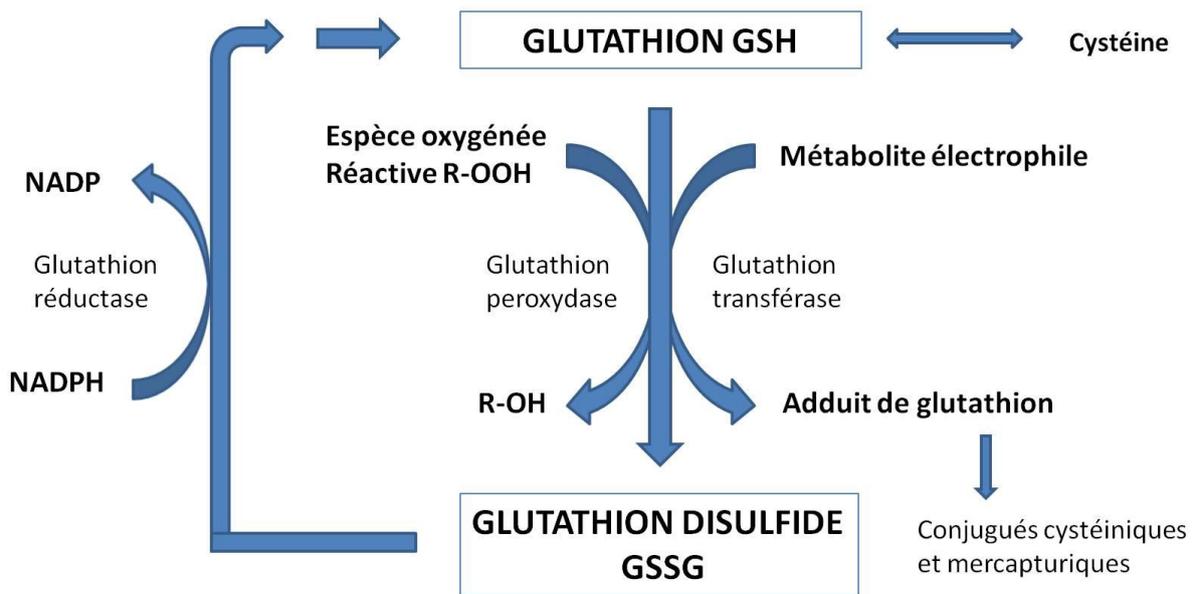


Figure 4 : Glutathion et oxydo-réduction.

3.4 Modifications vasculaires hépatiques

Le rôle de la déplétion en glutathion a aussi été évoqué dans les phénomènes vasculaires accompagnant l'installation de la défaillance hépatique. Chez l'homme comme chez le rongeur, l'intoxication au paracétamol s'accompagne d'un état de congestion hépatique. Walker, en 1980, décrit lors d'observations morphologiques que la congestion résulte d'une accumulation de globules rouges dans l'espace de Disse avec collapsus de la lumière des sinusoides (89). Les variations pondérales de parenchyme hépatique sont nettes, résultant de la variation des débits sanguins régionaux. Le poids augmente progressivement jusqu'à la 6^{ème} heure, où il est environ doublé, puis décroît progressivement dans les 24 heures. L'utilisation de radio-isotopes montre que la concentration globale en hémoglobine du parenchyme hépatique est quadruplée, s'accompagnant d'un pic de transaminases sériques reflétant la lyse hépatocytaire (80). La pression de perfusion hépatique et la pression

veineuse porte sont simultanément effondrées. L'administration de N-acétyl-cystéine quelques heures après intoxication s'accompagne d'une correction partielle de ces modifications (89).

L'hypothèse de l'atteinte microvasculaire au niveau centrolobulaire est discutée par de nombreux auteurs, avec une possible implication de l'endothélium sinusoidal hépatique (90). De Leve met ainsi en évidence une atteinte des cultures d'endothélium baignées dans une solution de paracétamol alors que le taux en glutathion de ces cellules est fortement diminué (91). L'adjonction de glutathion à la solution prévient en partie les modifications cellulaires contemporaines du développement de l'hépatotoxicité. Ces données sont confirmées par Ito en 2003, avec la mise en évidence de lésions des cellules endothéliales des sinusoides précédant l'apparition de la souffrance hépatocytaire (92). En effet, les observations microscopiques retrouvent un œdème de l'endothélium associé à une infraction des érythrocytes au sein de l'espace extra-sinusoidal de Disse. L'analyse de l'endothélium au plan fonctionnel révèle des altérations localisées dans les régions centrolobulaires et épargnant l'espace péri-portal. Il est donc évoqué une possible toxicité du paracétamol touchant l'endothélium sinusoidal centrolobulaire tant au plan morphologique que fonctionnel, occasionnant une réduction de la perfusion sinusoidale. L'atteinte endothéliale et l'atteinte microcirculatoire résultante constituent une clé potentielle pour appréhender la toxicité du paracétamol.

3.5 Stress oxydatif

3.5.1 Réaction de Fenton

Le stress oxydatif met en jeu une réaction de Fenton, un procédé d'oxydation avancé basé sur l'oxydoréduction consécutive à la formation cellulaire de superoxydes. La dismutation des ions superoxydes aboutit à la formation de peroxyde d'hydrogène. La réduction des peroxydes par des ions ferreux concoure à la formation de radicaux hydroxyles - extrêmement réactifs- à l'origine de peroxydations lipidiques, d'oxydation de protéines et d'acides nucléiques. Divers mécanismes peuvent occasionner la formation de ces superoxydes, comme les agents découplants, capables d'abolir la phosphorylation de l'ADP en ATP sans pour autant inhiber l'oxydation des substrats. Parmi ces agents découplants, on retrouve entre autre le cytochrome P450 2E1 ou la NADPH oxydase (93)(94).

A l'occasion d'une intoxication au paracétamol, le NAPQI épuise les réserves en glutathion. Ainsi, un mécanisme majeur de détoxification cellulaire est compromis, le glutathion étant en effet le cofacteur de la détoxification des peroxydes par la glutathion peroxydase. Suite à cette déplétion en glutathion, les taux intracellulaires de peroxydes s'élèvent, provoquant un stress oxydatif via une réaction de Fenton. En ce sens, Wendel rapporte en 1979 que l'administration de paracétamol et d'ions ferreux à des souris s'accompagne d'une augmentation de l'éthane exhalé, un indice de mesure de la peroxydation lipidique (95). De même, Albano en 1983 publie que l'incubation d'hépatocytes de souris dans une solution de paracétamol s'accompagne d'une majoration du stress oxydatif, comme en témoignent les réactions de peroxydation lipidique (96). De plus, Ito en 1994 confirme le rôle majeur des ions ferreux sur un modèle d'hépatocytes de rats et de souris (97). Collectivement, ces auteurs démontrent que les chélateurs du fer comme la deféroxamine empêchent le développement de l'hépatotoxicité, tandis que l'adjonction de fer au

milieu d'incubation des hépatocytes restaure leur sensibilité au paracétamol. L'ensemble de ces expérimentations est en faveur de lésions oxydatives occasionnées par un mécanisme de Fenton.

3.5.2 Monoxyde d'azote (NO)

La découverte du NO comme molécule fondamentale dans la signalisation cellulaire a conduit à explorer les mécanismes de survenue du stress oxydatif. Le NO réagit avec les superoxydes de façon quasi instantanée pour former du peroxynitrite, agent à la fois oxydant et nitrant. Le peroxynitrite est détoxifié au sein de l'hépatocyte par le glutathion, dont les stocks cellulaires sont amoindris par le NAPQI à l'occasion de l'intoxication au paracétamol (98). La formation de 3-nitrotyrosine et de protéines nitrées est utilisée comme marqueur du stress nitrosant. L'adjonction de paracétamol à dose toxique sur des foies de souris provoque la formation de 3-nitrotyrosine au niveau des protéines hépatiques de la région centrolobulaire. La formation d'adduits protéiniques et de nitrotyrosine a lieu au sein des mêmes cellules, à savoir les cellules qui vont évoluer vers la nécrose (99). La localisation du stress oxydatif et nitrosant semble donc étroitement corrélée au site de toxicité. Les seuls hépatocytes développant les phénomènes de nécrose sont ceux où le stress oxydatif est le plus prononcé, et de nombreux arguments sont en faveur de l'implication des espèces réactives oxygénées et nitrées dans la survenue d'une hépatotoxicité liée au paracétamol (100).

3.5.3 La NO synthase inductible

Parmi les causes occasionnant un essor du stress oxydatif, le rôle des NO synthases inductibles (iNOS) hépatiques a fait l'objet de travaux sur les rats et souris. Gardner rapporte que l'administration de

paracétamol provoque l'induction des iNOS dans les hépatocytes centrolobulaires (101). De plus, l'administration aux rongeurs d'aminoguanidine, un inhibiteur des iNOS, inhibe partiellement l'hépatotoxicité. Chez la souris *knock-out* pour la iNOS, Mickael observe lors du traitement par paracétamol des taux de transaminases deux fois moins élevés que chez les souris sauvages, sans qu'il y ait de différence de score histologique d'hépatotoxicité. Chez ces mêmes souris *knock-out*, la nitration protéique est diminuée mais pas absente. Ces données suggèrent qu'iNOS pourrait jouer un rôle dans les phénomènes de nitration protéique (102).

3.5.4 Les agents découplants

De tous les mécanismes occasionnant une augmentation des espèces réactives oxygénées et nitrées, plusieurs sont évoqués lors de la survenue d'une intoxication au paracétamol : l'agent découplant cytochrome P450 2E1 (93), la NAPH oxydase activée (94), et le découplage mitochondrial (103). Dans chacun des cas, l'augmentation des taux de superoxydes provoque une augmentation de la formation d'autres espèces oxygénées : peroxydes d'hydrogène et donc peroxynitrites cellulaires. Le métabolisme du paracétamol en NAPQI s'articule autour du CYP2E1, vecteur de la toxicité *in vivo* et *in vitro*, même si d'autres cytochromes comme CYP1A2 et CYP3A4 sont impliqués de façon moins importante dans cette voie métabolique (104). Cette participation de CYP2E1 s'appuie sur la constatation selon laquelle les souris dont le CYP2E1 a été inhibé sont beaucoup moins sensibles au paracétamol que des souris témoins, et modérément moins sensibles en comparaison souris inhibées pour CYP1A2. De plus, le clonage du gène humain CYP2E1 chez ces souris CYP2E1^{-/-} provoque une restauration des effets hépatotoxiques (104). Le suivi du stress oxydatif occasionné par CYP2E1 est réalisé par analyse urinaire des métabolites dérivés du NAPQI :

conjugués paracétamol-cystéine, conjugués paracétamol-N-acétylcystéine, et conjugué paracétamol-glutathion. L'administration de doses toxiques de paracétamol provoquant une augmentation significative des concentrations hépatiques de peroxyde d'hydrogène, Hinson suggère que le CYP2E1 est au cœur d'un mécanisme conduisant à l'augmentation des espèces oxygénées réactives cellulaires (100). Le stress oxydatif survenant via une réaction de Fenton est ainsi impliqué dans la survenue de l'hépatotoxicité, expliquant ainsi que les chélateurs du fer minorent cette toxicité.

Peu de données plaident en faveur de l'implication majeure de la NADPH oxydase dans le développement de l'hépatotoxicité au paracétamol. Cette enzyme majeure de la chaîne respiratoire génère des superoxydes au sein des cellules de Kupffer. Les souris chez qui cette enzyme est inhibée ne montrent pas de différence en termes de sensibilité et de taux de protéines nitrées lorsqu'elles sont comparées aux souris sauvages (105). De plus, l'antagonisation de cette enzyme en condition de surdosage n'influe pas sur la toxicité (106).

3.5.5 Rôle des neutrophiles

D'autres mécanismes mineurs ont été évoqués pour expliquer la physiopathologie de la majoration du stress oxydant, en particulier le rôle des polynucléaires neutrophiles. Ces leucocytes, à partir de peroxyde d'hydrogène, produisent de l'acide hypochloreux via la myéloperoxydase. L'hypochlorite réagit avec les radicaux tyrosine pour former la 3-chlorotyrosine. Liu rapporte que les souris dépourvues de polynucléaires neutrophiles semblent nettement moins sensibles à l'hépatotoxicité du paracétamol (107), mais il n'est pas retrouvé de résidus chlorotyrosine dans les foies des souris traitées par paracétamol (108), aussi l'implication des myéloperoxydases des neutrophiles demeure incertaine (100).

3.6 Atteinte mitochondriale

3.6.1 Généralités sur l'atteinte mitochondriale

L'analyse en microscopie électronique de coupes hépatiques de sujets intoxiqués au paracétamol révèle de nombreuses anomalies morphologiques mitochondriales, suggérant que cet organite puisse être une cible des métabolites réactifs (109). En effet, dans les conditions physiologiques, certaines réactions du cycle de Krebs fournissent des électrons et des protons à la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces électrons sont transférés aux complexes multiprotéiques I, II, et III puis secondairement à la cytochrome c oxydase qui génère de l'eau en présence des protons. La circulation de ces électrons au sein de la chaîne respiratoire s'accompagne de mouvements protoniques à travers la membrane interne des mitochondries, constituant ainsi le potentiel de membrane. L'ATP synthase, complexe V, utilise ce potentiel de membrane pour la synthèse d'ATP à partir d'ADP. Les agents découplants ont la capacité d'inhiber la synthèse d'ATP à partir d'ADP sans suspendre l'oxydation des substrats au sein de la phosphorylation oxydative. La chaîne respiratoire mitochondriale produit en permanence des espèces oxygénées réactives à partir d'une fuite d'électrons en amont du complexe IV. Ces électrons s'associent à l'oxygène pour constituer des superoxydes puis secondairement du peroxyde d'hydrogène. Habituellement, à partir du glutathion, la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase traitent cet excès d'espèces oxygénées réactives au sein de la mitochondrie. L'atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale engendre une hyperproduction d'espèces oxygénées réactives, d'autant plus que le système antioxydant mitochondrial est atteint, cas de la déplétion en glutathion lors d'une intoxication au paracétamol (110).

3.6.2 Transitions de perméabilité mitochondriale

En cas de surdosage en paracétamol, l'étude des hépatocytes de rat retrouve une inhibition de la respiration mitochondriale, donnée confirmée *in vivo* (111). La traduction au plan énergétique est une forte diminution des taux d'ATP au sein de ces hépatocytes. L'adjonction de NAPQI sur des hépatocytes sains conduit aux mêmes constatations. De plus, la mise en contact de NAPQI avec des mitochondries d'hépatocytes provoque un relargage de calcium, corroborant les observations d'altérations fonctionnelles des mitochondries pour stocker le calcium (112). Kon avance en 2004 que le mécanisme de transition de perméabilité mitochondriale pourrait être un des mécanismes fondamentaux impliqués dans les altérations de la chaîne respiratoire en condition d'intoxication au paracétamol (70).

Ces transitions de perméabilité mitochondriale traduisent une augmentation brutale de la perméabilité de la membrane interne aux ions et molécules de petit poids moléculaire. Les éléments déclencheurs peuvent être des oxydants comme les peroxydes ou la présence d'ions calcium. Ces transitions de perméabilité mitochondriale s'accompagnent de modifications fonctionnelles de la membrane interne des mitochondries, de cascades de phosphorylations oxydatives, du relargage d'ions et métabolites mitochondriaux, ainsi que de la diminution de la synthèse d'ATP. Il en résulte une majoration des taux de peroxydes ainsi que d'importantes altérations de l'homéostasie calcique au sein de la cellule comme dans l'intoxication au paracétamol. Au total, un stress oxydatif intense occasionne et promeut ces transitions de perméabilité mitochondriale qui vont à leur tour engendrer du stress oxydatif, favorisant l'auto-entretien des dysfonctionnements des systèmes antioxydants débordés (100).

La cyclosporine A est un inhibiteur spécifique de ces transitions de perméabilité mitochondriale. Elle agit au niveau d'un canal protéique

constitué entre autre de cyclophilline D et d'un canal anionique voltage dépendant. Un certain nombre d'agents dont les peroxy-nitrites provoquent l'ouverture de ce canal et ainsi la production d'espèces oxygénées réactives. L'ouverture des canaux entraîne une dépolarisation de la membrane interne de la mitochondrie et une diminution de la synthèse d'ATP. Lors de l'administration de cyclosporine A en contexte de surdosage en paracétamol, la survenue de l'hépatotoxicité est inhibée tant *in vitro* qu'*in vivo*. Ces phénomènes de toxicité sont également inhibés par l'utilisation de NM811, un analogue de la cyclosporine A dépourvu d'activité immunosuppressive. De plus, la cyclosporine A n'influe pas sur la déplétion des stocks en glutathion induite par le paracétamol, indiquant que la prévention de la toxicité n'est vraisemblablement pas liée à la transformation du paracétamol en NAPQI (70).

Reid étudie les transitions de perméabilité mitochondriale sur l'hépatocyte de souris avec une approche en deux temps (113). Durant deux heures, les hépatocytes sont incubés dans une solution de paracétamol puis sont lavés et incubés dans une solution standard sans paracétamol. La toxicité apparaît durant la phase de réincubation et est étroitement corrélée à la perte du potentiel de membrane mitochondrial. L'utilisation de marqueurs colorants d'oxydoréduction met en évidence une nette augmentation des espèces oxygénées réactives. L'addition de cyclosporine A ou de N-acétyl-cystéine durant la phase de réincubation empêche l'émergence de l'hépatotoxicité, concomitamment à l'inhibition des transitions de perméabilité mitochondriale. Les marqueurs colorants confirment que l'addition de cyclosporine A ou de N-acétyl-cystéine évite le surcroît de stress oxydatif.

Ces données s'intègrent ainsi dans une hypothèse plus globale : le métabolisme du paracétamol, en condition de surdosage, s'accompagne d'une déplétion en glutathion et de la formation de liaisons covalentes durant les premières heures d'incubation. L'excès de peroxydes non détoxifié provoque une perte du potentiel de membrane mitochondrial

consécutives aux transitions de perméabilité. Ces dernières sont contemporaines de l'essor du stress oxydatif et de la toxicité clinique. Ces transitions de perméabilité mitochondriale pourraient être un mécanisme pivot dans la survenue de l'hépatotoxicité liée au paracétamol (113).

3.6.3 Mitochondrie et mort cellulaire

Alors que la mort cellulaire par nécrose est consécutive à l'ouverture des pores de transition mitochondriaux au niveau de la membrane interne, induisant une diminution des capacités de production de l'ATP, les mécanismes d'apoptose provoquent l'ouverture de pores et canaux au niveau de la membrane externe. Ces pores de la membrane externe permettent le relargage de protéines pro-apoptotiques de l'espace membranaire vers le compartiment cytosolique (114). Des protéines pro-apoptotiques de la famille de BCL2 comme BAX sont en condition normale de localisation cytosolique. Après activation, BAX est transloqué vers la mitochondrie et s'insère au sein de la membrane externe, se polymérisant pour former des canaux permettant le relargage d'autres protéines de l'apoptose (115).

La quantité intracellulaire d'ATP est un facteur primordial dans l'aiguillage de l'hépatocyte vers la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose. En effet, les phénomènes de nécrose se produisent alors même que les stocks cellulaires en ATP sont effondrés, contrairement à l'apoptose. Les travaux de Kon ont montré que les cultures d'hépatocytes mourraient essentiellement par nécrose lors d'intoxication au paracétamol. L'adjonction de fructose, générateur d'ATP, et de glycine, stabilisant de membrane, promeut à l'inverse l'apoptose (70). L'ensemble de ces constatations permet d'inscrire les transitions de perméabilité mitochondriale, induites par l'intoxication au paracétamol, au sein de l'aiguillage de la mort cellulaire, intimement lié à l'inhibition respiratoire mitochondriale.

3.7 Inflammation

De nombreux travaux s'interrogent sur la place de l'inflammation dans la survenue d'une hépatotoxicité liée au paracétamol. L'étude de Laskin met en évidence une activation des cellules de Kupffer, les macrophages hépatiques (116). L'activation de ces cellules de Kupffer s'accompagne de modification de l'homéostasie immunitaire via des réponses cytokiniques pro- et anti-inflammatoires, impliquées dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire. Parmi ces cytokines, les taux de TNF α sont augmentés dans l'intoxication au paracétamol (117). Cette cytokine active le recrutement des cellules de l'inflammation et induit une augmentation du stress oxydatif. Le traitement par anti-TNF α s'accompagne d'une diminution des signes de toxicité (118). De plus, l'inactivation des cellules de Kupffer, principales sécrétrices de TNF α , occasionne également une atténuation de la toxicité du paracétamol. Mais des expérimentations contradictoires font actuellement envisager le rôle des cellules de Kupffer comme celui de régulateur des systèmes de l'inflammation, avec une mise en jeu dans la réparation cellulaire (119).

Des expériences comparables ont visé à explorer le rôle de l'interféron γ . Par exemple, des souris sauvages sont comparées à des souris *knock-out* pour l'interféron γ . La toxicité hépatique du paracétamol est réduite chez les souris *knock-out*, avec des taux de transaminases plus bas et des scores histo-pathologiques de nécrose minorés (120). Par ailleurs, il est noté chez ces mêmes souris *knock-out* une diminution des transcrits messagers pour les cytokines et chémokines de l'inflammation. L'administration d'anticorps anti-interféron γ donne des résultats comparables. Des travaux similaires ont été menés avec l'interleukine 10 et l'interleukine 6 chez divers modèles de souris *knock-out*, en faveur d'un rôle plutôt hépato-protecteur. Cependant, il reste difficile d'extrapoler à l'échelle de l'organisme nombre des résultats trouvés dans des conditions expérimentales bien précises car les interactions sont complexes. Pour

preuve, l'étude de Cover compare deux souches de souris aux profils immunitaires très différents, plutôt pro-inflammatoire pour l'un et anti-inflammatoire pour l'autre (106). L'analyse histo-pathologique et les taux de biomarqueurs d'hépatotoxicité diffèrent peu, et il semblerait que la modification de l'équilibre cytokinique par l'intoxication au paracétamol ne puisse être ramenée à une seule cytokine qui serait médiatrice de tous les phénomènes de toxicité observés.

Le MIP2 (*macrophage inhibition protein 2*) est un prototype de chémokines produit par de nombreuses cellules en réponse aux cytokines pro-inflammatoires telles TNF- α et IL-1 β (121). Le pic de sécrétion de cette chémokine est interprété comme un facteur hépato-protecteur contemporain de l'accumulation de polynucléaires neutrophiles qui suit le développement de la toxicité clinique chez la souris. Son intervention conditionnerait la mise en jeu des phénomènes de régénération hépatocytaire. Son équivalent humain, l'IL-8, est lui aussi augmenté chez le patient présentant des signes d'hépatotoxicité, et pourrait être interprété comme un marqueur d'atteinte hépatique selon certains auteurs (122).

Finalement, Reilly évoque en 2001 un dernier mécanisme potentiellement responsable des modifications de l'homéostasie immunitaire induite par l'intoxication au paracétamol (123). La COX2 est induite chez la souris lors de l'intoxication au paracétamol. Chez les souris *knock-out* pour la COX2, on remarque une majoration de la toxicité du paracétamol en comparaison des souris sauvages. De même, le traitement par celecoxib, un inhibiteur des COX2, est un facteur favorisant l'apparition de l'hépatotoxicité au paracétamol. Reilly avance donc sur ces arguments l'hypothèse d'une implication de la COX 2 dans la régulation des réactions pro- et anti-inflammatoires qui accompagnent les intoxications au paracétamol.

3.8 Signalisation intra-cellulaire

La kinase JNK (c-Jun N-terminal) appartient à la famille des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases et est impliquée dans les réactions précoces de phosphorylation observées lors des surdosages expérimentaux (*in vivo* et *in vitro*) en paracétamol (124). L'incubation de foie de souris en présence de paracétamol conduit à l'activation de JNK. *In vivo*, l'inhibition de JNK est hépato-protectrice pour la souris sans pour autant intervenir dans la formation des métabolites réactifs. En effet, cette inhibition n'affecte pas l'épuisement des stocks de glutathion et la formation de liaisons covalentes hépatiques. Henderson, en 2007, met en évidence que l'inhibition de JNK est au moins aussi efficace que la N-acétyl-cystéine pour limiter l'hépatotoxicité (125). Plus précisément, Honawa formule l'hypothèse que l'activation de JNK après surdosage en paracétamol est impliquée dans l'initiation des phénomènes de transition de perméabilité mitochondriale, concourant à l'intensification du stress oxydatif (126). Dans l'expérimentation, la déplétion en glutathion intervient dans les deux premières heures, puis suivent l'activation de JNK, la translocation de JNK vers la mitochondrie, résultant finalement vers la sixième heure en l'apparition de la cytolysse hépatique. L'utilisation d'inhibiteurs de JNK ne modifie en rien le pool cellulaire en glutathion, mais bloque l'activation et la translocation de JNK vers la mitochondrie, avec comme résultat une inhibition des phénomènes d'hépatotoxicité. JNK interviendrait comme médiateur pour initier les transitions de perméabilité mitochondriale conduisant à l'intensification du stress oxydatif.

La signalisation intracellulaire aboutit à la fragmentation de l'ADN nucléaire et à l'augmentation des concentrations calciques dans le compartiment nucléaire par action de l'endonucléase G. Cette endonucléase contenue dans la mitochondrie est relarguée dans le compartiment cytoplasmique lors des transitions de perméabilité mitochondriale. L'incubation d'hépatocytes dans une solution de paracétamol provoque la migration de l'endonucléase G du compartiment

mitochondrial vers le cytoplasme puis le compartiment nucléaire à travers les pores mitochondriaux de transition. Bajt, en 2006, apporte ainsi ici des hypothèses explicatives débutantes sur les mécanismes de signalisation intracellulaire conduisant aux modifications microscopiques observées au niveau mitochondrial et nucléaire (127). Actuellement, les corrélations plus précises entre transition de perméabilité mitochondriale, relargage des protéines de l'apoptose et induction des phénomènes de nécrose hépatocytaire demeurent en suspens.

3.9 Mécanismes de réparation cellulaire

L'atteinte hépatique induite par le paracétamol enclenche une série d'interactions visant à restaurer l'homéostasie hépatique par prolifération hépatocytaire. Le TNF- α et l'IL-6, pro-mitotiques *in vivo* et *in vitro*, sont à l'origine de l'entrée de l'hépatocyte dans le cycle cellulaire vers la phase dite G1. L'administration d'anti-TNF- α à des rats ayant subi une hépatectomie partielle se traduit par une diminution de la synthèse d'ADN et globalement d'une diminution des signaux intracellulaires impliqués dans la régénération hépatocytaire (128). Le TNF- α régule les taux d'IL-6 qui, en activant une chaîne de facteurs de transduction, mettent en route les mécanismes de réparation cellulaire. Les souris *knock-out* pour l'IL-6 ont des taux de régénération cellulaire significativement plus bas que les souris témoins, alors que l'adjonction d'IL-6 restaure les facultés de réparation cellulaire.

Autre agent impliqué, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), exprimé au niveau de l'endothélium, possède un rôle central dans la signalisation du renouvellement cellulaire. Le récepteur VEGFR2 possède des propriétés pro-angiogéniques et le récepteur VEGFR1 des

propriétés pro-mitotiques, en orchestrant les interactions entre endothélium et hépatocytes. *In vitro*, l'activation de VEGFR1 provoque le relargage de mitogènes endothéliaux comme le facteur de croissance hépatocytaire et l'IL-6 (129). Après intoxication au paracétamol, les taux de VEGF mesurés chez les rongeurs sont très élevés et conditionnent la restauration de l'homéostasie hépatique. Le traitement par VEGF provoque une diminution des taux de transaminases mesurées après intoxication jusqu'à la trente sixième heure après ingestion et réduit la survenue de nécrose (130). Cette administration de VEGF occasionne une augmentation de l'expression nucléaire de gènes de prolifération cellulaire, à distance du pic de toxicité du paracétamol. Cependant, l'implication du VEGF dans les altérations de la microcirculation hépatique demeure en cours d'exploration, sous-tendue par d'éventuelles perspectives thérapeutiques à la phase tardive d'une intoxication par le paracétamol.

3.10 Physiopathologie : conclusion

En l'état actuel des connaissances, les mécanismes cellulaires de toxicité hépatique du paracétamol font intervenir à la phase précoce les cytochromes P450, et essentiellement le CYP2E1, dans le métabolisme du paracétamol en NAPQI. Le NAPQI provoque une diminution du stock cellulaire de glutathion, un puissant antioxydant, par une série de réactions de conjugaison et la formation de liaisons covalentes aux protéines. Ces événements ont pour conséquence une majoration du stress oxydatif, qui est à l'origine de modifications de l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. L'immunité cellulaire est potentiellement mise en jeu dans l'atteinte microvasculaire hépatique. L'augmentation du stress oxydant et nitrosant induit des signaux cellulaires interagissant avec les protéines de l'apoptose et les

endonucléases, et aboutissant aux transitions de perméabilité mitochondriale. Ces transitions de perméabilité provoquent une diminution de la synthèse d'ATP, ainsi qu'un auto-entretien de la production de stress oxydant et nitrosant. L'ensemble de ces processus concoure à la mort cellulaire par nécrose. L'étude de la signalisation intracellulaire, de la réponse inflammatoire cellulaire et humorale, et de la régénération à distance reposent pour la plupart sur des expérimentations chez l'animal. L'activation ou l'inhibition isolée d'une enzyme par *knock-out* ou inhibition directe peut modifier à différents étages la réponse cellulaire, mais il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus à l'échelle de l'organisme. Ces éléments constituent les pistes de recherche actuelles sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.

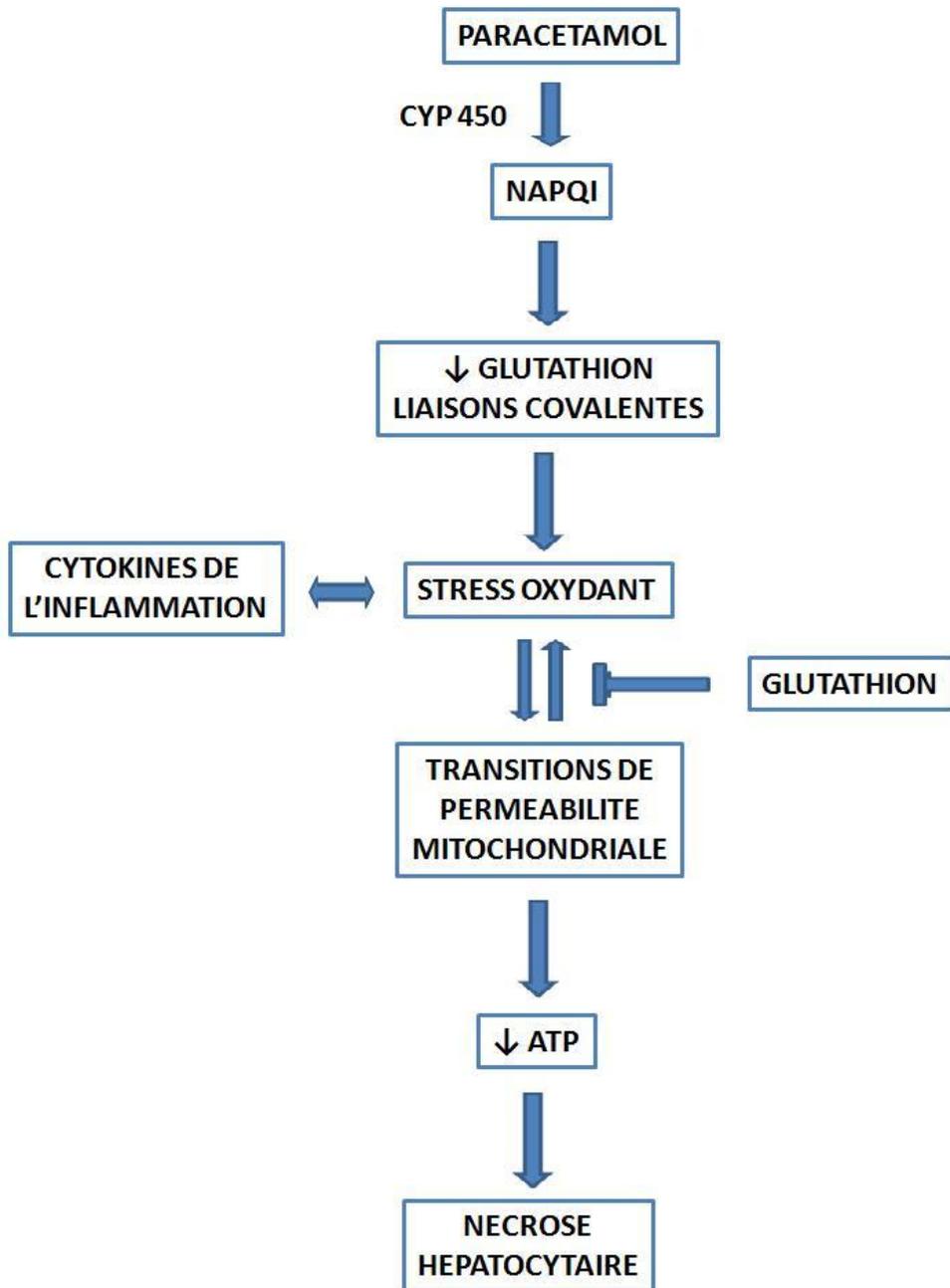


Figure 5 : Mécanismes cellulaires d'hépatotoxicité du paracétamol

4. Facteurs de risque d'hépatotoxicité

4.1 Généralités sur les hépatites médicamenteuses

Les atteintes biologiques hépatiques sont décrites pour de nombreux traitements et regroupées dans la littérature sous l'acronyme de DILI, pour *Drug Induced Liver Injury*. L'objectif du recensement et de l'étude de ces DILI est à terme de guider le praticien dans la poursuite du traitement, plutôt qu'interrompre une thérapeutique utile sans pré-requis rationnel. Les manifestations biologiques de l'intoxication au paracétamol, allant de la cytolysé *a minima* à l'insuffisance hépatocellulaire aiguë, impliquent de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Les risques couramment admis dans la littérature concernant les hépatites médicamenteuses en général sont les antécédents de réaction à la drogue incriminée, les âges extrêmes de la vie, la polymédication, l'immunodépression (HIV), la dénutrition et l'insuffisance hépatocellulaire préexistante (131). De plus, les interactions médicamenteuses sont souvent incriminées et difficiles à identifier de façon exhaustive dans la prise en charge du patient.

Concernant le paracétamol, son profil pharmacologique est pour beaucoup celui d'une drogue dotée d'une bonne tolérance clinico-biologique (18). Cependant, de nombreux cas cliniques et certaines études prospectives font état de cytolyses infra-cliniques ou de véritables insuffisances hépato-cellulaires chez des patients présentant des facteurs de risques et traités à dose thérapeutique. Dans deux études récentes, des doses ingérées de paracétamol inférieures à 4 grammes par jour sont rapportées chez 7 à 17,5% des patients hospitalisés pour insuffisance hépato-cellulaire aiguë (132)(133). Certains auteurs proposent donc empiriquement de limiter la dose quotidienne à 2 grammes (134)(135)(136). Aussi, il convient de déterminer avant traitement ces facteurs qui, combinés, affectent la susceptibilité métabolique individuelle au paracétamol.

4.2 Facteurs de risque d'hépatotoxicité au paracétamol

4.2.1 Jeûne et dénutrition

En cas de jeûne prolongé ou de dénutrition, les réserves en glutathion sont progressivement épuisées. De plus, la diète provoque une diminution des réserves hépatocytaires en hydrates de carbone qui sont nécessaires aux processus de sulfo- et glucurono-conjugaison. Le métabolisme du paracétamol est donc théoriquement dévié vers l'oxydation par le cytochrome P450 2E1, majorant les concentrations en NAPQI (137). En situation clinique, chez l'homme, l'étude pharmacologique de Slattery montre que des prises faibles de paracétamol, allant de 500 milligrammes à 3 grammes, sont suffisantes pour amoindrir les stocks hépatiques de glutathion jusqu'à 40% (138). Ces données sont pondérées par Schenker qui s'attache à observer les conséquences métaboliques du jeûne lors de la prise isolée de 2 grammes de paracétamol (139). La comparaison des métabolites avant et après jeûne n'est pas significativement différente, alors même que cette étude a été menée dans une population obèse, pour qui la toxicité est théoriquement favorisée par l'induction du CYP2E1 (140). Les conclusions de l'article de Schenker sont cependant difficilement extrapolables à la prise répétée de paracétamol, situation plus fréquente en pratique clinique.

La publication de Whitcombs en 1994 confirme dans une revue de la littérature que le jeûne est probablement un facteur prédisposant à la toxicité du paracétamol absorbé à dose supra-thérapeutique (137). Il interviendrait possiblement comme facteur de risque combiné, la dénutrition étant par exemple fréquemment retrouvée dans la population éthylique chronique.

4.2.2 Grossesse

Larrey évoque la grossesse comme facteur de risque de toxicité du paracétamol sur la base d'expérimentations menées sur le modèle de la souris (4). En effet, les souris en gestation présentent une mortalité et un taux de nécrose hépatique supérieurs aux souris témoins. Les voies métaboliques sont déviées vers la sulfo-conjugaison aux dépens de la glucurono-conjugaison, sans incidence notable sur le taux de liaisons covalentes formées. Une des explications fournies par l'auteur réside dans la diminution et la plus lente reconstitution des taux hépatiques de glutathion chez la souris en gestation (141).

4.2.3 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) (142). Navarro et Senior (143) 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 (144).

4.2.4 Alcoolisme

L'influence de la consommation alcoolique sur la toxicité hépatique du paracétamol fait débat au sein de la communauté scientifique. Les deux principaux mécanismes évoqués dans cette interaction sont d'une

part l'induction des cytochromes par l'alcool, et d'autre part la déplétion mitochondriale en glutathion (145).

L'alcool et le paracétamol partagent la même voie métabolique d'oxydation microsomale au sein du tissu hépatique. L'éthanol est oxydé par l'alcool deshydrogénase pour former l'acétaldéhyde, ou métabolisé par la voie microsomale d'oxydation dont l'enzyme clé est le cytochrome P450 2E1. Or ce dernier est inductible par la consommation chronique d'alcool chez l'homme comme chez l'animal par deux mécanismes : d'une part, l'enzyme est stabilisée par son substrat et voit sa demi-vie augmentée ; d'autre part, il existe une activation transcriptionnelle du gène CYP2E1 (146). Ainsi, l'éthylisme chronique peut provoquer une hausse de l'activité métabolique du cytochrome d'un facteur 4 à 10 (145). Cette induction est corrélée à la quantité moyenne d'alcool ingérée et pourrait expliquer l'ascension concomitante des taux de NAPQI. Après arrêt de l'intoxication chronique à l'alcool, le taux de CYP2E1 décroît pour retrouver une activité basale en 5 jours (147). Sur le modèle murin d'hépatopathie alcoolique invalidée pour le gène de CYP2E1, on observe une toxicité cependant élevée du paracétamol, expliquée par l'activité compensatrice de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450. En réalité, plusieurs cytochromes sont mis en jeu lors de cette induction enzymatique, au rang desquels les CYP2E1, CYP3A4 et possiblement le CYP1A2. Cette induction contribue à la tolérance métabolique qui se développe chez l'alcoolique (147).

Le deuxième mécanisme invoqué est la déplétion en glutathion hépatique occasionnée par l'éthylisme chronique, qui provoque une diminution des capacités de l'organisme à neutraliser des métabolites réactifs comme le NAPQI. Ainsi, une faible dose de paracétamol, d'ordre thérapeutique, épuise rapidement les stocks de glutathion déjà amoindris par la maladie alcoolique (148). Le déclin des réserves en glutathion prédomine dans le compartiment mitochondrial, vraisemblablement par inhibition du transfert du compartiment cytoplasmique vers la mitochondrie (149). L'implication de l'acétaldéhyde, produit de l'oxydation

de l'éthanol, est aussi avancée par Lluís, par modification des rapports lipidiques de la membrane interne de l'organite (150).

A l'inverse, l'intoxication éthylique aiguë met en jeu une inhibition compétitive entre paracétamol et alcool au niveau du CYP2E1 empêchant l'oxydation du paracétamol en NAPQI. Expérimentalement, chez l'animal alcoolisé de façon chronique, l'administration concomitante et aiguë de paracétamol et d'alcool réduit la formation de NAPQI. Il en résulte une épargne du taux de glutathion réduit hépatique et une diminution de la formation de liaisons covalentes entre paracétamol et protéines hépatiques, en comparaison de la prise chronique d'alcool ou de paracétamol seule (138).

Les premières données cliniques en faveur d'une interaction entre alcool et paracétamol ont été publiées dans les années 1980 sous forme de séries de cas, abordant ce qui sera désormais dénommé « mésaventure thérapeutique » dans la littérature (151). Plus tard, Zimmerman compare sa série de 67 malades éthyliques aux cas rapportés dans la littérature. Soixante pourcents des patients ont ingérés moins de 6 grammes par jour de paracétamol, soit 4 grammes de moins que la dose habituellement retenue comme pouvant occasionner des lésions hépatiques (134). L'histologie, disponible dans certains cas, révélait des atteintes typiques à type de nécrose centrolobulaire. La mortalité, élevée dans le groupe paracétamol pour des doses proches des posologies thérapeutiques, fait conclure à l'auteur une toxicité exacerbée du paracétamol chez l'éthylique chronique.

Par la suite, Schmidt réalise en 2002 une analyse multivariée sur 645 patients victimes d'intoxication aiguë au paracétamol (152). L'atteinte hépatique s'avère plus grave chez le buveur excessif et l'éthylisme chronique apparaît comme un facteur de risque indépendant de mortalité avec un *odds ratio* à 3,52 (intervalle de confiance 1,78-6,97). A l'inverse, la prise aiguë d'alcool est un facteur indépendant protecteur avec un *odds*

ratio à 0,08 (intervalle de confiance 0,01-0,66) lorsqu'elle survient chez l'éthylique chronique, compensant ainsi le sur-risque occasionné par l'intoxication éthylique au long cours.

Plusieurs études randomisées, menées en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été publiées dans les années 2000 pour tenter de répondre aux questionnements sur l'existence d'une toxicité conjointe de l'alcool et du paracétamol à dose thérapeutique. La publication de Kuffner porte sur 201 patients à l'entrée en cure de sevrage, au moment où les réserves en glutathion sont encore basses (153). Il n'est pas retrouvé de modification du bilan hépatique au 2^{ème} ni au 4^{ème} jour après 48 heures de traitement par paracétamol à 4 grammes par jour. En 2007, cet auteur publie une étude comparable tant dans la forme que les résultats chez 443 patients bénéficiant de 72 heures de traitement (154). Bartels confirme ces résultats pour une durée de 4 jours (155). Pour un traitement s'étendant sur 5 jours, Dart retrouve une faible -quoique significative- élévation des transaminases de 48 à 62 UI/L dans le groupe paracétamol, contre 47 à 49 UI/L dans le groupe placebo, en l'absence de tout signe clinique. A partir de ces données, il conclue à la sécurité de l'emploi du paracétamol à dose thérapeutique chez l'alcoolique.

Ces études sont critiquables essentiellement pour l'inadéquation de la fenêtre de mesure des variations des transaminases. En effet, la cinétique des ALAT montre un pic entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour, or les mesures réalisées ici jusqu'au 5^{ème} jour ne prennent donc pas en compte la toxicité de la dose cumulée de traitement (156). L'étude de Heard, toujours randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle, porte sur 150 patients traités à 4 grammes par jour pendant 10 jours chez ces buveurs dits modérés (jusqu'à 3 verres d'alcool par jour). L'analyse statistique met en évidence une ascension moyenne et asymptomatique des transaminases de 8,7 UI/L au 11^{ème} jour (144).

A partir de l'ensemble de ces données, et compte tenu de la complexité des interactions (induction enzymatique, compétition) entre alcool et paracétamol, il n'existe actuellement aucune recommandation claire en France. On sait que ces interactions sont favorisées par l'association fréquente entre dénutrition et alcoolisme (157). Aussi, en 2009, la *Food and Drug Administration* (FDA) a-t-elle émis des restrictions sur les posologies, en limitant les unités de prise à 325 mg dans les préparations combinées d'antalgiques pour une dose quotidienne n'excédant pas 2,5 grammes (158). Cette limitation est assortie de recommandations de prudence à destination de l'éthylique chronique.

4.2.5 Hépatopathie d'origine virale et alcoolique

L'utilisation de paracétamol chez le patient souffrant d'une maladie hépatique chronique ou aiguë fait l'objet de restrictions (4). Le socle physiopathologique de ces limitations de dose est constitué en premier lieu d'une augmentation de la demi-vie du paracétamol chez l'insuffisant hépatique. Ainsi, plusieurs études pointent des demi-vies majorée à plus de 150% (159)(160). Le contenu hépatique en CYP450 est par ailleurs inchangé ou diminué dans les atteintes hépatiques sévères (161)(162). Les taux de glutathion plasmatiques, corrélés aux taux hépatiques, sont diminués qu'il s'agisse d'hépatite virale aiguë, chronique, de cirrhose ou d'hépatites alcooliques non cirrhotiques (163). Barbaro fait les mêmes constatations en 1996 chez des patients porteurs d'hépatite C chronique avec ou sans co-infection avec le HIV (164). A partir de biopsies hépatiques, la mesure du taux de glutathion semble plus basse que la norme mais ces données sont controversées (165)(166). Les résultats discordants sont nombreux dans ces études qui portent sur des profils de patients assez divers. Forrest par exemple ne met pas en évidence de différence significative des métabolites conjugués entre sujet sain et

porteur d'une hépatopathie, suggérant des capacités de détoxification préservées (160).

Par ailleurs, une étude portant sur l'administration de 4 grammes quotidiens à 20 patients souffrant d'hépatopathie chronique ne révèle aucun cas de toxicité (167). Lors d'hépatites C chroniques, le résumé de Dargère ne retrouve pas d'élévation des transaminases imputable au paracétamol à 3 grammes par jour durant 7 jours (168). Ces données sont corroborées par la pratique clinique, le paracétamol étant fréquemment utilisé pour traiter le syndrome grippal provoqué par l'interféron dans le traitement des hépatites B et C. L'étude de Polson, rétrospective, alimente la controverse puisque 38% des 26 patients hospitalisés pour hépatite aiguë virale A ou B ont des taux de paracétamol détectables. Les moyennes des taux de transaminases, l'INR et la mortalité sont significativement plus élevés en comparaison du groupe sans paracétamol (169). Ainsi, le paracétamol serait un cofacteur impliqué dans au moins 20% des défaillances hépatiques secondaires à une hépatite virale. La fréquence d'administration à la phase clinique initiale rend difficile la distinction entre réalité et biais de la méthode utilisée.

Yaghi étudie de façon prospective l'implication du paracétamol à dose thérapeutique (1 à 3 grammes par jour) dans la sévérité des hépatites aiguës virales (170). Cette série de 37 malades est essentiellement composée d'hépatites A et 85% des patients ont absorbé du paracétamol. La comparaison porte principalement sur la dose cumulative prise à la phase précoce de l'hépatite. Ainsi, les malades ayant absorbé une dose cumulative supérieure à 7,5 grammes ont un TP et un facteur V significativement plus bas que les autres. La bilirubinémie tend à être plus élevée sans différence significative. Finalement, les hépatites les plus sévères sont associées à la prise de paracétamol à la phase prodromique.

4.2.6 Le tabagisme

L'influence du tabagisme est évoquée, la fumée du tabac étant chargée d'inducteurs du cytochrome P450 2E1 comme les nitrosamines (147). Très peu d'études ont cependant été réalisées pour tester son implication. Sur le modèle murin, les inducteurs de ce cytochrome comme le benzothiazone, mimant les conditions tabagiques, augmentent considérablement le risque de nécrose hépatocytaire au paracétamol (171). Bien que l'effet soit supposé minimal à dose thérapeutique, Schmidt rapporte qu'en condition d'intoxication, le tabac intervient comme facteur indépendant dans le développement de l'hépatotoxicité avec un *odds ratio* de 2,68 (intervalle de confiance 1,28-5,62) et dans la mortalité avec un *odds ratio* à 3,64 (intervalle de confiance 1,23-10,75). Cette étude rétrospective réalisée au près de 602 patients, la seule sur le sujet, souligne l'influence du tabagisme chronique sur la toxicité du paracétamol.

4.2.7 Variations interindividuelles

De fortes variations du métabolisme du paracétamol ont été décrites selon les individus et selon les ethnies. Les mécanismes évoqués sont essentiellement les variations des réserves en glutathion, de l'activité du CYP 2E1 et les divers phénotypes de glucurono-conjugaison (172). Ainsi, Crichtley étudie les métabolites urinaires du paracétamol après ingestion d'une dose de 1,5 gramme chez des Ecosais, des Ghanéens et des Kényans (173). Les variations inter-ethniques observées sont de l'ordre d'un facteur 3 à 6 selon la voie étudiée, voie du NAPQI ou voies des conjugaisons. Les données sont possiblement influencées par des facteurs environnementaux et génétiques. Ces observations sont confirmées par Yin lorsqu'il compare les paramètres pharmacocinétiques du métabolisme du paracétamol chez des Chinois de Hong-Kong aux données de la littérature : la demi-vie est allongée et la clairance de la voie orale plus basse (174).

Le paracétamol est principalement métabolisé par glucuro-conjugaison grâce à l'UDP-glucuronyl-transférase (UGT) et accessoirement par sulfono-conjugaison via la sulfo-transférase (SULT). Trois différentes isoformes d'UGT concourent à la glucurono-conjugaison : l'UGT de forte affinité UGT1A6, d'affinité intermédiaire 1A1 et de faible affinité 1A9 (172). Ainsi des variations de l'ordre d'un facteur 15 sont observées entre les activités des différentes isoformes de l'UDP-glucuronyl-transférase microsomale. La sulfo-conjugaison est assurée par la SULT1A6 de forte affinité (131). L'ensemble des enzymes de conjugaison et les cytochromes sont régulés par de nombreux facteurs de transcription, dont les récepteurs nucléaires aux xénobiotiques. Une caractéristique de toutes les enzymes de conjugaison est leur capacité à être induites par la réponse anti-oxydante occasionnée par certains facteurs de transcription comme NFR-2. Or sur des souris *knock-out* pour NFR-2, on note une susceptibilité accrue à la toxicité du paracétamol, avec une expression réduite des UGT, des SULT et de la glutathion S transférase. Le polymorphisme des gènes codant pour ces protéines pourrait expliquer les différences de susceptibilité individuelle à la toxicité (131).

Les différents génotypes des CYP2E1 peuvent occasionner d'importantes variations dans développement d'une défaillance hépatique (175). Ainsi, Ueshima rapporte des différences conséquentes en terme de demi-vie selon le polymorphisme de CYP2E1 (176). Une mutation en particulier, localisée dans la partie 5' régulatrice du gène, pourrait affecter la régulation transcriptionnelle et majorer l'activité enzymatique (177). Ces constatations sont illustrées par Grieco à partir de deux cas d'hépatotoxicité à dose thérapeutique chez des patients sans comorbidité ni facteur de risque, en particulier non alcooliques (178). L'analyse étiologique, basée sur des tests métaboliques à l'antipyrine réalisés à distance, est en faveur d'une hyperactivité constitutionnelle du système oxydatif dépendant des cytochromes P450.

Il est désormais acquis que les variations interindividuelles d'expression et d'activité fonctionnelle des cytochromes existent. Certains polymorphismes génétiques sont désormais établis mais la traduction phénotypique reste difficile à préciser, l'influence de cofacteurs comme le régime alimentaire, l'alcool, l'obésité ou le diabète modulant l'expression de CYP2E1 (179). Par ailleurs, l'existence de différents phénotypes de glucurono-conjugaison rend l'hépatotoxicité difficilement prévisible.

4.2.8 Interactions médicamenteuses

De multiples drogues interagissent avec le métabolisme du paracétamol. L'UDP-transférase est ainsi inhibée par les antiépileptiques, comme le décrit Kotrubsky en 2005 (180). Plusieurs cas rapportés d'hépatotoxicité pourraient être consécutifs à la baisse de la synthèse protéique de glucuronyl-transférase par le phénobarbital et la phénytoïne (181). La cytolyse mesurée est corrélée à l'inhibition directe de la glucurono-conjugaison, qui oriente une importante proportion du métabolisme du paracétamol vers la voie de CYP2E1 et du NAPQI. Parmi les autres antiépileptiques mis en cause, on compte aussi l'acide valproïque et la carbamazépine (131). D'autres traitements comme la zidovudine ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole pourraient potentialiser la toxicité du paracétamol par compétition avec la voie de la glucurono-conjugaison (182). Par ailleurs, la ranitidine, le propranolol et le cisapride inhiberaient les réactions de glucurono-conjugaison, tandis que les œstrogènes les favoriseraient (183).

La voie microsomale d'oxydation du paracétamol, médiée par CYP2E1, est empruntée par de nombreux autres xénobiotiques comme la caféine, la dapsonne, les agents anesthésiques halogénés (enflurane, sévoflurane et halothane), et certains solvants organiques (acétone, benzène, chloroforme, trichloréthylène). La multiplicité des substrats dans

cette voie inductible provoque des interactions pharmacocinétiques. Par exemple, l'isoniazide et le pyrazole sont des inducteurs du CYP2E1 (184). Le CYP3A4, voie d'oxydation annexe du paracétamol, interagit de même avec de nombreuses drogues, ce cytochrome étant impliqué dans le métabolisme de plus de la moitié des médicaments connus (147).

4.3 Facteurs de risque d'hépatotoxicité : conclusion

L'élucidation de l'intrication entre facteurs génétiques, constitutionnels et environnementaux demeure complexe. De nombreux facteurs de risque d'hépatotoxicité ont été mis en évidence dans la littérature et alimentent les débats. L'analyse de certains biomarqueurs, en particulier de certains carrefours métaboliques, pourrait à l'avenir contribuer à l'identification d'autres facteurs de risque pour proposer au patient une stratégie thérapeutique adaptée.

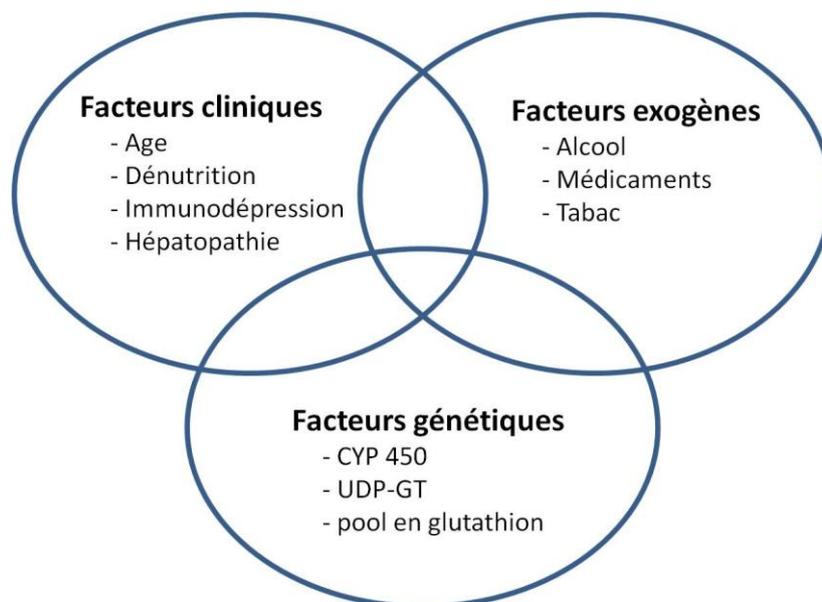


Figure 6 : Facteurs de risque d'hépatotoxicité du paracétamol

5. Outils diagnostiques

5.1 Biomarqueurs

L'hépatite au paracétamol est une atteinte de type cytolytique, c'est-à-dire que le quotient entre les taux d'alanine-amino-transférase (ALAT) et phosphatases alcalines, exprimés en proportion de la limite supérieure de la normale (LSN), est supérieur à 5. De nombreux biomarqueurs ont été utilisés dans le diagnostic de l'atteinte hépatocellulaire ou hépatobiliaire, certains en pratique courante et les autres essentiellement en recherche clinique.

Les qualités idéales d'un biomarqueur d'hépatotoxicité sont sa spécificité d'organe, une bonne corrélation avec l'atteinte histologique et l'apport d'informations supplémentaires par rapport à la référence : les transaminases. De plus, le dosage doit être réalisé facilement et l'échantillonnage doit être le moins invasif possible, le plus souvent sérique.

5.1.1 Transaminases

Les transaminases, ALAT et aspartate-amino-transférase (ASAT), catalysent le transfert d'un groupement amine à l' α -cétoglutarate pour donner respectivement du glutamate, du pyruvate ou de l'oxalo-acétate à partir d'alanine ou d'aspartate. Le coenzyme de cette réaction est la vitamine B6. Elles jouent un rôle fondamental dans le métabolisme des acides aminés et la néoglucogénèse. L'atteinte hépatocytaire provoque la libération des enzymes dans le compartiment extracellulaire. L'ALAT est de localisation cytosolique, tandis que l'ASAT est retrouvée essentiellement dans le compartiment mitochondrial (185).

L'activité de l'ALAT est la plus fréquemment dosée comme marqueur d'hépatotoxicité. Compte-tenu de sa spécificité et de la disponibilité du dosage, elle est la référence des biomarqueurs d'atteinte hépatique (186).

En effet, l'ALAT est essentiellement localisée dans le tissu hépatique, et faiblement dans les muscles squelettiques et cardiaque. Les ASAT sont présentes dans le tissu hépatique, cardiaque, rénal et musculaire. La rhabdomyolyse est la cause la plus fréquente d'élévation des transaminases d'origine extra-hépatique. Les concentrations de transaminases sont maximales au niveau des hépatocytes périportaux et diminuent progressivement à mesure que l'on progresse vers la zone centrolobulaire (185).

Lors de l'intoxication aiguë au paracétamol, le pic de mesure est décalé de 2 à 4 jours (187). La demi-vie de l'ALAT est de 47 heures, contre 17 heures pour l'ASAT (188). L'intérêt de la mesure de l'ALAT est sa pharmacocinétique qui permet une détection de l'atteinte hépatocytaire avec des dosages quotidiens ou tous les 2 jours. Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 30-40 UI/L, servant d'étalon pour qualifier la cytolyse en mineure (< 5 fois la LSN), modérée (5 à 10 fois la LSN) ou majeure (> 10 fois la LSN).

5.1.2 Bilirubinémie totale

Ce produit de dégradation de l'hémoglobine est un marqueur de l'atteinte cholestatique. Dans le foie, l'UDP-glucuronyl-transférase conjugue la bilirubine libre insoluble à l'acide glucuronique pour former la bilirubine conjuguée excrétée vers la bile. La forme non conjuguée est augmentée lors des hémolyses et dans la maladie de Gilbert (186).

5.1.3 Phosphatases alcalines

L'élévation de ce biomarqueur traduit une atteinte cholestatique par libération de l'enzyme du tissu hépatocytaire vers le compartiment plasmatique. Ces enzymes sont peu spécifiques compte tenu de l'existence de nombreuses iso-enzymes au sein des tissus osseux, placentaire et rénal (186). La demi-vie est de 7 jours et la clairance est indépendante de la fonction hépatique.

5.1.4 Gamma-glutamyl-transférase (γ -GT)

C'est une enzyme glycoprotéique hétérodimérique de localisation rénale, hépatique et pancréatique. Elle est impliquée dans la catalyse du transfert de groupement γ -glutamyl aux acides aminés et au glutathion, et dans l'hydrolyse de ce dernier. C'est un marqueur hautement sensible de l'atteinte hépatobiliaire avec une spécificité modérée. La demi-vie est comprise entre 14 et 26 jours. Son profil d'utilisation est comparable à celui de la 5'-nucléotidase (186).

5.1.5 Lactate déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase est une enzyme cytoplasmique ubiquitaire catalysant la transformation de pyruvate en lactate. Cinq iso-enzymes sont distinguées au niveau sérique après séparation par électrophorèse, les LDH4 et 5 ayant une spécificité hépatique plus marquée. Son dosage est bien moins spécifique que celui des transaminases lors d'une atteinte hépatique, même en cas de distinction des iso-enzymes. C'est un marqueur d'hémolyse et de souffrance myocardique. La demi-vie de la LDH5 est de 10 heures (189).

5.1.6 Sorbitol déhydrogénase (SDH)

Cette enzyme catalyse la réaction d'oxydoréduction du sorbitol, du fructose et du NADH. Elle est ubiquitaire mais préférentiellement localisée au niveau cytoplasmique et mitochondrial du tissu hépatique, rénal et des vésicules séminales. C'est un indicateur spécifique et peu sensible d'atteinte hépatocellulaire touchant l'espace périportal. Parmi 14 marqueurs testés sur des atteintes centrolobulaires, périportales et biliaires, elle possède avec les ALAT et la GLDH la puissance diagnostique la plus élevée (190). L'intérêt de cette enzyme est sa demi-vie courte, inférieure à 12 heures, mais son dosage est rendu difficile par son instabilité même sur sérum congelé (moins de trois jours) (186).

5.1.7 Glutamate déhydrogénase (GLDH)

Présente dans les mitochondries, cette enzyme intervient dans la déamination oxydative du glutamate. C'est un biomarqueur de l'atteinte hépatocellulaire plus spécifique que les transaminases, témoignant de l'atteinte centrolobulaire. Ses variations suivent celles des ALAT avec une amplitude plus marquée, et une demi-vie plus longue. Le dosage n'est pas influencé par la lyse musculaire (186).

5.1.8 Protéine F

Cette protéine de 44 kDa est essentiellement produite par le foie, faiblement par le rein. C'est une enzyme clé du catabolisme de la tyrosine qui témoigne d'une atteinte hépatocellulaire, avec une bonne corrélation histologique, en particulier centrolobulaire (191). Son utilisation est limitée par l'absence de test commercialisé.

5.1.9 Alpha-glutathion-S-transférase (α -GST)

Sa distribution est localisée à 80% dans le foie, dont elle constitue 5 à 10% des protéines solubles (192). C'est une enzyme de phase II qui catalyse la conjugaison du glutathion aux métabolites réactifs, facilitant leur excrétion urinaire. Elle est de localisation centrolobulaire et est plus sensible que les transaminases pour les atteintes toxiques de cette localisation (193)(194). Les taux mesurés dans le sérum sont fortement corrélés aux atteintes histo-pathologiques chez le rat et dans les suites d'intoxications au paracétamol chez l'homme (193)(195). La demi-vie est courte, environ 90 minutes (195). Le pic survient environ 4 à 11 heures après une intoxication aiguë au paracétamol (194). Les concentrations ne sont pas modifiées par l'hémolyse ni la rhabdomyolyse. Il existe un polymorphisme génétique à l'origine de variations des taux sériques. L'allèle hGSTA1*B, le plus fréquemment retrouvé au sein du polymorphisme, est responsable d'une moindre expression au niveau hépatique. Cet allèle est présent chez 40% des caucasiens, 35% des africains et 15% des asiatiques (196).

	Localisation	Demi-vie	Sémiologie	Commentaires
ALAT	Foie ± muscle	47 h	Cytolyse	Référence
ASAT	Foie, cœur, muscle, rein	17 h	Cytolyse	Peu spécifique
Bilirubine totale	Système réticulo-endothélial	17 j	Cholestase	Marqueur conventionnel
GLDH	Foie et rein	Quelques jours	Cytolyse	Très sensible et spécifique
α-GST	Foie	90 minutes	Cytolyse	Très sensible et spécifique
γ-GT	Rein, foie, pancréas	14 j	Cholestase	Marqueur conventionnel
LDH	Rein, cœur, foie, muscle, poumon	10 heures	Cytolyse	Peu sensible et peu spécifique
Phosphatase alcaline	Os, foie, rein, placenta	7 j	Cholestase	Marqueur conventionnel
Protéine F	Foie ± rein	1 heure	Cytolyse	Très sensible et spécifique
SDH	Foie, rein, prostate	< 12 h	Cytolyse	Instable

Tableau 1 : Biomarqueurs hépatiques

5.1.10 Adduits protéiniques

Les adduits protéiniques de paracétamol sont issus des liaisons covalentes établies entre NAPQI et groupements cystéine des protéines cellulaires. Les anciennes méthodes de dosage des adduits sont basées sur la détection d'anticorps marqués, dirigés vers l'épitope 3-cystéine-S-yl-acétaminophène. En effet, Pumford montre en 1989 que les adduits apparaissent dans les heures suivant la lyse hépatocytaire et que cette apparition est étroitement corrélée à l'élévation des transaminases sériques (197). De plus, l'étude histo-pathologique de Roberts localise les adduits au sein de la région centrolobulaire, site essentiel de toxicité du paracétamol (80). Toutes les cellules nécrotiques contiennent des adduits après un surdosage, et la grande majorité des cellules contenant les adduits sont celles qui vont nécroser.

Les inconvénients d'une telle technique de mesure sont d'une part sa faible sensibilité, d'autre part le peu d'informations quantitatives apportées, et finalement la faible disponibilité commerciale des anticorps spécifiques. Compte tenu de ces limitations, un nouveau test est mis en place pour doser les adduits, initialement dans les cas d'intoxications aiguës rapportées chez l'enfant et l'adolescent (198). Il s'agit de mesurer quantitativement le 3-para-cystéinyl-acétaminophène au niveau sérique, lorsque les adduits sont déversés dans le compartiment extracellulaire à l'occasion de la nécrose hépatocytaire (80)(197). Les échantillons sériques, conservés à -80°C, subissent une dialyse afin d'épurer les autres acides aminés, une hydrolyse protéolytique puis une précipitation à l'acide trichloro-acétique. Après centrifugation, le surnageant est analysé par HPLC-ECD (*High Performance Liquid Chromatography with ElectroChemical Detection*) (79). L'étalonnage du dosage est réalisé avec une solution de tyrosine. La concentration seuil de détection de cette méthode est d'environ 0,03 mMol/L (199).

L'intérêt de cette technique de mesure réside en premier lieu dans sa large fenêtre de détection temporelle. En effet, les adduits sont détectables plus de 7 jours (82). Leur apparition dans les heures suivant l'intoxication aiguë précède avantageusement la cytolyse, permettant un diagnostic précoce. Les adduits demeurent détectables à distance de la prise de paracétamol, lorsque la paracétamolémie est faible voire indétectable. La demi-vie sérique est de 1,72 jour et la constante d'élimination est de 0,42 mMol par jour (83). La commercialisation d'un kit de dosage devrait intervenir dans les années qui viennent, avec des résultats disponibles en 2 à 3 heures (82).

L'application de ce dosage en clinique sur une population de patients victimes d'une intoxication aiguë permet à James d'avancer une sensibilité de 97% et une spécificité de 95% pour une concentration d'adduits de 1,1 mMol/L, si l'on considère le seuil de transaminases de 1000 UI/L (83). Les apports de cette technique de mesure sont en cours d'exploration dans les cas d'hépatotoxicité à dose thérapeutique. De nombreux auteurs s'accordent à décrire les adduits comme un biomarqueur spécifique de l'exposition au paracétamol, leurs concentrations variant avec le degré d'exposition (83)(199). Le fait que les adduits attestent d'une relation de causalité entre paracétamol et cytolyse reste soumis à discussion, compte tenu des faibles effectifs des études portant sur les doses thérapeutiques de paracétamol (200).

5.2 Evaluation de l'activité métabolique du cytochrome P450 2E1

La protéine CYP2E1 représente environ 5 à 10 % des protéines cytochromiques hépatiques chez le sujet caucasien (201). Cette enzyme est responsable de l'oxydation des composés lipophiles de petit poids moléculaires comme l'acétone -formé au cours du diabète ou du jeûne prolongé-, le paracétamol, les anesthésiques halogénés ou encore de l'isoniazide (179).

La protéine est essentiellement localisée au sein de la région centrolobulaire, principal site d'expression de la toxicité du paracétamol (202). Des taux moindres ont été mesurés dans les tissus pulmonaire, rénal, intestinal ou placentaire.

In vitro, les cofacteurs de l'activité catalytique sont les phospholipides, le NADPH et la NADPH-CYP-réductase. L'activité du cytochrome est établie à partir du métabolisme de différentes drogues témoins. Ainsi, le CYP2E1 hydroxyle le p-nitrophénol en 4-nitrocatechol, dont la mesure est réalisée par HPLC. Quatre-vingt cinq pour cent du p-nitrophénol est en effet métabolisé par ce cytochrome (203). *In vivo*, le substrat le plus utilisé pour suivre l'activité métabolique est un relaxant musculaire d'action centrale, la chlorzoxazone (179). C'est un substrat spécifique du CYP2E1 qui aboutit à la formation de 6-hydroxy-chlorzoxazone. Ce métabolite subit secondairement une réaction de glucuronidation pour être éliminé par voie urinaire à 80%. Des prélèvements successifs permettent, à partir des concentrations plasmatiques et de l'élimination urinaire, de calculer nombre de paramètres pharmacologiques : aire sous la courbe, volume de distribution, demi-vie d'élimination, clairance de formation, clairance rénale. La clairance de formation de la 6-hydroxy-chlorzoxazone est utilisée pour évaluer le métabolisme *in vivo* de la chlorzoxazone et estimer ainsi l'activité métabolique du CYP2E1.

La formation de 6-hydroxy-chlorzoxazone est en réalité étroitement corrélée au contenu microsomal en CYP2E1 avec une reproductibilité importante (204). A partir d'expériences réalisées avec différentes doses indexées au poids, il semblerait qu'il n'existe que de très faibles variations intra-individuelles même à plusieurs années d'intervalle (205). Il n'est cependant pas formellement exclu que d'autres cytochromes participent et influent sur les tests métaboliques.

Le gène de CYP2E1 est localisé sur le chromosome 10 et composé de 9 exons et introns. Ce gène est doté d'un polymorphisme important, pouvant expliquer les fluctuations interindividuelles considérables dans la population générale. Les taux enzymatiques par microgramme de foie varieraient en effet d'un facteur 4 à 20 (179). La demi-vie protéique est estimée à 2,5 jours et l'expression est influencée par de nombreux facteurs comme l'obésité, l'éthylisme chronique, le diabète ou le régime alimentaire.

5.3 Une nouvelle approche : la métabonomique

L'étude de l'hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique s'avère difficile en dehors de toute situation à risque compte tenu de la faible incidence dans la population. En effet, la multiplicité des études, des biomarqueurs utilisés et des conditions expérimentales rend hypothétiques nombre des corrélations entre facteurs de risque clinico-biologique et hépatotoxicité. Une vue d'ensemble des modifications physiopathologiques liées à l'administration de paracétamol pourrait être établie en considérant le métabolome, c'est-à-dire la collection de tous les métabolites endogènes du paracétamol (131). Ainsi, ne seraient pris en compte au sein de la multiplicité des variations génétiques, transcriptionnelles et des interactions cellulaires, que celles qui induisent des changements dans le métabolome.

Cette nouvelle approche, la métabonomique, consiste à mesurer simultanément et séquentiellement les métabolites sériques et urinaires avant et après ingestion du toxique incriminé. L'avantage est de capter les dynamiques de variation de chaque voie métabolique, pour identifier précisément les facteurs de risques endogènes et exogènes susceptibles de sensibiliser à la toxicité du paracétamol *in vivo*.

L'objectif est de distinguer le plus précocement, voire en amont de l'administration d'un traitement, les patients à risque de développer une hépatotoxicité. En effet, les recommandations entourant l'utilisation d'un traitement hépatotoxique invitent à un monitoring étroit de la fonction hépatique au cours du traitement, essentiellement par les transaminases, sans qu'aucune preuve d'efficacité ne soit établie pour réduire l'incidence des réactions d'hépatotoxicité (206). Pour autant, dans différents cas, il n'est pas nécessaire d'interrompre les prises devant une élévation asymptomatique des ALAT, les modifications du bilan biologique rentrant dans l'ordre avec la poursuite du traitement. Ces phénomènes dits adaptatifs ont été décrits pour plusieurs drogues comme l'isoniazide (207). Actuellement, il semble impossible de distinguer sur la base du bilan hépatique les patients qui vont présenter une cytolyse ponctuelle de ceux qui vont développer progressivement une défaillance métabolique.

Les facteurs génétiques ont été étudiés pour tester la prédisposition individuelle, mais les études sur le sujet sont insuffisamment prédictives, de nombreux facteurs environnementaux jouant un rôle primordial (207). En conséquence, la reproductibilité des expérimentations est faible, l'administration du traitement à plusieurs années d'intervalle ne produisant pas nécessairement les mêmes effets selon les circonstances (208). L'approche métabonomique aurait l'avantage de s'appliquer au cas précis du patient dans son contexte, sur la base de prélèvements sériques et urinaires.

Le foie centralisant l'essentiel des réactions du métabolisme du paracétamol, l'hypothèse est que tout changement du métabolome se traduit par une modification des paramètres biochimiques mesurés. Dans le cas contraire, le métabolite incriminé n'appartient pas au métabolome. La métabonomique se définit donc comme « la mesure quantitative de multiples paramètres de la réponse métabolique de l'organisme en fonction du temps, occasionnée par les stimuli physiopathologiques et les modifications génétiques » (209).

Le modèle du rat a ainsi permis l'étude de nombreuses substances toxiques par la mesure urinaire des métabolites endogènes, l'empreinte métabolique étant la traduction de l'ensemble des phénotypes. L'objectif avoué est de constituer chez le rongeur et à terme chez l'homme une bibliothèque métabolique prédictive de la survenue de la toxicité. Les premiers travaux cliniques ont été publiés par Clayton en 2006. Il s'agit de mesurer les conséquences de l'administration d'une unique dose toxique de paracétamol chez le rat (210). Ces mesures s'appuient sur les techniques de résonance magnétique nucléaire et de spectrométrie de masse. Les échantillons d'urines collectés en amont de l'ingestion de paracétamol montrent une étroite corrélation entre voie de la glucurono-conjugaison et lésions anatomopathologiques hépatiques. Deux métabolites sont impliqués : l'oxyde de triméthylamine et la taurine. La taurine est un dérivé d'acide aminé soufré dont l'effet hépato-protecteur a antérieurement été souligné lors d'intoxication au paracétamol (211). L'oxyde de triméthylamine est quant à lui le fruit d'un co-métabolisme avec la flore intestinale (212). Ces deux premières signatures métaboliques permettraient de prévoir sur la base de modèles mathématiques complexes la réaction du rat à l'exposition au paracétamol.

La transposition des travaux réalisés chez le rat à l'organisme humain est pondérée par la diversité des métabotypes, ou phénotypes métaboliques individuels (213). Dans une première étude, des

échantillons d'urine sont collectés chez 22 adultes volontaires sains 3 fois par semaine durant 3 mois. Cette étude est secondairement répétée à 2 et 3 ans d'intervalle (214). Comparant les trois périodes d'échantillonnage, les analyses statistiques mettent en évidence une stabilité du métabolome caractérisant chacun des sujets. Parmi les voies métaboliques explorées, trois sont particulièrement constantes : le cycle de Krebs (citrate, α -cétoglutarate et succinate), la cétogenèse (acétoacétate et 3-hydroxybutyrate) et la glycolyse (lactate, pyruvate et oxaloacétate). A partir de ces constatations, les travaux de Winnike montrent que la prise en compte de ces métabotypes permet de s'affranchir de la grande variabilité interindividuelle des voies métaboliques du paracétamol pour prédire la susceptibilité à l'hépatotoxicité (215).

Les travaux de Clayton insistent sur les interactions continues entre flore microbienne du tube digestif et phénotypes métaboliques chez l'homme (216). Par exemple, le crésol ou méthyl-phénol est produit par les bactéries du tube digestif à partir de tyrosine. La mesure de ce composé dans les urines de volontaires sains recevant une dose unique de paracétamol montre une corrélation entre taux élevés de sulfate de crésol urinaire et faiblesse de la sulfo-conjugaison.

Des travaux comparables servent de supports aux recherches sur le paracétamol comme ceux sur le tacrolimus, un immunosuppresseur utilisé en post-greffe (217). Sur le même principe, des échantillons urinaires sont prélevés chez des volontaires sains avant ingestion du traitement dont la clairance orale est difficilement prévisible. Après modélisation mathématique, il ressort que 4 des métabolites dosés permettent de prédire l'aire sous la courbe des concentrations sériques jusqu'à la 72^{ème} heure. De même, le ximélagatran, un anticoagulant oral, a servi d'exemple aux études sur le paracétamol par méthode métabonomique (218). Les tests précliniques n'ont pas permis de mettre en évidence d'hépatotoxicité, mais près de 8% des patients sous traitement ont

développé des cytolyses après un mois de traitement. Retiré du marché, l'étude *a posteriori* des échantillons plasmatiques prélevés retrouve de faibles taux de pyruvate chez les patients ayant développé des réactions d'hépatotoxicité.

Finalement, Winnike utilise cette approche pour l'étude métabolique du paracétamol chez 58 adultes volontaires sains traités à la posologie de 4 grammes par jours pendant 7 jours (215). Environ un tiers des patients traités présentent une atteinte hépatique, authentifiée par une élévation des taux de transaminases ou d' α -GST (142). Les urines sont collectées par tranches de 24 heures chez les sujets. Les transaminases sont dosées quotidiennement durant 14 jours. Deux groupes sont constitués à partir de l'ensemble des patients : un groupe dit répondeur, constitué des sujets présentant un pic de transaminases supérieur à deux fois le taux basal avant traitement, et un groupe non répondeur sous le seuil de 1,5 fois le taux basal. Les taux d'ALAT débutent leur ascension à partir du 5^{ème} jour de traitement. Les analyses réalisées à partir des échantillons urinaires prélevés au cours du traitement permettent de prédire avant l'apparition de la cytolysse quels sujets vont la développer. Ainsi, la glycine, composé hépato-protecteur du glutathion impliqué dans les processus de détoxification du NAPQI, permet dès le 3^{ème} jour du traitement et en comparaison du taux basal d'indiquer quels patients vont développer la cytolysse.

A partir de ces travaux, O'Connell développe un modèle corrélant métabotype et exposition au toxique (207). Il identifie trois types de patients : les patients susceptibles de développer l'hépatotoxicité, les patients dits tolérants, et les patients qui présentent un mécanisme adaptatif. Avant tout traitement, il existe possiblement de faibles différences dans les métabotypes, mais qui sont indétectables compte tenu des grandes variations inter-individuelles au sein de la population générale. L'introduction du traitement précipite les différences métaboliques de chaque individu comparé à lui-même avant traitement.

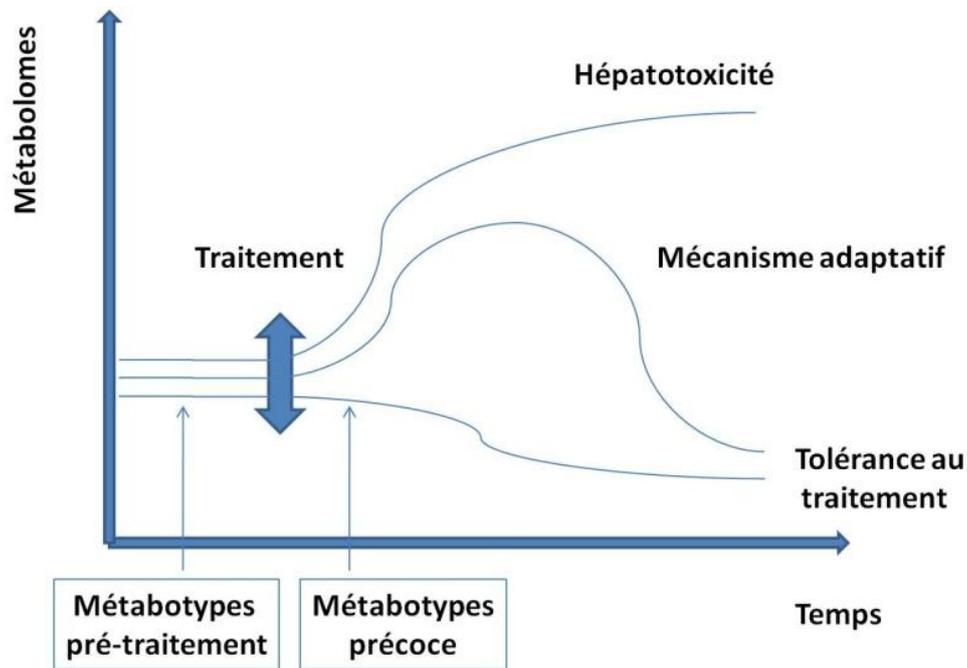


Figure 7 : Principe des métabotypes d'après O'Connell, 2010 (207).

Une telle méthode métabonomique a été combinée à des études transcriptomiques par Fannin en 2010 chez 6 adultes traités par paracétamol sans incidence sur le bilan biologique hépatique (219). Quarante huit heures après traitement, Fannin met en évidence un rétrocontrôle négatif sur les gènes impliqués dans les réactions de phosphorylation oxydative en comparaison des patients traités par placebo. En parallèle, au niveau du métabolome, les lactates augmentent entre la 24 et la 72^{ème} heure, par potentiel affaiblissement des processus de phosphorylation oxydative compensés par la glycolyse anaérobie.

L'ensemble de ces travaux permet de souligner une approche novatrice dans l'étude des atteintes hépatiques liées au traitement par paracétamol. De nombreuses causes et circonstances métaboliques évoquées dans la littérature comme pouvant favoriser la survenue d'une atteinte hépatocytaire vont probablement bénéficier de l'éclairage de la métabonomique.

5.4 Imputabilité

5.4.1 Pharmacovigilance et imputabilité péri-opératoire

La toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique s'intègre dans le cadre plus général des hépatites médicamenteuses. La fréquence de ces atteintes est variable selon les études, la durée et le dosage utilisé, mais est essentiellement décrite comme rare aux posologies recommandées. Au sein des hépatites médicamenteuses, la cytolyse au paracétamol est préférentiellement classée dans les réactions métaboliques idiosyncrasiques non allergiques. Elle ne se reproduit pas nécessairement à la ré-administration du traitement, par opposition aux réactions d'hypersensibilité, qui combinent inconstamment fièvre, arthralgies, atteinte cutanée, hyper-éosinophilie et sont théoriquement reproductibles (220). La rareté des cas rend difficile les recherches sur le diagnostic positif d'hépatite induite par le traitement, d'autant que peu de tests existent pour affirmer l'origine médicamenteuse. Par exemple, la survenue d'une cytolyse sous dose thérapeutique de paracétamol en période postopératoire n'implique pas nécessairement de relation de cause à effet entre paracétamol et cytolyse. L'élévation des transaminases hors contexte péri-opératoire est déjà un phénomène fréquent, puisque si l'on surveille le bilan hépatique de patients sur plusieurs années, l'incidence d'une élévation ponctuelle des ALAT peut excéder 5% (221). En outre, en période postopératoire, la cytolyse peut être consécutive à la lyse musculaire, authentifiée par l'élévation des créatine phosphokinases sériques. Par ailleurs, de nombreux traitements au potentiel hépatotoxique sont administrés en cours ou dans les suites d'une chirurgie, complexifiant la corrélation entre drogue et cytolyse : antibiotiques, antalgiques opioïdes et anti-inflammatoires, anesthésiques halogénés. Finalement, les variations du régime tensionnel peuvent occasionner des mouvements enzymatiques *a minima* et sont donc à prendre en compte (222).

Pour autant, la période péri-opératoire combine de nombreux facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'une hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique. D'une part, il existe un argument de fréquence puisque la période péri-opératoire est grande pourvoyeuse de prescriptions antalgiques prolongées, souvent à dose maximale. D'autre part, le jeûne péri-opératoire est fréquemment allongé en cas de troubles du transit, secondaires à la chirurgie, d'origine polyfactorielle : mécanique, inflammatoire, neurologique... Le stress oxydatif occasionné par l'agression chirurgicale est en théorie un cofacteur prédisposant à la toxicité du paracétamol à dose thérapeutique. Enfin, l'hospitalisation est pour le patient éthylique chronique l'occasion d'un sevrage qui favorise l'impact hépatotoxique de la déplétion des stocks en glutathion. Ainsi, l'étude de cohorte de Mitchell, qui vise à identifier l'influence du grand âge dans la survenue d'une élévation des transaminases, retrouve en analyse univariée que la chirurgie est le facteur le plus fréquemment impliqué dans la survenue d'une cytolyse, devant le nombre de traitement au potentiel hépatotoxique ou l'usage d'antibiotiques (6).

L'ensemble de ces facteurs favorisants et l'éventualité de faux positifs rend hypothétique le lien de causalité entre prise médicamenteuse et évènement indésirable. Aussi, les méthodes de pharmacovigilance sont des outils à la disposition du praticien pour argumenter le maintien ou l'interruption d'un traitement utile. La méthode algorithmique, dite française, aborde la question de l'imputabilité sur deux versants : intrinsèque et extrinsèque [annexe 1]. L'imputabilité intrinsèque explore le degré de relation de cause à effet entre thérapeutique et survenue d'un évènement clinico-biologique chez un sujet donné. Il existe deux grands types de critères : chronologiques et sémiologiques. En présence de plusieurs traitements, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacune des drogues.

Les critères chronologiques précisent la survenue et l'évolution de l'effet indésirable par rapport à l'exposition. L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement est un argument de caractère suggestif, non concluant ou non suggestif. Enfin, les conséquences de la ré-administration fortuite ou volontaire du traitement incriminé sont adjointes à la qualification de la causalité. A partir de ces éléments, un score chronologique est déterminé, la relation chronologique établie étant vraisemblable, plausible, douteuse ou incompatible.

Les critères sémiologiques prennent en compte les signes clinico-biologiques évocateurs en fonction de l'exposition. L'existence de facteurs de risque validés dans le contexte, l'élimination des autres étiologies et la présence d'éventuels examens complémentaires spécifiques sont des arguments forts d'imputabilité. L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de qualifier globalement la relation de causalité de très vraisemblable, vraisemblable, plausible, douteuse ou incompatible.

L'imputabilité extrinsèque s'appuie sur la bibliographie, pondérée par la fiabilité et la validation de la source. La cote B3 est notée si l'effet est déjà décrit dans un des ouvrages pharmacologiques de référence, B2 si l'effet est publié au moins une fois avec une description sémiologique proche ou pour un traitement apparenté. Dans les autres éventualités, l'imputabilité extrinsèque est de niveau B1. Si l'effet est nouveau et non encore publié, on utilise la cote B0.

Opposée à la méthode algorithmique, la méthode globale dite bayésienne est proposée par l'OMS et fondée sur une approche de type conditionnelle. Il s'agit le plus souvent de pondérer la cote *a priori* d'un événement par un rapport de vraisemblance [annexe 2]. Le rapport de vraisemblance influe sur la cote *a priori* en fonction des données propres aux cas analysés. Ainsi, les antécédents du patient, le délai de survenue et les caractéristiques de l'effet indésirable sont un ensemble de rapports

de vraisemblance. Le produit de ces rapports et de la cote *a priori* donne la cote *a posteriori*, secondairement traduite en probabilité.

5.4.2 Scores d'imputabilité

La définition de l'atteinte hépatocellulaire médicamenteuse est l'élévation des ALAT à plus de deux fois la LSN, ou lorsque le ratio entre ALAT et phosphatases alcalines, exprimé en nombre de fois la LSN, est supérieur ou égal à 5 (223).

Différents scores ont été élaborés pour guider le praticien dans l'évaluation de l'imputabilité, et plus particulièrement pour juger de l'atteinte hépatique liée au médicament. L'objectif est de proposer une approche pratique la plus objective, cohérente et uniforme possible par rapport à la référence : la revue d'experts. Parmi ces scores, trois sont plus fréquemment retrouvés dans la littérature. Le score de Danan et Benichou, le RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), prend en compte le délai de survenue de la cytolyse, l'évolution à l'arrêt du traitement, les facteurs de risque, les traitements administrés concomitamment, les causes non médicamenteuses et la réaction à la ré-administration [annexe 3]. L'aide diagnostique peut être limitée par l'absence d'informations sur la réintroduction du traitement, lorsque d'autres drogues sont incriminées ou lors d'atteintes typiquement retardées. Le score établi par Maria et Victorino varie dans la pondération des différents items : temporalité, diagnostic différentiel [annexe 4]... Ce dernier score est plus sensible pour détecter les réactions d'hypersensibilité. En comparaison de la référence qu'est le consensus d'experts spécialistes, ce score est cependant moins fiable que le RUCAM (223). Enfin, la méthode de Naranjo, très utilisée par les auteurs anglo-saxons, combine de façon différente les paramètres précités [annexe 5].

En juin 2011, un consensus émanant d'un groupe d'experts internationaux modifie les définitions jusqu'alors en vigueur. Le seuil de détection des atteintes hépatiques médicamenteuses est porté à 5 fois la LSN pour les ALAT afin de s'affranchir des potentielles modifications biologiques sans répercussion clinique (222). L'atteinte de type hépatocellulaire reste définie par le rapport ALAT sur phosphatases alcalines supérieur à 5. L'intensité de l'atteinte est faible quand la bilirubinémie reste inférieure à 2 LSN, modérée quand elle excède 2 LSN, sévère quand l'INR est supérieur à 1,5, ou que sont associées une ascite, une encéphalopathie ou une défaillance d'organe imputables au traitement.

La méthode RUCAM est désormais recommandée en premier lieu pour argumenter la relation de causalité entre traitement et évènement indésirable (222). L'enquête d'imputabilité prend en compte l'âge, le sexe, l'ethnie, le poids et la taille. Le dosage quotidien, les dates précises de début et d'arrêt, une éventuelle réintroduction, la durée et la dose cumulée de traitement sont recueillies. L'ensemble des prises médicamenteuses est notée, ainsi que les circonstances d'ischémie, hypotension, défaillance cardiaque, sepsis ou la grossesse. Les symptômes datés doivent préciser l'existence ou l'absence de fièvre, rash cutané, jaunisse, encéphalopathie, asthénie, nausée, anorexie, douleurs abdominales, prurit et urines foncées. L'éthylisme est quantifié quotidiennement et en ancienneté. Il est recommandé de rechercher une obésité, une insulino-résistance, un diabète, une hypertension ou une dyslipidémie. Au plan biologique, la cinétique des transaminases, des phosphatases alcalines, la bilirubinémie et l'INR sont recueillis. Une lymphopénie, une hyper-éosinophilie, les sérologies virales des hépatites A, B, C, E, du virus Epstein-Barr (EBV), du cytomégalovirus (CMV), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus *Herpes Simplex* (HSV) ainsi que les taux d'auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-muscle

lisse, anti-LMK1...) sont notés. L'imagerie hépatique et les résultats des biopsies hépatiques disponibles sont à prendre en compte.

5.4.3 Imputabilité : la question des adduits

L'utilisation du dosage des adduits de paracétamol pour établir un lien de causalité entre traitement et cytolyse fait débat (200). L'imputabilité s'appuie sur la force de l'association entre présence d'adduits et toxicité du paracétamol. L'étude de Muldrew en 2002 porte sur l'analyse prospective du taux d'adduit au niveau sérique et hépatique chez des souris traitées par 300 mg/kg de paracétamol ou par placebo (79). Il n'est pas retrouvé d'adduit dans le groupe placebo. Dans le groupe paracétamol, le taux d'adduits s'élève à mesure que le taux de glutathion hépatique s'amenuise. Ce travail, ayant pour objet la validation de la technique de dosage, reprend une étude humaine rétrospective de onze cas d'intoxications aiguës où aucun adduit n'est détecté dans le groupe contrôle. A partir de ce faible effectif, une bonne corrélation existe entre le taux d'ASAT et le taux d'adduit (coefficient de Pearson à 0,83). Pour un seul patient, on note une cytolyse majeure après une ingestion estimée à 333 mg/kg, qui contraste avec une élévation modeste du taux d'adduits.

La force de l'association adduit-hépatotoxicité est soulignée par James en 2009 avec l'analyse rétrospective de 53 cas d'adultes victimes d'overdose au paracétamol (83). Il existe une bonne corrélation entre taux d'adduits et de transaminases, la sensibilité étant de 97% et la spécificité de 95% pour des seuils de transaminase et d'adduits de respectivement 1000 UI/L et 1,1 nMol/mL. La plausibilité biologique de la relation adduit-hépatotoxicité est soulignée par la diminution des concentrations d'adduits, d'autant plus intense que l'administration de N-acétyl-cystéine est précoce. Davern en 2006 insiste sur la spécificité et la constance de l'association biomarqueur-toxicité (82). En effet, les adduits

sont indétectables en cas d'hépatotoxicité d'autre étiologie à partir d'une étude prospective sur 66 défaillances hépatiques.

Le résumé de James paru en 2007 développe un modèle didactique qui montre que les taux d'adduits augmentent progressivement au cours du traitement à 4 grammes par jour et restent élevés jusqu'à interruption (224). Trente sept des 42 volontaires sains traités pendant 7 jours développant une cytololyse supérieure à 1,5 fois la LSN sont qualifiés de répondeurs, par comparaison au groupe sans cytololyse au taux d'adduit plus faible.

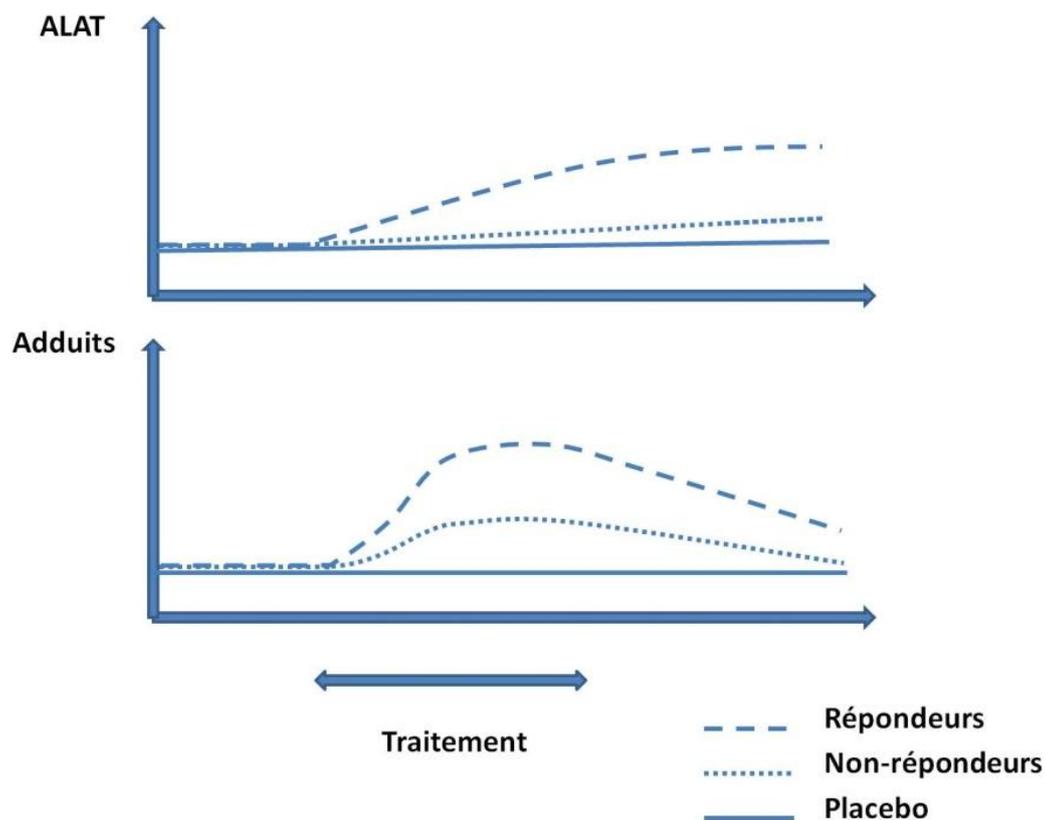


Figure 8 : Modélisation de la réponse au traitement

D'après James, 2007 (224).

La question de l'effet dose-réponse, à savoir l'augmentation du taux d'adduit en fonction de l'exposition, est abordée par Heard en 2011 dans une publication à l'architecture complexe (199). Un bras étudie la cinétique des adduits sous paracétamol à dose thérapeutique pendant 5 à 10 jours chez le volontaire sain, le buveur modéré et l'éthylique chronique. Il n'est pas retrouvé de corrélation entre taux de transaminases et d'adduits à dose thérapeutique. L'auteur l'explique en partie par des cinétiques différentes et le caractère non pathologique d'un faible taux d'adduits. Les concentrations d'adduits augmentent cependant avec le traitement et diminuent à l'arrêt de l'exposition. Dans la grande majorité des cas, les adduits demeurent détectables à dose thérapeutique. L'autre bras de l'étude porte sur une série d'intoxication au paracétamol, dont 7 cas de prises répétées à dose supra-thérapeutique. Quatre défaillances hépatiques sont consécutives aux atteintes par d'autres toxiques que le paracétamol et servent de contrôle. Dans ces cas, les adduits sont indétectables, contrairement aux autres groupes. Les concentrations d'adduits dans les cas d'intoxication au paracétamol sont supérieures à celles observées pour des doses thérapeutiques, confirmant l'effet dose-réponse. Dans l'étude, il existe une corrélation modeste entre pic de transaminases et pic d'adduits (coefficient de Pearson à 0,68) dans les cas d'intoxication aiguë.

Bond, dans une revue de la littérature, rappelle la spécificité du dosage et la corrélation physiopathologique avec les lésions hépatocytaires (200). Pour autant, ce test nécessite selon lui une validation plus poussée. Les adduits sont en effet absents en cas de traitement précoce par N-acétyl-cystéine mais leur présence ne témoigne pas nécessairement d'une atteinte hépatique au paracétamol. Pour Bond, la formation d'adduits est liée au paracétamol et la présence d'adduits sériques est la conséquence de la cytololyse. Pour autant, la cytololyse peut être occasionnée par d'autres facteurs comme une hépatite (225). De plus, l'interprétation de la présence d'adduits sans atteinte hépatique

avérée pose question (226). Selon Bond, les adduits protéiniques pourraient se concevoir plus comme un marqueur d'exposition au paracétamol que de toxicité.

L'association causale entre paracétamol, adduits et toxicité hépatique n'est pas formellement établie actuellement même si les arguments d'une association forte, biologiquement et temporellement plausible, reproductible, dotée d'un effet dose-réponse, sont plus solides à mesure de la parution des études, telle celle de Heard en 2011 (199).

6. Revue de littérature

6.1 Revue de cas cliniques

6.1.1 Méthodologie

Tous les cas cliniques rapportés sont issus d'une recherche méthodique sur PUBMED portant sur la période allant de 1966 à juin 2011 chez l'adulte (plus de 18 ans). Seules sont sélectionnées les publications rapportant des doses de paracétamol inférieures ou égales à 4 grammes par jour, en utilisant de façon combinée les mots clé « *paracetamol* », « *acetaminophen* », « *hepatic* », « *liver* », « *side effect* », « *safety* », « *drug toxicity* », « *therapeutic dose* ». En présence de deux ou plusieurs drogues incriminées, l'article est retenu si l'imputabilité du paracétamol était supérieure ou égale aux autres traitements administrés concomitamment selon les auteurs. Les cas rapportés sont exclus s'ils décrivent des manifestations allergiques de premier plan telles réactions cutanées immédiates, hyperéosinophilie ou tout bilan d'anaphylaxie témoignant d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Les articles doivent être en français ou en anglais et disponibles sur le site Internet de la revue ou PUBMED. Pour chaque cas, le dosage et la durée du traitement, la valeur du pic des transaminases et l'issue (guérison, transplantation hépatique ou décès) sont répertoriés.

6.1.2 Revue de littérature : cas cliniques

Divers cas cliniques de défaillance hépatique sous doses thérapeutiques de paracétamol ont été publiés dans la littérature médicale avec des degrés d'imputabilité variés. Certaines de ces situations cliniques ont permis d'identifier les facteurs de risque couramment admis d'hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique.

Kurtovic et Riordan rapportent le cas d'une femme de 53 ans souffrant de dénutrition lors de l'évolution d'un cancer anal (135). Le traitement antalgique par paracétamol est introduit dans les suites de la mise en place d'une curiethérapie. Quatre jours après initiation du traitement par paracétamol à 4 grammes par jour, la patiente développe une cytolyse avec des ALAT à 5920 UI/L et des ASAT à 4875 UI/L sans défaillance rénale associée. Les hypothèses de métastases hépatiques, d'hépatite infectieuse (hépatites A, B, C, EBV, HSV, CMV, adénovirus et entérovirus), d'hépatite auto-immune et toute hypotension sont écartées. L'imagerie élimine l'éventualité d'une obstruction des voies biliaires, de thrombose porte ou des veines sus-hépatiques. Lors de l'anesthésie générale, la patiente a été exposée au propofol, au sévoflurane, à la céfotaxime et à la gentamycine, drogues pour lesquelles l'enquête d'imputabilité s'avère moins favorable que pour le paracétamol. Aucun dosage de paracétamolémie n'est disponible. L'évolution est favorable sous traitement antidotal par N-acétyl-cystéine. Quelques mois après normalisation du bilan hépatique, la patiente est traitée par inadvertance avec du paracétamol sans développer d'atteinte. La discussion des auteurs porte essentiellement autour de la dénutrition et du jeûne postopératoire comme facteur de risque ayant précipité l'atteinte hépatique.

Claridge présente le cas comparable d'un patient de 43 ans sévèrement dénutri dans les suites d'une maladie de Crohn (227). Son indice de masse corporelle (IMC) est estimé à 12 pour un poids de 30 kilogrammes. Le bilan hépatique est normal à l'admission. Après quatre jours de traitement à 4 grammes par jour (soit 133 mg/kg/j) dans le cadre d'une crise de colite, l'homme présente une défaillance hépatique avec des ASAT à 12769 UI/L, un INR à 9,1. La paracétamolémie à 92 mg/L traduit le surdosage relatif, avec des posologies indexées au poids d'ordre supra-thérapeutique. En effet, les valeurs thérapeutiques habituelles de la paracétamolémie n'excèdent pas 20 mg/L. Malgré le

transfert en centre spécialisé, le patient décède au 12^{ème} jour d'une défaillance multi-viscérale.

Les deux cas cliniques développés par Grieco ont la particularité de ne pas présenter de facteur de risque spécifique (178). En premier lieu, une femme de 37 ans, d'IMC à 23 est hospitalisée pour cytolyse hépatique (ASAT 100 UI/L, ALAT 200 UI/L) dans les suites d'un traitement antipyrétique par paracétamol à un gramme par jour pendant trois jours. Aucun signe clinique de type ictère, rash cutané ou prurit n'est retrouvé à l'examen clinique et aucune prise médicamenteuse ou alcoolique n'est rapportée à l'interrogatoire. L'évolution de la cytolyse est rapidement favorable à l'arrêt du traitement et le bilan étiologique, comprenant sérologies des hépatites et bilan auto-immun, est négatif. La biopsie hépatique retrouve un discret infiltrat inflammatoire portal et des zones de nécrose hépatocytaire lobulaires.

En second lieu, un homme de 56 ans est admis dans les suites d'une automédication par 500 à 1000 mg/j de paracétamol pendant 5 jours pour une gonalgie. La cytolyse prédomine sur les ALAT à six fois la LSN. Le bilan étiologique, identique, est négatif. L'échographie élimine un obstacle des voies biliaires et la biopsie hépatique révèle un infiltrat lymphoïde de l'espace porte avec une composante granulomateuse. Un test à l'antipyrine, utilisé dans les essais cliniques pour évaluer le système oxydatif mitochondrial, met en évidence une hyperactivité métabolique des cytochromes P450 chez ces deux patients, induisant une diminution de la demi-vie du produit. Ce test, réalisé à distance de l'épisode (six mois), confirme chez chacun d'eux une clairance majorée de l'antipyrine.

En 2007, Satirapoj témoigne du cas d'une patiente de 33 ans ayant développé une hépatite fulminante après trois jours de traitement pour une dose totale de 4 grammes de paracétamol (228). Un traitement conjoint par ranitidine et roxithromycine avait été prescrit pour une fièvre et des douleurs abdominales. La paracétamolémie dosée à distance est à

10,5 mg/L. Le bilan auto-immun, toxique, et infectieux exhaustif, étiologies tropicales comprises, ne retrouve pas d'autre étiologie possible. Les données de l'autopsie isolent une nécrose sévère centrolobulaire évocatrice d'une hépatite d'origine toxique, ainsi que des lésions rénales compatibles avec une nécrose tubulaire aiguë.

Forget en 2009 rapporte un cas de défaillance hépatique postopératoire chez une femme de 43 ans opérée par coelioscopie d'un réajustement d'anneau gastrique (229). La patiente, d'un IMC à 25, bénéficie d'une anesthésie par propofol et desflurane et d'une analgésie per-opératoire par sufentanil. L'analgésie postopératoire est assurée par kétorolac et paracétamol. Après avoir reçu 11 grammes de paracétamol en trois jours, une défaillance hépatique aiguë apparaît, nécessitant un traitement antidotal, un support hépatique par MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*, suppléance hépatique artificielle partielle par dialyse à l'albumine) puis une greffe hépatique deux jours plus tard. Dix-sept heures après la dernière dose, la concentration sérique de paracétamol est de 31,8 mg/L. L'histologie du foie révèle une stéatose généralisée ainsi que des plages de nécrose centrolobulaire en faveur d'une origine toxique.

Dans le même article, l'auteur rapporte le cas d'une femme obèse de 60 ans présentant une élévation chronique des gamma-GT (217 UI/L en préopératoire) concomitante d'un traitement anti-comitial équilibré par acide valproïque et carbamazépine. L'intervention est une reprise de laminectomie lombaire pour brèche. Les produits anesthésiques incluent le propofol, le sufentanil, le rocuronium et le sévoflurane. L'analgésie est ensuite assurée par diclofénac et morphine pendant 48 heures. Le traitement antalgique par paracétamol à quatre grammes par jour, introduit dix jours avant dans les suites de la première intervention, est poursuivi, et la patiente est admise en réanimation en défaillance hépatique aiguë. La concentration sérique mesurée de paracétamol est de 10 mg/L, 48 heures après la dernière dose. Un traitement par N-acétyl-

cystéine permet la sortie de réanimation après 48 heures. Dans les deux cas, le scanner et l'échographie hépatiques retrouvent des signes évocateurs de stéatose hépatique chronique. L'enquête pharmacologique note peu d'arguments en faveur de la toxicité des anesthésiques halogénés, qui ne peut être formellement écartée, ni des anti-inflammatoires, qui peuvent occasionner une atteinte hépatique généralement plus tardive lors d'un usage au long cours. Le reste du bilan étiologique, sérologies des hépatites virales incluses, est négatif. La prise conjointe d'inducteurs enzymatiques comme l'acide valproïque ou la carbamazépine est un facteur de risque connu.

Deux cas de cytolyse aiguë lors de traitements par paracétamol au long cours ont été publiés par Bolesta en 2002 : le premier d'un an et le second de 13 mois (230). Une femme de 59 ans et un homme de 53 ans utilisent cette automédication pour des arthralgies. Les doses quotidiennes ingérées sont évaluées respectivement à 2,925 g/j et à 3,9 g/j. Aucun antécédent hépatique, d'éthylisme chronique, d'exposition à d'autres traitements ou hépatotoxines n'est signalé, en dehors d'une hépatite infectieuse 25 ans auparavant dans le second cas. Dans chacun des deux cas, l'arrêt du traitement conduit à la normalisation du bilan hépatique, et la réintroduction secondaire du traitement à dose thérapeutique se solde par une ré-ascension des transaminases.

Pearce rapporte les cas de deux patients atteints de dystrophies musculaires et victimes de cytolyse sous paracétamol (231). Dans le premier, un homme de 42 ans et 70 kg atteint de myopathie des ceintures, est admis en réanimation dans les suites d'une pneumopathie. Le bilan hépatique à l'admission retrouve une discrète élévation des ALAT à 78 UI/L. La prise de paracétamol est de 12 grammes sur les trois jours suivant l'admission. Au troisième jour, une cytolyse s'installe avec des ALAT à 2267 UI/L. Le traitement est interrompu et la paracétamolémie est de 66 mg/L, huit heures après la dernière dose. Le traitement par N-acétyl-cystéine est débuté et la défaillance hépatique de type cytolytique

(culminant à 3820 UI/L d'ALAT) régresse progressivement. Aucune autre cause toxique, infectieuse, hémodynamique, ou hypoxique n'est retrouvée.

Le deuxième cas est un homme de 20 ans atteint d'une myopathie de Duchenne. Ce patient présente une malnutrition (45 kg) ainsi qu'une épilepsie équilibrée par carbamazépine au long cours. Suite à une infection du tractus respiratoire, il reçoit 4 grammes par jour de paracétamol pour un total de 10 grammes. La cytolyse culmine au troisième jour avec un taux d'ALAT à 3850 UI/L. A l'arrêt du traitement, la paracétamolémie est de 95 mg/L. L'évolution est favorable après traitement antidotal. Dans ce second cas, les posologies délivrées sont supérieures aux doses recommandées de 60 mg/kg/j. Les auteurs témoignent de la fréquence des surdosages relatifs au poids chez les patients de moins de 67 kg. Dans chacun des cas, la malnutrition inhérente à la myopathie est un facteur de risque. Une possible atteinte hypoxique non documentée est évoquée comme facteur favorisant la toxicité du paracétamol, sur fond d'insuffisance respiratoire chronique décompensée.

Bonkovsky présente le cas d'un patient de 67 ans aux antécédents d'insuffisance cardiaque ischémique et d'angor ayant développé une insuffisance rénale modérée et surtout une insuffisance hépatocellulaire dans les suites du traitement antalgique d'une douleur thoracique (allant de 1 à 3 grammes de paracétamol par jour pendant 3 jours) (232). A l'admission, on note une cytolyse avec des ASAT à 3500 UI/L, des ALAT à 2175 UI/L et une paracétamolémie à 27,5 mg/L. Il existe une insuffisance rénale chez ce patient aux antécédents de rein unique congénital. A distance de l'arrêt du traitement, un test de réintroduction du paracétamol est réalisé, montrant une diminution des métabolites non toxiques du paracétamol, expliqué par l'auteur par des taux anormalement bas de glutathion hépatique et sérique.

Eriksson décrit les cas cliniques de deux patients présentant une défaillance hépatique dans un contexte de diète liée à une gastroentérite (233). La première situation clinique est celle d'un homme de 25 ans sans antécédent présentant un tableau de diarrhée aiguë pour lequel il reçoit un gramme de chloramphénicol. Cet antibiotique est connu pour provoquer une atteinte hépatique toxique dans de très rares cas. Il est admis à l'hôpital où l'examen clinique révèle un ictère, et le bilan paraclinique note : bilirubine 123 $\mu\text{Mol/L}$, ALAT 10235 UI/L, ASAT 5760 UI/L, TP à 20%. La fonction rénale est altérée chez le patient déshydraté avec une créatininémie à 228 $\mu\text{Mol/L}$. L'échographie abdominale est normale et les sérologies des hépatites virales sont négatives. L'interrogatoire retrouve la prise de 5 à 6 grammes de paracétamol dans les 2 à 3 jours précédents. L'évolution est favorable à l'arrêt de l'exposition au toxique. Les auteurs proposent l'hypothèse d'une toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique favorisée par une insuffisance rénale sur déshydratation sévère dans les suites d'une gastroentérite à *Campylobacter*. Aucun épisode hypotensif n'a été retrouvé dans l'évolution.

Le second cas est celui d'une femme éthylique chronique de 46 ans hospitalisée pour douleurs abdominales évoluant depuis 48 heures. Il est noté la prise de 3 à 4 grammes de paracétamol dans les 24 heures précédant l'admission. Le bilan biologique à l'entrée note : ASAT 250 UI/L, ALAT 99 UI/L, bilirubinémie à 76 $\mu\text{Mol/L}$, TP à 9%, et une insuffisance rénale sévère avec une créatininémie à 508 $\mu\text{Mol/L}$. Aucun dosage sérique de paracétamol n'est rapporté. Comme précédemment, le bilan sérologique et l'échographie abdominale sont sans particularité. La bilirubinémie va croître progressivement jusqu'à 347 $\mu\text{Mol/L}$ et la créatinine jusqu'à 636 $\mu\text{Mol/L}$ durant la première semaine, avant d'adopter des cinétiques décroissantes, tandis que la cytolyse s'amenuise.

L'éthylisme chronique est fréquemment rapporté comme facteur de risque dans les cas cliniques témoignant d'une hépatotoxicité du

paracétamol à dose thérapeutique. Claridge rapporte ainsi le cas d'une femme de 32 ans éthylique chronique et dénutrie (44 kg pour un IMC à 17) (227). Une analgésie par paracétamol à 4 grammes par jour est prescrite devant des douleurs abdominales attribuées à une gastrite chronique. Le bilan biologique et l'échographie abdominale sont sans particularité. Après 3 jours de traitement, la patiente est hospitalisée pour nausées et agitation. Le bilan hépatique retrouve des ASAT à 7116 UI/L et un INR à 3,2. La paracétamolémie est à 105 mg/L. L'évolution est favorable avec arrêt de l'exposition au toxique et N-acétyl-cystéine.

Krähenbühl présente deux cas documentés en faveur d'une co-toxicité entre alcool et paracétamol (234). Le premier est celui d'un homme éthylique chronique (consommation estimée à 50 g/L) de 75 ans hospitalisé dans les suites d'une chute pour fracture de l'olécrane. Le bilan à l'admission retrouve des γ -GT à 2 LSN, la bilirubine sérique est à 1,5 LSN, et les autres examens biologiques sont sans particularité. Il est traité au long cours par hydrochlorothiazide et ramipril pour une hypertension. En postopératoire, l'analgésie suivant l'anesthésie locorégionale est assurée par paracétamol à 4 grammes par jour. Au troisième jour, l'apparition de nausées et de douleurs de l'hypochondre droit conduit à réaliser un nouveau bilan qui retrouve des transaminases élevées : ALAT à 3922 UI/L et ASAT à 4218 UI/L. Il existe par ailleurs une cholestase et une insuffisance hépatocellulaire : bilirubinémie à 45 μ Mol/L, INR à 2,3 et facteur V à 30%. La fonction rénale est conservée. Les sérologies des hépatites sont négatives. Le patient est traité par N-acétyl-cystéine et quitte l'hôpital au 10^{ème} jour.

Le second cas est un patient schizophrène de 84 ans équilibré sous traitement par olanzapine. La consommation alcoolique est de 25 grammes/jour habituellement. Il est hospitalisé dans les suites d'une chute pour exploration de douleurs d'épaule et du thorax. Un traitement par paracétamol, 1 gramme quatre fois par jour, est introduit comme antalgique, et 100 mg d'aspirine et 50 mg de métoprolol quotidiens sont

débutés pour une coronaropathie infra-clinique. Le bilan à l'admission présente comme seules anomalies des transaminases à 1,5 LSN et des γ -GT à 2 LSN. Cinq jours après l'admission, le patient développe un tableau associant défaillance hépatique (ASAT 2839 UI/L, ALAT 2226 UI/L, phosphatases alcalines 218 UI/L, bilirubine 67 μ Mol/L, INR 2,7, facteur V 14%), insuffisance rénale (créatininémie 128 μ Mol/L), en contexte d'acidose métabolique lactique. L'ammoniémie est à 51 μ Mol/L. La paracétamolémie, dosée 7 heures après la dernière prise, est dans les marges thérapeutiques à 9,1 mg/L. L'ensemble des traitements introduits à l'admission est interrompu et l'évolution est lentement favorable. Le patient sort en soins de suite deux semaines après hospitalisation.

En 2004, Hyvernats témoigne dans la revue de médecine interne du cas d'un alcoolique chronique (200 grammes d'alcool/jour) de 32 ans ayant développé une hépatite fulminante (235). Le premier jour, le patient est traité pour dorsalgies et asthénie par 120 mg de dextropropoxyphène et 1600 mg de paracétamol. Le second jour, il reçoit 200 mg d'ibuprofène et 1500 mg de paracétamol en trois prises. Le troisième jour, il s'automédique avec 2 grammes d'aspirine dont les prises sont séparées de 6 heures, et est admis le soir même à l'hôpital pour défense de l'hypochondre droit sur fond d'ictère cutanéomuqueux. Au plan clinique, un foyer de crépitations du champ pulmonaire droit exploré par une radiographie met en évidence une pneumopathie. Au plan biologique, on note une cytolysse intense (ASAT 4593 UI/L, ALAT 2999 UI/L), une cholestase ictérique modérée (bilirubinémie à 91 μ Mol/L, phosphatases alcalines normales), une insuffisance hépato-cellulaire (TP à 21%, facteur V à 30%) et une insuffisance rénale aiguë (créatininémie à 177 μ Mol/L). Malgré un traitement par N-acétyl-cystéine, le décès survient après 36 heures, en réanimation. A posteriori, les sérologies virales des hépatites sont négatives mais la sérologie de la fièvre Q est positive. La recherche d'auto-anticorps est négative. La biopsie hépatique post-mortem isole de larges foyers de nécrose hépatocytaire sans réaction

inflammatoire ni remaniement de type cirrhotique, écartant les hypothèses de vascularite, d'infection ou d'hépatite alcoolique aiguë. La responsabilité du paracétamol est retenue par rapport aux autres antalgiques utilisés compte tenu du caractère cytolytique et du délai d'installation du tableau avec un score d'imputabilité correspondant à une relation causale probable.

Parmi les cas survenus chez des éthyliques chroniques rapportés par Kaysen, deux incluent des doses thérapeutiques de paracétamol (236). Le premier est une femme de 54 ans hospitalisée pour un tableau digestif associant nausées, vomissements et douleurs évoluant depuis 6 semaines. Aucune des doses d'antalgiques absorbées les jours précédant l'hospitalisation n'est rapportée. L'échographie réalisée à l'admission n'identifie pas de dilatation des voies biliaires et le bilan biologique initial retrouve une insuffisance rénale et un bilan hépatique faiblement perturbé. Un traitement par paracétamol à 4 grammes par jour est introduit durant 24 heures, ainsi qu'un antibiotique non précisé. En 24 heures, une défaillance hépatique et rénale s'installe, nécessitant la mise en dialyse et l'introduction de N-acétyl-cystéine. La concentration de paracétamol sérique est à 18 mg/L environ 24 heures après la dernière prise, avec une demi-vie estimée à 23 heures. Le décès survient au 7^{ème} jour et les données anatomo-pathologiques retrouvent une nécrose hémorragique centrolobulaire.

Le second cas est celui d'un homme de 27 ans, éthylique chronique sévère, ayant ingéré 10 grammes de paracétamol en 4 jours pour des douleurs d'origine dentaire. Le bilan d'admission témoigne d'une cytolyse intense avec ALAT à 1362 UI/L et ASAT à 1663 UI/L. La fonction rénale s'altérant secondairement impose le recours à l'hémodialyse. La paracétamolémie est à 63 mg/L 48 heures après admission, alors qu'aucune dose antalgique délivrée durant l'hospitalisation n'est rapportée.

La publication de Gould insiste sur le rôle des hépatites comme facteur de toxicité du paracétamol (237). Une femme de 40 ans éthylique chronique bénéficie d'une hystérectomie totale et d'un rétablissement de continuité dans les suites d'une colectomie totale pour pancolite. Il est retrouvé à l'interrogatoire une toxicomanie intraveineuse, une cirrhose hépatique documentée et une hépatite C chronique. Il n'existe ni hépatomégalie ni ascite. Le bilan préopératoire isole comme seules anomalies des ALAT à 2 LSN et des γ -GT à 297 UI/L. L'anesthésie, sans épisode d'hypotension noté, est assurée par penthotal, fentanyl, atracurium et isoflurane. La morphine seule est utilisée pour l'analgésie postopératoire. Le bilan biologique au 5^{ème} jour est normal en dehors de γ -GT à 123 UI/L. Un relai antalgique *per os* est débuté par 3 grammes par jour de paracétamol durant trois jours. Neuf jours après l'intervention, la patiente présente un tableau de douleurs abdominales puis un épisode hypotensif de 20 minutes (75 mmHg de pression artérielle systolique) résolutif avec la perfusion de 750 mL de colloïdes. Aucun argument clinique ou biologique n'est retenu en faveur d'une étiologie septique. Le bilan sanguin prélevé lors du malaise montre des ALAT à 4687 UI/L, des ASAT à 10000 UI/L, un INR à 5,8, une bilirubine à 89 μ Mol/L, et une paracétamolémie à 42 mg/L. L'analyse pharmacologique retrouve une paracétamolémie supérieure à celle attendue au vu des doses reçues, en faveur d'une accumulation. Le traitement par glucosé et N-acétyl-cystéine se solde par une amélioration clinico-biologique rapide. Les agents anesthésiques sont mis en cause au second plan compte tenu du dosage de paracétamol sérique.

Moling publie en 2006 le cas d'un patient de 45 ans et 85 kilos atteint d'hépatite B et C chroniques et séropositif pour le HIV sur terrain de toxicomanie intraveineuse (238). Le bilan hépatique est suivi régulièrement dans les suites d'un traitement antituberculeux de 3 ans antérieur, sans particularité. Devant un état fébrile, une automédication par paracétamol 4 grammes par jour est débutée pour une durée de 4

jours, ainsi qu'une prise de 2 mg de buprénorphine pour les symptômes de sevrage. A l'admission, le bilan biologique fait état d'une cytolyse avec des ALAT à 5433 UI/L et des ASAT à 8581 UI/L. La paracétamolémie est à 0,4 mg/L 22 heures après la dernière prise de paracétamol, soit une demi-vie anormalement longue. L'administration de N-acétyl-cystéine se traduit par une décroissance du taux de transaminases. Le bilan ne retrouve aucun argument sérologique en faveur d'une hépatite infectieuse. L'interrogatoire réalisé a posteriori met en évidence un tabagisme et un éthylysme chronique chez ce patient ayant présenté un amaigrissement récent.

Les cas rapportés d'atteinte cytolytique en présence de plusieurs traitements au potentiel hépatotoxique sont fréquents. Ainsi, Kwan rapporte en 1995 le cas d'un homme de 25 ans, sans antécédent, enrôlé dans une étude impliquant les traitements par warfarine (20 mg/j) et paracétamol (4 grammes par jour) pendant 21 jours (239). Au 18^{ème} jour, le patient développe une cytolyse prédominant sur les ALAT à plus de dix fois la LSN résolutive à l'arrêt du traitement. Les proportions de métabolites urinaires de paracétamol sont comparables à celles des autres patients de l'étude.

La publication de Fabris présente le cas de deux patients, un homme de 47 ans et une femme de 64 ans, suivis pour un mélanome et traités par interféron α à forte dose (240). Du paracétamol (500 à 1500 mg/jour) est prescrit pour soulager le syndrome pseudo-grippal lié au traitement. Chez le patient, après deux mois de traitement, le suivi du bilan hépatique retrouve une cytolyse avec des ALAT à 2049 UI/L et une bilirubinémie à 17 μ Mol/L. La patiente évolue en trois semaines de traitement vers un tableau cholestatique plus marqué, avec ALAT 2160 UI/L et bilirubinémie à 212 μ Mol/L. Dans les deux cas, les sérologies des hépatites A, B, C, EBV, CMV, HSV sont négatives. Le bilan auto-immun retrouve une élévation fugace des anticorps anti-mitochondrie (titre 80) chez chacun des patients. Les résultats du bilan hépatique biologique se normalisent en un

mois avec arrêt de tous les traitements et après accord des patients, un test de réintroduction (500 mg de paracétamol par voie orale) est réalisé sous surveillance. Le lendemain du test, une cytolyse est signalée chez chacun d'eux : ASAT 342 UI/L et ALAT 477 UI/L chez l'homme, et ASAT 300 UI/L et ALAT 471 UI/L chez la femme.

Enfin, la revue de cas de Zimmerman en 1995, développée à partir d'un registre des hépatites associées à la prise de paracétamol chez l'alcoolique, isole chez 40% des 67 patients recensés des prises inférieures à 4 grammes/jour (134). Pour autant, aucun dosage de paracétamolémie ni aucune enquête d'imputabilité n'est fournie, et les éléments histopathologiques sont disponibles chez 16 patients, dont 14 présentent une nécrose centrolobulaire. Les doses sont estimées suite à l'interrogatoire des patients alcooliques.

Tableau 2 : Cas cliniques

Référence	Sexe / Age	Dose	Durée	Pic ASAT (UI/L)	Pic ALAT (UI/L)	Bilirubine (µMol/L)	Dosage Paracétamol (mg/L)	Evolution	Facteurs de risque	Remarques
Bolesta, 2002	F / 59	2,925 g/j	1 an	1150	NR	NR	NR	Favorable		Réintroduction +
	H / 53	3,9 g/j	13 m	200	NR	NR	NR	Favorable		Réintroduction +
Bonkovsky, 1994	H / 67	1 - 3 g/j	3 j	3500	2175	NR	27,5	Favorable	Faible taux glutathion	Insuffisance Cardio-respiratoire
Claridge, 2010	H / 43	4 g/j	4 j	12769	NR	NR	92	NAC, Décès	Dénutrition	Surdosage relatif
	F / 32	4 g/j	3 j	7116	NR	NR	105	NAC, Favorable	Dénutrition, éthylisme chronique	Surdosage relatif
Eriksson, 1992	H / 25	Total 5 - 6 g	3 j	5760	10 235	320	NR	Favorable	Jeûne	Déshydratation sur gastroentérite
	F / 46	Total 3 - 4 g	1 j	250	99	213	NR	Favorable	Ethylisme chronique	
	H / 47	0,5 - 1,5 g/j	2 m	NR	2049	17	NR	Favorable		Réintroduction +, Interféron α
Fabris, 2001	F / 64	0,5 - 1,5 g/j	3 sem	NR	2160	212	NR	Favorable		
	F / 43	Total 11 g	3 j	5321	3401	128	31,8	NAC, MARS, greffe		Post-opératoire, Histologie
Forget, 2009	F / 60	4 g/j	10 j	9301	5011	41	10	NAC, favorable	Inducteurs	Obésité, Post-opératoire
Gould, 1997	F / 40	3 g/j	3 j	4687	10 000	144	42	NAC, Favorable	Cirrhose, alcoolisme, hépatite	Post-opératoire

Tableau 2 (suite) : Cas cliniques

Référence	Sexe / Age	Dose	Durée	Pic ASAT (UI/L)	Pic ALAT (UI/L)	Bilirubine (µMol/L)	Dosage Paracétamol (mg/L)	Evolution	Facteurs de risque	Remarques
Grieco, 2008	F / 37	1 g/j	3 j	100	200	NR	NR	Favorable		Biopsie hépatique
	H / 56	0,5 - 1 g/j	5 j	133	281	Normale	NR	Favorable		Biopsie hépatique
Hyvernat, 2004	H / 32	Total 3,1 g	2 j	13000	6400	91	NR	NAC, Décès	Ethylisme chronique	Biopsie hépatique
Kaysen, 1985	F / 54	4 g / j	1 j	17500	1600	80	18	NAC, Dialyse, Décès	Ethylisme chronique	Histologie
	H / 27	Total 10 g	4 j	1663	1362	109	63	Dialyse, Favorable	Ethylisme chronique	
Krahenbuhl, 2007	F / 75	4 g/j	3 j	4578	4254	75	NR	Favorable	Ethylisme chronique	Post-opératoire
	H / 84	4 g/j	5 j	2226	2839	60	9,1	Favorable	Ethylisme chronique	
Kurtovic, 2003	F / 53	4 g/j	4 j	4875	5920	30	NR	NAC, Favorable	Jéune	Post-opératoire, Réintroduction Ø
Kwan, 1995	H / 25	4 g/j	18j	527	166	NR	NR	Favorable		Warfarin
Moling, 2006	H / 45	4 g/j	4 j	8581	5433	39	0,4	NAC, Favorable	Hépatite, HIV,	
									Ethylisme chronique, Dénutrition, Tabac	
Pearce, 2008	H / 42	Total 12,1 g	3 j	NR	3820	333	66	NAC, Favorable	Malnutrition	Myopathie, Ins Respiratoire
	H / 20	Total 10 g	2,5 j	NR	3850	125	95	NAC, Favorable	Malnutrition, Inducteur	Myopathie, Surdosage relatif, Ins Respiratoire
Satirapoj, 2007	F / 33	Total 4 g	3 j	8460	4640	21	10,5	Décès		Autopsie

6.2 Revue des essais prospectifs randomisés contrôlés

6.2.1 Méthodologie

Les articles sélectionnés sont issus d'une recherche méthodique sur PUBMED portant sur une période allant de 1991 à juin 2011 chez l'adulte (plus de 18 ans). Seuls sont sélectionnés les essais rapportant des posologies de paracétamol inférieures ou égales à 4 grammes par jour. Les études sont prospectives randomisées contrôlées, devant comporter au moins un bras où le paracétamol est utilisé seul -en comparaison d'un bras placebo ou d'un autre traitement- et pour lequel les taux de transaminases sont spécifiés. La recherche initiale utilise de façon combinée les mots clé « *paracetamol* », « *acetaminophen* », « *hepatic* », « *liver* », « *side effect* », « *safety* », « *drug toxicity* », « *therapeutic dose* ». Les articles publiés doivent être écrits en français ou en anglais et disponibles sur le site Internet de la revue ou sur PUBMED. Deux études pour lesquelles seul le résumé est disponible ont été exclues. La posologie, la durée, le nombre de cas excédant le seuil enzymatique fixé dans l'étude et les évènements graves (décès ou transplantation hépatique) sont répertoriés.

6.2.2 Revue de littérature : essais prospectifs

Compte tenu de la diversité des conditions cliniques où est testée la tolérance du paracétamol à dose thérapeutique, les essais prospectifs sont répartis par type de situation : essais portant sur la population souffrant d'arthrose, essais chez le volontaire sain, essais réalisés dans la population éthylique chronique et enfin situations autres (accident vasculaire cérébral (AVC), traitement par anti-vitamine K).

6.2.2.1 Paracétamol et arthrose

L'étude de la tolérance des doses thérapeutiques de paracétamol à fait l'objet de nombreux essais randomisés sur de grands effectifs de patients souffrant d'arthrose, en objectif principal ou secondaire. Le but est essentiellement de tester l'hypothèse de l'innocuité du traitement en comparaison des anti-inflammatoires ou d'étudier la tolérance des formes à libération prolongée (LP).

L'étude d'Altman, randomisée contrôlée en double aveugle, compare l'efficacité et la tolérance d'une forme de paracétamol à libération prolongée à un groupe placebo (241). La durée d'administration du traitement est de trois mois. Ainsi, 160 patients sont traités par paracétamol à 4 grammes par jour, 158 à la posologie de 2 grammes par jour, et 165 patients sont randomisés dans le groupe placebo. La surveillance du bilan hépatique est réalisée aux 2^{ème}, 4^{ème}, 8^{ème} et 12^{ème} semaines. Huit patients développent une cytolysse (ASAT et/ou ALAT) supérieure à 1,5 fois la LSN : 4 dans le groupe « paracétamol 4 grammes par jour », 2 dans le groupe « paracétamol 2 grammes par jour » et 2 dans le groupe placebo. Les trois patients développant une cytolysse supérieure à 3 LSN sont dans le groupe « paracétamol à 4 grammes par jour ». Un traitement ou une pathologie concomitants sont imputables dans deux de ces trois cas selon les auteurs. Le pic de transaminase n'est pas rapporté. L'évolution est favorable malgré la poursuite du traitement pour 2 de ces cas, et à l'arrêt du traitement pour le troisième.

L'étude de Bacon, randomisée contrôlée en double aveugle, compare la forme à libération prolongée de paracétamol à la forme classique (242). L'objectif est de tester la non infériorité de l'analgésie entre la forme à libération prolongée (1,33 grammes 3 fois par jour) et la forme classique (1 gramme 4 fois par jour). Quatre cent trois patients sont inclus, 200 dans le groupe dit « classique » et 203 dans le groupe « libération prolongée ». La posologie est de 4 grammes par jour pendant 7 jours pour les deux groupes. Les analyses biologiques sont réalisées à l'inclusion et

au 8^{ème} jour. Aucun seuil de détection des évènements indésirables biologiques hépatiques n'est spécifié. Un seul patient dans le groupe libération prolongée présente une cytolyse au 5^{ème} jour avec des ALAT supérieures à 5 à 10 fois la LSN. Compte tenu du terrain atopique (allergies alimentaires et à l'aspirine), ce cas est attribué à une réaction allergique sans investigation complémentaire.

Bradley publie en 1991 une étude contrôlée randomisée en double aveugle visant à comparer l'ibuprofène et le paracétamol dans le traitement de la douleur arthrosique durant 4 semaines chez 184 patients (243). Le seuil de détection d'un effet indésirable hépatique est l'augmentation des ASAT de plus de 10 UI/L. La fréquence des contrôles du bilan biologique hépatique n'est pas rapportée. 10,9 % des patients présentent une élévation des transaminases au cours de l'étude : 18 % dans le groupe « paracétamol 4 grammes par jour », 6% dans le groupe « ibuprofène 1,2 grammes par jour » et 9 % dans le groupe « ibuprofène 2,4 grammes par jour ».

Pincus réalise toujours dans cette même population un essai randomisé contrôlé en *cross-over* et double aveugle (244). Une élévation des ASAT à plus de 1,5 fois la LSN est rapportée dans 5% des cas pour le bras « paracétamol 4 grammes par jour » contre 11% dans le bras « diclofénac et misoprostol », pour une durée totale d'exposition de 6 semaines. Un seul cas de cytolyse (ASAT > 3,125 LSN) survient lors de l'étude, dans le bras « diclofénac et misoprostol ».

Enfin, l'objectif de Temple est d'évaluer la sécurité de divers traitements antalgiques donnés au long cours au sein d'une population de 581 patients souffrant d'arthrose (245). L'architecture de l'étude est un essai randomisé contrôlé en double aveugle. L'effet indésirable hépatique est défini comme une élévation des transaminases à plus de 2 fois la LSN. Le suivi biologique est assuré à 1, 3, 6, 9 mois et à 1 an. Comme dans toute étude de longue durée, l'auteur déplore le nombre de perdus de vue

puisque seuls 33% des patients participent à 6 mois et 23 % à un an. Aucun évènement indésirable de type hépatotoxique n'est détecté sur les bilans biologiques.

La méta-analyse publiée par Kuffner en 2006 reprend les données des études d'Altman et Temple ainsi que 5 autres essais cliniques conduits par la firme *McNeil* (246). Toutes les études sélectionnées sont en double aveugle, pour des durées de traitement de 4 semaines à un an avec dans chacune un bras « paracétamol 4 grammes par jour » distinct. Les patients inclus ont des taux de transaminases inférieurs à la LSN au début de l'essai. Mille trente neuf patients sont ainsi analysés dans le groupe « paracétamol 4 grammes par jour ». 17,4 % des prélèvements biologiques réalisés lors du traitement par paracétamol excèdent la LSN, contre 6,1 % dans le groupe placebo. 4,2 % des patients sous paracétamol ont un taux d'ALAT > 1,5 LSN, contre 1,3 % dans le groupe placebo. Parmi ces 4,2 %, les anomalies biologiques détectées se résolvent spontanément dans la grande majorité des cas (93,5%). Seuls 10 patients sur les 1039 inclus, soit 0,96 %, présentent lors du traitement par paracétamol à dose thérapeutique une élévation des ALAT à plus de 3 fois la LSN, contre 0,3 % dans le groupe placebo. Ces 10 cas sont soumis à un collège d'experts en hépatologie : 7 sont considérés comme possiblement liés au traitement, 3 sont non liés ou probablement non liés au traitement, et la causalité n'est établie de façon formelle dans aucun des cas. 0,4 % des patients ont une cytololyse dépassant les 5 LSN, contre aucun dans le groupe placebo.

6.2.2.2 Paracétamol chez le volontaire sain

Chez le volontaire sain, l'étude de Watkins réalisée en 2006 fait référence (142). L'objectif est de caractériser l'incidence et l'amplitude de l'élévation des ALAT dans une population traitée par paracétamol seul ou

en association avec d'autres antalgiques. Cette étude est un essai randomisé contrôlé contre placebo en simple aveugle réalisé en milieu hospitalier. Le régime alimentaire des participants est contrôlé. La surveillance de la tolérance du traitement est assurée par des bilans biologiques hépatiques quotidiens durant la première semaine, puis tous les un à deux jours. Ce bilan inclut une mesure de l' α -glutathion-S-transférase (α -GST). La durée de traitement est de 14 jours et tous les bras contenant du paracétamol ont une posologie de 4 grammes par jour. Les sérologies des hépatites B et C sont réalisées à l'inclusion. Le traitement est interrompu si les patients présentent une élévation des ALAT supérieure à 3 fois la LSN. Trois bras sont ainsi formés : le groupe « paracétamol » (N = 26), le groupe traité par une combinaison opioïde-paracétamol (N = 80), et le groupe placebo (N = 39).

L'étude est interrompue précocement à partir d'une analyse intermédiaire. En effet, 39 % des patients traités par un produit actif présentent une élévation des ALAT excédant 3 fois la LSN, contre aucun dans le groupe placebo. 25 % de ces mêmes patients présentent une élévation de plus de 5 fois la LSN, et 8% à plus de 8 fois la LSN. Toutes ces différences avec le groupe placebo sont hautement significatives. La cinétique des transaminases montre une élévation modeste pendant les deux jours suivant l'arrêt du traitement, et demeurent supérieures à 3 fois la LSN pendant en moyenne 6,5 jours. Les profils temporels des élévations des ALAT sont similaires dans chacun des groupes contenant du paracétamol. La probable origine hépatique des anomalies biologiques est corroborée par le profil des concentrations d' α -GST (coefficient de Pearson à 0,89). Aucune élévation n'est logiquement observée avant le 3^{ème} jour de traitement. Le taux de transaminases est au moins 2,5 fois supérieur à celui du groupe placebo quel que soit le groupe (paracétamol seul ou en association à la morphine, l'oxycodone ou l'hydromorphone). Aucune différence significative n'est notée lorsque les groupes de traitement actifs

sont comparés entre eux. Les dosages de paracétamolémie sont similaires entre les groupes contenant du paracétamol.

Compte tenu de la composition des groupes, aucun argument n'est en faveur d'une étiologie autre que le paracétamol. En effet, la cytolyse supérieure à 3 fois la LSN est retrouvée chez 38 % des patients traités par paracétamol seul, chez 31% chez ceux traités par paracétamol et morphine, chez 44% de ceux traités par paracétamol et hydromorphone et chez 41% de ceux traités par paracétamol et oxycodone. Les régimes alimentaires sont contrôlés et identiques dans chacun des groupes, et les caractéristiques des populations étudiées sont comparables dans les groupes. Seul le fait d'appartenir à l'ethnie hispano-américaine pourrait être un facteur d'élévation des transaminases avec un risque relatif à 1,9 [1,1;3,3].

6.2.2.3 Paracétamol et éthyliste chronique

Dans la population éthyliste chronique, diverses études randomisées contrôlées ont été réalisées pour répondre à l'hypothèse de la mésaventure thérapeutique proposée par Seef (151). Les phénomènes d'induction enzymatique des cytochromes et de déplétion en glutathion liés à l'éthyliste sont suspectés de favoriser la toxicité hépatique du paracétamol. Ainsi, Kuffner compare dans cette population les bilans hépatiques lors du traitement par paracétamol ou placebo pendant deux jours (153). Lors de ce travail randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo, le monitoring de la fonction hépatique est étendu au 4^{ème} jour. Aucune différence n'est mise en évidence lors de la comparaison du groupe « paracétamol » (N = 118) et du groupe placebo (N = 112). Neuf mesures des ASAT excédant 120 UI/L sont rapportées, 4 dans le groupe paracétamol et 5 dans le groupe placebo.

Cet auteur réalise une étude d'architecture comparable en 2007 pour une durée de traitement de 3 jours chez une population d'éthyliques dont certains présentent une hépatite C ou une hépatite alcoolique (154). Aucune différence significative n'est mise en évidence lors de la comparaison des deux groupes, ni même lors de l'étude des sous-groupes hépatite C ou hépatite alcoolique. Les taux de glutathion plasmatique mesurés ne diffèrent pas entre les bras de l'étude.

Bartels en 2008 conduit un essai prospectif randomisé contrôlé en triple aveugle contre placebo chez l'éthylique chronique avec pour objectif de détecter une modification des taux d' α -GST lors d'un traitement par paracétamol LP à 4 grammes par jour (3 prises de 1,33 gramme) (155). La durée de l'étude est ici de 4 jours avec un monitoring quotidien de la fonction hépatique jusqu'au 5^{ème} jour. L'objectif secondaire porte sur les modifications des taux de transaminases. Aucune différence n'est détectée dans l'étude des résultats biologiques hépatiques et étonnement, les taux d' α -GST sont significativement diminués dans le groupe paracétamol au 2^{ème} et au 3^{ème} jour.

Dart, en 2010, utilise un essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo pour détecter les mouvements enzymatiques hépatiques liés à l'administration de paracétamol (4 grammes par jour) durant 5 jours (247). Des patients porteurs d'hépatite C ou d'hépatite alcoolique sont inclus dans les effectifs. A partir d'un effectif de 142 patients, l'élévation moyenne des ALAT est de 12 UI/L dans le groupe paracétamol, significativement plus élevée que l'élévation de 2 UI/L mesurée dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes est significative pour une ascension-seuil de 10 UI/L (40% dans le groupe paracétamol contre 26,5% dans le groupe placebo), mais si le seuil de détection est élevé à 20 UI/L, donnée cliniquement plus pertinente, aucune différence probante n'est mise en évidence.

Finalement, la durée de traitement de 10 jours est étudiée par Heard en 2007 chez le buveur dit modéré (1 à 3 verres d'alcool par jour) (144). L'essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo inclut 150 sujets. Les bilans biologiques sont réalisés à l'admission, au 4^{ème} et au 11^{ème} jour. Aucune différence n'est notée au 4^{ème} jour, tandis qu'au 11^{ème} jour, les ALAT sont significativement augmentées de 8,7 UI/L dans le groupe paracétamol. Sur les 27 sujets présentant une élévation des transaminases supérieure à la LSN au moins une fois au cours de l'étude, 10 acceptent de participer à l'épreuve de réintroduction réalisée à distance, dont un placebo. L'augmentation moyenne des ALAT est de 10 UI/L au 7^{ème} jour, de 19 UI/L au 9^{ème} jour et de 17 UI/L au 11^{ème} jour. Chez 7 des 10 sujets, l'épreuve de réintroduction se solde par des résultats moins probants que lors de l'exposition initiale.

6.2.2.4 Le paracétamol dans les études sur la warfarine ou dans l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Divers bras d'études contenant du paracétamol à dose thérapeutique sont utilisés pour majorer le nombre de sujets étudiés dans cette revue. Ainsi, l'étude de Kwan, randomisée en cross-over, observe les modifications métaboliques liées à l'administration de paracétamol chez des sujets sains traités par warfarine (248). Les transaminases sont dosées deux fois par semaine et les métabolites urinaires de paracétamol sont analysés. Vingt sujets jeunes sont donc traités par paracétamol (4 grammes par jour) durant 22 jours. Deux participants vont présenter une élévation des ALAT à 56 et 116 UI/L respectivement au 17^{ème} et 18^{ème} jour, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement par paracétamol.

L'étude de Parra, en 2007, utilise le modèle de l'étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo pour détecter une éventuelle interaction entre warfarine et paracétamol aux posologies de 2 et 4 grammes par jour (249). L'objectif secondaire est de rechercher une

modification des transaminases, qui sont dosées bi-hebdomadairement lors des 4 semaines de traitement. Une élévation significative de 19 UI/L est observée entre le début et la 2^{ème} semaine de traitement par paracétamol 4 g/j, contre aucune dans le groupe placebo. Cette élévation n'est pas retrouvée lors des mesures réalisées à la 4^{ème} semaine. Parmi les 5 patients présentant des ALAT supérieures à la LSN durant les 4 semaines, 4 appartiennent au groupe « paracétamol 4 grammes par jour ».

Les travaux publiés par Dippel en 2001 sont exploitables dans la revue de littérature puisqu'ils comparent le paracétamol à 3 et 6 grammes par jour à un placebo pour le maintien en normothermie des patients victimes d'AVC (250). Compte tenu de l'objectif principal, l'élévation des transaminases n'est pas précisée et aucune mesure de paracétamolémie n'est réalisée. L'élévation des transaminases s'avère supérieure dans le groupe placebo par comparaison aux groupes « paracétamol ».

Tableau 3 : Essais cliniques

Référence	Population	Durée	Groupe	Effectif	Age	% de Femmes	Evènement indésirable hépatique
Altman, 2007	Arthrose	3 mois	Paracétamol 4 g/j	N = 160	62 ± 10	71%	Transaminases > 1,5 LSN : 2,5 % > 3 LSN : 1,9 %
			Paracétamol 2 g/j	N = 158	63 ± 10	57%	Transaminases > 1,5 LSN : 1,2 % > 3 LSN : 0 %
			Placebo	N = 165	62 ± 10	71%	Transaminases > 1,5 LSN : 1,2 % > 3 LSN : 0 %
Bacon, 2002	Arthrose	7 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 200	65 [33-81]	37%	NR
			Paracétamol 4 g/j LP	N = 203	65 [30-81]	39%	Transaminases > 5-10 LSN : 1 patient
Bartels, 2008	Alcoolique	4 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 23	42 ± 14	17%	Taux moyens d'ALAT comparés : NS
			Placebo	N = 22	47 ± 11	23%	
Bradley, 1991	Arthrose	4 semaines	Paracétamol 4 g/j	N = 61	57 ± 12	74%	↑ ASAT > 10 UI/L : 18 %
			Ibuprofène 1,2 g/j	N = 62	57 ± 11	79%	↑ ASAT > 10 UI/L : 6 %
			Ibuprofène 2,4 g/j	N = 61	56 ± 14	71%	↑ ASAT > 10 UI/L : 9 %
Dart, 2010	Alcoolique	5 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 74	46 ± 9	33%	↑ ALAT > 10 UI/L : 40 %
			Placebo	N = 68	47 ± 8	36%	↑ ALAT > 10 UI/L : 26,5 %
Dippel, 2001	AVC	5 jours	Paracétamol 3 g/j	N = 258	74 ± 14	44%	Transaminases > 2 LSN : 24 %
			Placebo	N = 24	68 ± 15	33%	Transaminases > 2 LSN : 33 %
Heard, 2007	Buveur modéré	10 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 100	33 ± 10	42%	ALAT > 1 LSN : 20 %
			Placebo	N = 50	34 ± 13	48%	ALAT > 1 LSN N : 14 %
Kuffner, 2001	Alcoolique	2 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 118	44 ± 8	9%	ASAT > 120 UI/L : 4
			Placebo	N = 112	45 ± 8	11%	ASAT > 120 UI/L : 5
Kuffner, 2006	Arthrose	4 semaines à un an	Paracétamol 4 g/j	N = 1039			ALAT > LSN : 17,4 % ; > 1,5 LSN : 4,2 % ; > 3 LSN : 1 % ; > 5 LSN : 0,4 %
			Placebo	N = 395	61 ± 10	70%	ALAT > LSN : 6,1 % ; > 1,5 LSN : 1,3 % ; > 3 LSN : 0,3 % ; > 5 LSN : 0 %
			AINS	N = 694			ALAT > LSN : 3,7 % ; > 1,5 LSN : 1,2 % ; > 3 LSN : 0,1 % ; > 5 LSN : 0 %

Tableau 3 (suite) : Essais cliniques

Référence	Population	Durée	Groupe	Effectif	Age	% de Femmes	Evènement indésirable hépatique
Kuffner, 2007	Alcoolique	3 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 258	43 ± 9	8%	ALAT > 3 LSN : 9 %
			Placebo	N = 114	44 ± 8	5%	ALAT > 3 LSN : 7 %
Kwan, 1999	Warfarine	22 jours	Paracétamol 4 g/j	N = 20	18 - 47	0%	ALAT > 1,5 LSN : 10 %
Parra, 2007	Warfarine	4 semaines	Paracétamol 4 g/j	N = 12	71 ± 8	8%	à 2 semaines : ALAT inchangées
			Paracétamol 2 g/j	N = 12	70 ± 9	0%	à 2 semaines : ALAT + 13 UI/L
Pincus, 2001	Arthrose	6 semaines	Placebo	N = 12	70 ± 8	0%	à 2 semaines : ALAT + 19 UI/L
			Paracétamol 4 g/j	N = 227	62 ± 1	70%	ASAT > 1,5 LSN : 5%
Temple, 2006	Arthrose	12 mois	Diclofénac 75 mg	N = 237	61 ± 1	71%	ASAT > 1,5 LSN : 11%
			Paracétamol 4 g/j	N = 237	59 [40-75]	67%	
			Paracétamol 4 g/j	N = 53			
Watkins, 2006	Volontaire sain	14 jours	Naproxène 750 mg/j	N = 239	60 [41-75]	72%	Transaminases > 2 LSN : 0
			Naproxène 750 mg/j	N = 52			
Watkins, 2006	Volontaire sain	14 jours	Placebo	N = 39	33 [18-45]	18%	ALAT > 3 LSN : 0
			Paracétamol 4 g/j	N = 26	34 [18-45]	31%	ALAT > 3 LSN : 38% ; > 5 LSN : 23 % ; > 8 LSN : 4 %
			Paracétamol 4 g/j + morphine	N = 26	33 [21-44]	35%	ALAT > 3 LSN : 31% ; > 5 LSN : 23 % ; > 8 LSN : 8 %
			Paracétamol 4 g/j + hydromorphone	N = 27	33 [19-44]	19%	ALAT > 3 LSN : 44% ; > 5 LSN : 37% ; > 15 LSN : 8 %
			Paracétamol 4 g/j + oxycodone	N = 27	36 [20 - 45]	11%	ALAT > 3 LSN : 41% ; > 5 LSN : 19 % ; > 8 LSN : 4 %

6.3. Discussion

L'émergence de cas cliniques témoignant d'une toxicité du paracétamol à dose thérapeutique suit la fréquence et les modalités d'emploi du traitement dans la population. L'usage comme antalgique et antipyrétique est largement répandu, puisqu'on estime qu'aux USA, 23% des américains l'utilisent au moins une fois par semaine (2). La distribution en vente libre et l'image de traitement réputé pour sa sécurité d'emploi contrastent avec sa mise en cause dans plus d'un tiers des défaillances hépatiques hospitalisées (251). Dans 10% des cas, l'atteinte hépatique est décrite comme consécutive au traitement aux doses recommandées, avec comme limite la cohérence des posologies rapportées par les victimes (252). Ces données sont corroborées par les résultats d'une étude de cohorte menée aux USA sur 40 mois, lors de laquelle 7% des patients admis pour atteinte hépatique au paracétamol rapportent des prises inférieures ou égales à 4 grammes par jour (132).

Certains auteurs s'accordent pour insister sur la distinction entre posologie thérapeutique et emploi à visée thérapeutique, qui pourrait expliquer l'incidence élevée retrouvée dans les études de cohorte comme celle de Schiødt (132). En effet, plusieurs préparations pharmaceutiques contenant du paracétamol ont été mises en cause dans des intoxications aiguës involontaires, avec comme conséquence une limitation à 325 mg par unité de prise dans ces spécialités pharmaceutiques combinées. Ainsi, Larson expose que 51% des patients du registre de défaillance hépatique liée au paracétamol déclarent une intention thérapeutique alors que la moyenne quotidienne absorbée avoisine les 7,5 grammes (253). C'est le concept d'overdose accidentelle développée par Makin en 1995 (254).

Dans la présente revue de cas cliniques, la dose moyenne de paracétamol absorbée est de 3,2 grammes par jour. Pour l'ensemble des 16 publications, soit 25 patients, l'âge moyen est de 46 ans et les femmes

représentent 48% de l'effectif. La dose moyenne totale ingérée est de 118 grammes, et de 16 grammes si l'on exclut les données de Bolesta qui dénotent de par la durée du traitement (230). Le taux moyen d'ASAT est de 5318 [438 ; 10198] UI/L et celui d'ALAT de 3614 [717 ; 6511] UI/L, réserve faite des normes fluctuantes des laboratoires. L'évolution est décrite comme défavorable chez 16% des 25 sujets analysés. Au moins un facteur de risque est identifié chez 68% des patients, essentiellement l'éthylisme chronique (36%) et le jeûne et/ou la dénutrition (28%), le facteur postopératoire étant présent dans 20% des cas.

L'ensemble des données rapportées par ces cas clinique pose en premier lieu la question de la fiabilité des doses retranscrites. Bien qu'il soit difficile d'estimer la dose ingérée à partir de calculs pharmacologiques sur la base des données fournies par les cas cliniques, de nombreux auteurs s'interrogent sur la cohérence des paracétamolémies publiées (156). Pour Dart, il est difficilement imaginable d'atteindre des paracétamolémies excédant de façon prolongée 32 mg/L pour des posologies de 4 grammes par jour (255). Aucune donnée issue d'études prospectives n'indique qu'une telle accumulation soit possible même chez l'alcoolique cirrhotique (148). Une des explications est de considérer que l'atteinte hépatique sévère est constituée, provoquant l'accumulation du paracétamol si le traitement est poursuivi par le patient. Ainsi, les exemples publiés par Kaysen (236) ou Satirapoj (228) présentent des dosages anormalement élevés à distance de toute prise et sont soumis à caution par les experts, par comparaison aux données issues des essais cliniques prospectifs (156). Certains autres cas cliniques mettent en avant un surdosage relatif si l'on considère la posologie de 60 mg/kg/jour comme maximale. Sur cette base, tout patient de poids inférieur à 67 kilogrammes devrait être traité à des doses théoriques inférieures aux 4 grammes quotidiens couramment admis.

Une des questions fondamentales inhérente aux données rétrospectives est celle d'erreurs d'attribution dans la cause de

l'hépatotoxicité. Par exemple, la publication de Gould, intitulée « défaillance hépatique postopératoire après administration de paracétamol à dose thérapeutique » rapporte le cas d'une patiente cirrhotique, éthylique, porteuse d'une hépatite, victime d'une atteinte hépatique sévère sous paracétamol, contemporaine d'un épisode hypotensif (237). L'imputabilité du paracétamol reste difficile à établir dans de telles circonstances. De plus, nombre des cas rapportés proposent des bilans étiologiques incomplets en regard des recommandations actuelles (222). Les données d'imagerie et les sérologies sont autant d'arguments pour étayer le diagnostic de toxicité à dose thérapeutique. L'interrogatoire, devant rechercher des éléments anamnestiques aussi précis que le régime alimentaire, l'ingestion de champignons ou d'infusions, peut s'avérer difficile chez le patient encéphalopathe ou éthylique chronique compte tenu des troubles mnésiques inhérents. Enfin, des facteurs étiologiques comme l'hypoxie, un épisode hypotensif ou une obstruction temporaire des voies biliaires peuvent être difficiles à documenter face à une cytolysse transitoire.

Il existe un potentiel biais de publication lié à l'émergence du débat sur l'hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique : face à une cytolysse sous paracétamol, la mise en cause du traitement antalgique est à évoquer par argument de fréquence après l'hypothèse d'un surdosage ou d'une autre étiologie. Ainsi, les travaux témoignant ou cherchant à mettre en évidence une hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique doublent tous les cinq ans depuis 1995.

L'enquête d'imputabilité est rarement rapportée dans les cas cliniques analysés, alors que l'exposition à d'autres traitements administrés concomitamment est fréquente : plus de 50% des cas retenus témoignent d'un traitement simultané. Les tests de réintroduction, et dans une moindre mesure les analyses histopathologiques et le dosage du paracétamol sérique, sont des arguments forts pour établir la causalité de la relation. L'évolution favorable sous N-acétyl-cystéine est à l'inverse à

interpréter avec prudence selon le contexte. Compte tenu de la disparité des situations cliniques, des bilans étiologiques et des prises en charge thérapeutiques, toute conclusion reste difficile à établir à partir des cas cliniques sélectionnés.

Cependant, les sujets victimes d'hépatotoxicité à dose thérapeutique sont rares, et le rôle des études rétrospectives est plus de proposer l'hypothèse de l'existence de l'entité que d'en préciser l'incidence. La revue des études prospectives permet d'évaluer la fréquence dans des situations cliniques plus homogènes.

L'étude prospective *non randomisée* de Heard menée chez 24 sujets sains, non alcooliques, lors d'une exposition au paracétamol à la posologie de 4 grammes par jour durant 10 jours, retrouve des ALAT modestement augmentées (15 UI/L) au 7^{ème} jour de traitement, ainsi qu'au 11^{ème} jour (18 UI/L) (256). 58% des sujets inclus développent une élévation des ALAT supérieure à la LSN et 12,5 % une élévation supérieure à 2 fois la LSN, dont un patient qui présente une cytolyse à 3,8 LSN. De telles données contrastent remarquablement avec la fréquence rapportée dans certains essais prospectifs *randomisés* analysés.

Sur les 4364 patients inclus dans la revue des essais prospectifs randomisés contrôlés, 56% sont traités par paracétamol à la dose de 4 grammes par jour, 6% à des posologies inférieures, et 38% appartiennent aux groupes « contrôle » dont 19% aux groupes placebo. Ainsi, tout contexte confondu, et pour une posologie de paracétamol de 4 grammes par jour, 8,7% des patients analysés présentent au moins une fois lors de l'essai un taux de transaminase excédant 1,5 fois la LSN, contre 2,5% dans les groupes placebo. Ces moyennes sont établies sous réserve des données disponibles publiées pour ce seuil, soit 67% des patients de la revue (142)(154)(246)(250). Pour un seuil de 3 LSN, la fréquence est estimée à 5,1%. Aucun cas de défaillance hépatique, de transplantation ou de décès n'est à déplorer. Il faut cependant noter les interruptions de

traitement chez certains patients au vu de l'élévation des transaminases, réalisant un biais d'attrition. De plus, ces données sont à pondérer d'un vraisemblable biais d'inclusion puisque plusieurs essais excluent les patients à risque (hépatites, cirrhotiques) pour des questions de sécurité et d'imputabilité de la cytolyse.

Les études de tolérance menées chez le patient souffrant d'arthrose sont fortement représentées (67% des patients), et la fréquence des cytolyse contraste avec les données issues des travaux de Watkins (142). En effet, dans cette dernière étude, 39% des patients traités présentent un taux d'ALAT supérieur à 3 fois la LSN, avec une cohérence tant temporelle que physiopathologique. Les patients, volontaires sains, sont nettement plus jeunes que dans les études sur l'arthrose. Aucune donnée de la littérature n'étaye une telle influence du facteur âge (6). Un facteur environnemental pourrait expliquer partiellement de tels résultats, puisque 38% des patients du groupe contrôle présentent une cytolyse supérieure à la LSN. Le régime alimentaire comme l'activité physique peuvent avoir une influence sur le taux de transaminases sériques mais les différents bras ont la même alimentation (257)(258). De même, la forte représentation des hispaniques, dont les valeurs d'ALAT sont supérieures à celles des autres groupes ethniques, est évoquée (259). Enfin, la fréquence des prélèvements, réalisés quotidiennement dans l'étude de Watkins, majore la chance de détecter une élévation transitoire des transaminases par l'effet de répétition du test. Cependant, aucun patient du groupe placebo ne présente de cytolyse excédant le seuil de trois fois la LSN.

La faible probabilité de l'accumulation du paracétamol chez le volontaire sain aux doses thérapeutiques est soulignée par les travaux de Gelotte, qui témoignent de la bonne tolérance de posologies à 4, 6 et 8 grammes par jour sur de courtes durées (260). Ainsi, les concentrations sériques de paracétamol restent dans les marges thérapeutiques chez les

36 sujets. Les résultats sont en faveur d'une saturation de la voie de la sulfo-conjugaison et de l'induction de la glucurono-conjugaison (260).

Compte tenu de l'absence de défaillance hépatique rapportée dans les essais randomisés, l'élévation des transaminases n'est pas nécessairement à interpréter comme pathologique. On retrouve ainsi une fréquence d'ALAT supérieure à la LSN avoisinant les 9% au sein de la population générale (259). De même, le décalage des enzymes hépatiques est désormais bien décrit lors des essais cliniques. Par exemple, chez 93 volontaires sains inclus dans le groupe placebo d'essais de phase I, on note jusqu'à 20% d'ALAT supérieures à la LSN, et 7% pour un seuil de 2 LSN (261).

Dans le cas présent, Navarro avance l'hypothèse d'un mécanisme adaptatif lors de l'exposition prolongée au paracétamol, par analogie aux cas rapportés pour l'amiodarone ou les statines (143)(262)(263). Cet aspect adaptatif est souligné par l'étude de Parra, où 41% des patients traités par paracétamol à deux grammes par jour et 57% de ceux traités par quatre grammes par jour durant deux semaines présentent une élévation des transaminases (249). Pour autant, les enzymes hépatiques retournent à leur taux basal à la quatrième semaine malgré la poursuite du traitement. Ainsi, toute élévation modérée des transaminases ne témoigne pas nécessairement d'une atteinte toxique s'intensifiant. Ces constatations sont corroborées par la revue rétrospective de Kuffner, impliquant plus de 1500 sujets, chez qui une élévation des ALAT est détectée dans 17% des cas sans cas rapporté de défaillance hépatique, de même que sur l'ensemble des essais analysés (246).

Au sein de la population éthylique chronique, l'induction du cytochrome P2E1 d'un facteur deux à trois, combinée à la réduction des stocks hépatiques en glutathion, est la base métabolique théorique prédisposant à l'émergence des cas d'hépatotoxicité (264). La diversité des seuils retenus pour juger d'une cytolyse rend difficile toute

comparaison objective, mais il semble néanmoins que les proportions restent homogènes par rapport aux autres populations analysées. Les études de courte durée, de deux à quatre jours, sont critiquables puisqu'elles possèdent des fenêtres de détection de la cytolyse très restreintes, si l'on se réfère aux données biochimiques des demi-vies enzymatiques. Rumack rappelle ainsi dans un article intitulé « idées fausses sur le paracétamol » qu'une cytolyse observée 12 à 24 heures après ingestion de paracétamol ne reflète vraisemblablement pas la toxicité de ce dernier (156). Sur le modèle de l'intoxication aiguë, et donc a fortiori lors de prises thérapeutiques répétées, la période optimale de mesure se situe trois à quatre jours après la dernière prise pour témoigner de la toxicité de l'entité de la dose ingérée.

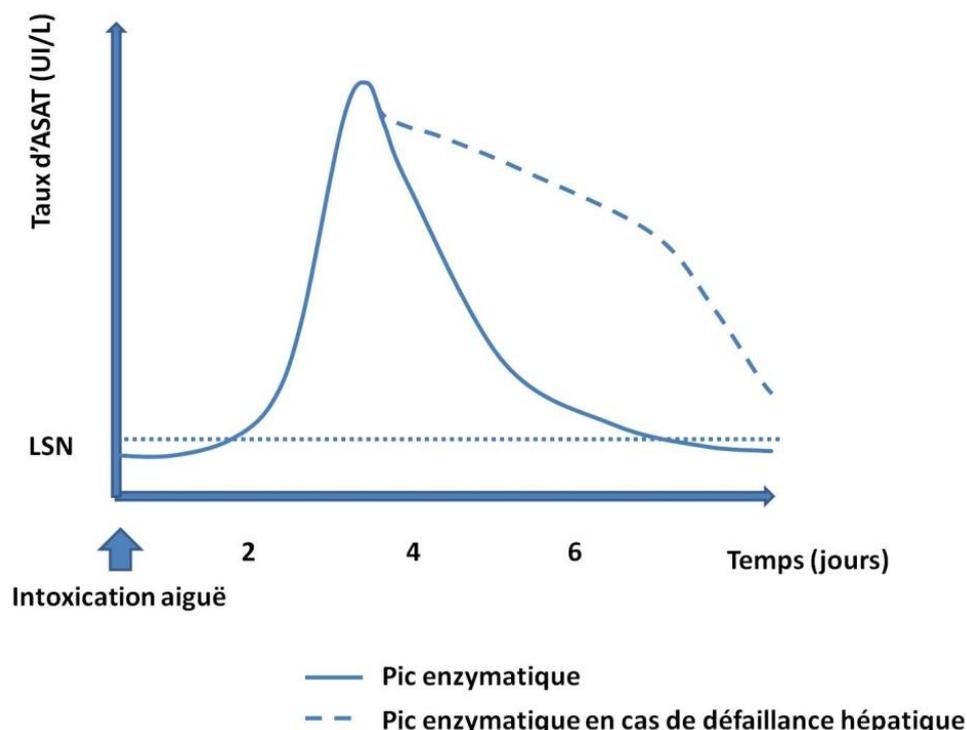


Figure 9 : Evolution des transaminases après exposition au paracétamol, d'après Rumack, 2004 (156)

Si l'ensemble des cas cliniques analysés montre que la toxicité du paracétamol à dose thérapeutique est vraisemblablement une entité existante, le terme de toxicité se doit d'inclure les cytolyses asymptomatiques pour être détecté dans les essais cliniques randomisés. L'imputabilité demeure problématique dans les deux cas avec peu d'analyses rigoureuses de la causalité des anomalies biologiques observées.

Afin d'inclure de plus larges proportions de sujets porteurs de stigmates d'hépatotoxicité, Harrill propose de sélectionner des patients prédisposés et ainsi de pouvoir détailler plus précisément les mécanismes mis en cause (265). Sur le modèle murin, il identifie certains polymorphismes de gènes codant pour l'antigène lymphocytaire 86, l'antigène CD44 et l'antigène CD59a, comme étroitement corrélés à la survenue d'une élévation précoce des transaminases, tandis que ceux codant pour Calpain8 sont corrélés à la survenue d'une élévation plus tardive. Les patients sont donc sélectionnés par transposition de ces résultats, testant ainsi une stratégie d'identification des sujets les plus susceptibles de développer un effet indésirable médicamenteux. Avec cette méthode, sur volontaire sain, 69% des patients traités par paracétamol à 4 grammes par jour pendant sept jours développent des ALAT supérieures à 1,5 fois la LSN contre aucun dans le groupe placebo. 37% présentent une cytolyse à plus de deux LSN, 15% au-dessus de trois LSN, et enfin 7% au-dessus de cinq LSN. Le gène CD44 semble fortement impliqué dans la modulation de la susceptibilité à l'exposition au traitement. Par ailleurs, ces résultats coïncident avec le ratio forme réduite / forme oxydée des taux de glutathion mesurés. Une telle méthode permettra peut-être à l'avenir de cibler les recherches sur l'hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique afin de définir plus précisément les facteurs de risque sur des populations plus restreintes, permettant la réalisation d'essais cliniques moins lourds, moins coûteux et plus contributifs.

Même si la fréquence des phénomènes d'hépatotoxicité demeure difficile à évaluer précisément, il semble qu'elle soit très faible en termes de défaillance hépatique et faible à modérée pour les cytolyses infra-cliniques. Alors, du point de vue du clinicien, le choix d'une alternative thérapeutique efficace au paracétamol et une balance bénéfice-risque acceptable se heurtent à la tolérance souvent moindre d'autres traitements antalgiques de même palier, comme les AINS. L'utilisation de ces derniers est fréquemment grevée d'effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et -plus récemment découverts- cardiovasculaires. Par exemple, une méta-analyse publiée en 2002 rapporte ainsi une augmentation d'un facteur dix du risque de saignement digestif lors d'une semaine de traitement par anti-inflammatoires (266). Chez l'éthylique chronique, ces traitements sont à utiliser avec une prudence accrue, et pondèrent ainsi d'un principe de réalité les recommandations d'éviction ou de restriction d'usage du paracétamol dans cette population (267).

**7. PROTOCOLE
D'ÉVALUATION DE LA
TOXICITE HEPATIQUE DU
PARACETAMOL A DOSE
THERAPEUTIQUE EN
PERIODE POSTOPERATOIRE**

7.1 Résumé de la recherche

JUSTIFICATION ET CONTEXTE	<p>La sécurité d'emploi du paracétamol à 4 grammes par jour fait débat dans les publications scientifiques. Les facteurs de risque de toxicité hépatique ont été identifiés sur les bases de données cliniques et physiopathologiques, incluant le jeûne, la dénutrition et le stress oxydatif. Ces facteurs de risque sont présents en période postopératoire où le paracétamol est très largement prescrit dans le cadre d'une stratégie analgésique multimodale. Les récents travaux sur les adduits protéiniques, combinés à une analyse pharmacologique et pharmacogénétique, fournissent des arguments forts pour imputer au paracétamol la survenue d'une cytolyse hépatique, témoignant de l'hépatotoxicité du traitement.</p>
OBJECTIFS	<p><u>L'objectif principal</u> de cette étude est d'évaluer l'incidence d'une hépatotoxicité postopératoire du paracétamol par la mesure des transaminases hépatiques aux troisième et sixième jours postopératoires.</p> <p><u>Les objectifs secondaires</u> sont de tester l'imputabilité du paracétamol dans la survenue d'une cytolyse postopératoire par la mesure du taux d'adduits protéiniques et par une enquête de pharmacovigilance, ainsi que d'identifier les facteurs de risque cliniques, biologiques et génétiques prédisposant au développement d'une cytolyse postopératoire.</p>
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Étude prospective, observationnelle, monocentrique

<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tout patient majeur de plus de 50 kg devant bénéficier d'une chirurgie abdominale ou orthopédique programmée, nécessitant un traitement antalgique prévisible par paracétamol à 4 g/j pendant 4 jours ou plus - Consentements séparés : participation à l'étude et analyse génétique - Affiliation à un régime de sécurité sociale
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mineur et femme enceinte - Allergie au paracétamol - Chirurgie hépatique et des voies biliaires - HIV - Tutelle, curatelle, altération des facultés de jugement
<p>STRATEGIES DE LA RECHERCHE</p>	<p>Etude du bilan hépatique et du taux d'adduits protéiniques aux troisième et sixième jours postopératoires en comparaison des dosages préopératoires</p> <p>Recherche d'éventuels facteurs de risque cliniques, biologiques et génétiques prédisposant à la survenue d'une hépatotoxicité parmi : âge, sexe, classe ASA, obésité, dénutrition, éthylisme chronique, tabagisme chronique, traitement inducteur enzymatique ou par paracétamol au long cours, génotype de CYP2E1, hépatite virale, insuffisance rénale et faible taux de glutathion sérique</p>

CRITERES DE JUGEMENT	<p><u>Critère principal</u> : fréquence d'élévation des transaminases à deux ou plus de fois la LSN en période postopératoire</p> <p><u>Critères secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux d'adduits protéiniques maximal postopératoire - qualification de l'imputabilité du paracétamol dans les cytolyses hépatiques observées - nombre de facteurs de risque cliniques, biologiques et génétiques présentés par les patients ayant développé une cytolysse postopératoire
TAILLE DE L'ETUDE	68 patients
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 6 mois
RETOMBES ATTENDUES	Démontrer le risque hépatique potentiel d'un traitement par paracétamol à 4 g/j pendant 4 jours en période postopératoire sur la base d'une enquête d'imputabilité et valider des facteurs de risque d'hépatotoxicité

7.2 Justification scientifique et description générale

7.2.1 Etat actuel des connaissances et justification de la recherche

Le paracétamol est très largement prescrit en période postopératoire dans le cadre d'une stratégie d'analgésie multimodale. Cependant, sa sécurité d'emploi à la dose thérapeutique de 4 grammes par jour fait l'objet de controverses, des modifications asymptomatiques du bilan

biologique hépatique de type cytolytiques ayant été détectées lors de son administration prolongée. Ainsi, divers essais randomisés contrôlés ont mis en évidence des élévations des transaminases chez les patients traités à la posologie de 4 grammes par jour, avec pour certains d'entre eux nécessité d'interrompre le traitement (142). Ces données font écho à la publication de cas cliniques rapportant des situations de défaillance hépatique pour lesquelles le paracétamol était incriminé en premier lieu (135)(229)(voir chapitre 5). Les recommandations actuelles, établies en accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), visent à restreindre les posologies chez le patient à risque : sujet âgé, éthylique chronique, patient atteint de dénutrition chronique ou sous traitement inducteur enzymatique (5). Ces recommandations s'appuient sur des essais cliniques dont les conclusions demeurent contradictoires en termes de fréquence rapportée et d'imputabilité.

Certains facteurs de risque ont été suspectés ou identifiés sur la base de cas rapportés et de données cliniques ou physiopathologiques. Parmi ces facteurs, le jeûne et la dénutrition sont fréquemment rapportés, ici inhérents au contexte de la pathologie et à la période pré-anesthésique. Le stress oxydatif en lieu avec l'agression chirurgicale est au moins théoriquement un facteur favorisant la survenue d'une hépatotoxicité (voir chapitre 4). Ces hypothèses sont corroborées par une étude de cohorte publiée par Mitchell en 2011, qui identifie les suites opératoires comme situation à risque (6).

Combinés à un terrain prédisposé tel l'éthylisme chronique, le tabagisme, la prise de traitements inducteurs enzymatiques au long cours, ces facteurs sont susceptibles de rendre la période péri-opératoire propice à la détection d'une cytolyse, stigmate de l'hépatotoxicité du traitement antalgique.

De récentes études offrent de nouvelles perspectives pour étudier l'imputabilité de la cytolyse au paracétamol, en particulier le dosage encore expérimental des adduits protéiniques de paracétamol(199)(224). Associé aux outils de pharmacovigilance, ce dosage est un argument de poids pour établir une relation de causalité entre traitement et cytolyse hépatique. L'objectif du présent projet est de proposer sur la base des données scientifiques actuelles un protocole d'étude de l'hépatotoxicité du paracétamol administré à dose thérapeutique en période postopératoire.

7.2.2 Hypothèse de la recherche et résultats attendus

L'administration de paracétamol à la posologie usuelle de 4 grammes par jour, à visée antalgique et en période postopératoire, est susceptible d'entraîner des perturbations du bilan biologique hépatique, témoignant d'une hépatotoxicité du traitement. Nous nous attendons à ce que les patients traités présentent une cytolyse imputable au paracétamol lorsqu'il est prescrit à la posologie de 4 grammes par jour, même en l'absence de facteur de risque identifié.

7.2.3 Justification des choix méthodologiques

L'objectif de la recherche est triple : en premier lieu, il s'agit de déterminer l'incidence des modifications du bilan biologique hépatique chez les patients nécessitant un traitement antalgique à la posologie de 4 grammes par jour dans les suites d'une chirurgie programmée. En second lieu, les données d'une enquête de pharmacovigilance et le dosage biologique des adduits protéiniques sont étudiés pour attester de l'imputabilité du traitement sur la survenue d'une cytolyse postopératoire.

Enfin, les facteurs de risque potentiels cliniques, biologiques et génétiques sont analysés pour étudier leur pertinence.

Compte tenu du bénéfice reconnu du traitement par paracétamol et de son emploi presque systématique dans le cadre d'une stratégie d'analgésie multimodale, le choix méthodologique se porte vers une étude prospective observationnelle des patients devant bénéficier d'un traitement antalgique postopératoire prévisible d'au minimum 4 jours dans les suites d'une chirurgie programmée.

7.3 Objectifs de la recherche

7.3.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'incidence d'une mesure des transaminases hépatiques excédant deux fois la LSN en période postopératoire.

7.3.2 Objectifs secondaires

Premièrement, il s'agit de tester l'imputabilité du paracétamol dans les variations de transaminases observées par une analyse conjointe :

- du taux d'adduits protéiniques chez tous les patients inclus
- d'une enquête de pharmacovigilance réalisée a posteriori par un collègue d'experts dans les cas où les transaminases excèdent deux fois la LSN, à partir du taux de transaminases hépatiques pré-opératoires, du score de Naranjo [annexe 5], de la paracétamolémie résiduelle ainsi que

d'un relevé des traitements administrés et du régime tensionnel pré- et postopératoire.

Secondairement, il s'agit d'identifier les facteurs prédisposant présentés par les patients ayant une élévation du taux de transaminases hépatiques excédant deux fois la LSN, sur la base d'un questionnaire médical et des dosages réalisés lors de l'étude :

- Ethylisme chronique
- Tabagisme chronique
- Dénutrition
- Taux de glutathion
- Traitement par inducteurs enzymatiques ou par paracétamol au long cours
- Génotype de CYP2E1
- Hépatite virale
- Insuffisance rénale
- Obésité

7.4 Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique menée en période postopératoire de chirurgie réglée nécessitant une analgésie prévisible par paracétamol 4 grammes par jour pendant 4 jours.

7.5 Critères d'éligibilité

7.5.1 Critères d'inclusion

- Adulte de plus de 50 kg
- Chirurgie abdominale ou orthopédique programmée nécessitant un traitement antalgique prévisible par paracétamol à la posologie d'un gramme quatre fois par jour durant quatre jours, quelque soit la voie d'administration, et une durée d'hospitalisation prévisible de 6 jours ou plus : chirurgie prothétique de hanche, de genou ou d'épaule, colectomie, prostatectomie par voie haute, néphrectomie, cystectomie, à l'exclusion des coelioscopies
- Consentements séparés de participation à l'étude et d'analyse génétique
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

7.5.2 Critères de non-inclusion

- Mineur
- Femme enceinte
- Allergie déclarée au paracétamol
- Chirurgie hépatique et des voies biliaires
- Patient immunodéprimé : HIV
- Patient sous tutelle, curatelle ou altération des facultés de jugement

7.6 Stratégie de la recherche

7.6.1 Lors de la consultation d'anesthésie

Les patients sont recrutés lors de la visite de pré-inclusion par le médecin investigateur. Cette visite a lieu au moment de la consultation d'anesthésie.

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes et les bénéfices attendus de la recherche. Les critères d'éligibilité sont vérifiés et les droits du patient dans le cadre de la recherche sont précisés. Après consentement, le bilan biologique préopératoire laissé à la discrétion du médecin anesthésiste est complété du bilan dit « d'inclusion ».

Le bilan d'inclusion comprend :

- le dosage des ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatases alcalines, α -GST, bilirubinémie totale et conjuguée, albuminémie, urémie, créatininémie, taux de glutathion, CDT (*Carbohydrate deficient transferrin*)
- sérologie des hépatites virales A, B, C, EBV, CMV et HSV
- prélèvement pour le génotypage de CYP2E1
- dosage des adduits de paracétamol (3-para-cystéinyl-acétaminophène)
- paracétamolémie

7.6.2 La veille de l'intervention

Un questionnaire médical vise à recueillir les antécédents du patient, son traitement habituel, son âge, son poids, sa taille, la quantité cumulée

de paracétamol absorbée au cours des deux dernières semaines, le dépistage d'un éthylysm chronique par le questionnaire CAGE (268) et le nombre moyen de verres d'alcool bus quotidiennement, une éventuelle perte de poids chiffrée dans le temps et le nombre moyen de cigarettes fumées par jour. Les antécédents médico-chirurgicaux, le traitement habituel (phytothérapie incluse) avec les posologies sont également recueillis.

7.6.3 Les suites postopératoires

Un bilan de suivi est réalisé, comprenant :

- le dosage des ASAT, ALAT, γ GT, phosphatases alcalines, α -GST, bilirubinémie totale et conjuguée, albuminémie, urémie, créatininémie, taux de glutathion
- le dosage des adduits de paracétamol (3-para-cystéinyl-acétaminophène)
- le dosage de la paracétamolémie 6 heures après la dernière prise de 1 gramme de paracétamol

Ce bilan est prélevé le troisième et le sixième jour postopératoire, ou à défaut le jour de la sortie.

7.6.4 Recueil des autres données

Tous les traitements administrés au patient avec leurs posologies, paracétamol compris, sont recueillis de l'hospitalisation jusqu'au sixième jour inclus.

L'analyse de la feuille de surveillance infirmière et de la feuille d'anesthésie note tout épisode hypotensif (pression artérielle moyenne inférieure ou égale à 60 mmHg).

7.6.5 Tableau récapitulatif du suivi du patient

	Consultation d'anesthésie	Veille de la chirurgie	J3	J6	A posteriori
Consentement	X				
Questionnaire		X			
ASAT, ALAT, bilirubine, γ -GT, Phosphatases alcalines, α -GST	X		X	X	
Urée, créatinine	X		X	X	
Glutathion	X		X	X	
Albumine	X		X	X	
CDT	X				
Sérologies virales	X				
Génotypage CYP2E1	X				
Adduits protéiniques	X		X	X	
Paracétamolémie	X		X	X	
Enquête d'imputabilité					X

7.7 Critères de jugement

7.7.1 Critère de jugement principal

La fréquence d'élévation des transaminases hépatiques à deux ou plus de deux fois la LSN sur un des prélèvements postopératoires constitue le critère de jugement principal.

7.7.2 Critères de jugement secondaires

- Taux d'adduits protéiniques maximal mesuré lors de l'hospitalisation
- Qualification de l'imputabilité du paracétamol : certaine, probable, possible, douteuse.
- Analyse de la corrélation d'une élévation des transaminases hépatiques à deux ou plus de deux fois la LSN aux caractéristiques présentées par les patients :
 - âge et sexe
 - classe ASA
 - obésité : IMC supérieur ou égal à 30
 - éthylisme chronique : score du questionnaire CAGE de 2 ou plus et/ou CDT supérieures à 20 UI/L et/ou consommation quotidienne d'au moins 3 verres d'alcool (268)
 - tabagisme chronique
 - dénutrition : IMC inférieur à 17 et/ou perte de 5% du poids en un mois ou 10% et/ou albuminémie inférieure ou égale à 30 g/L (269)
 - taux de glutathion
 - traitement par inducteurs enzymatiques au long cours
 - traitement par paracétamol au long cours
 - génotype de CYP2E1
 - hépatite virale actuelle
 - insuffisance rénale : clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min avant ou durant l'hospitalisation

7.8 Taille de l'étude et durée de la recherche

L'incidence d'une élévation des transaminases hépatiques à 2 ou plus de 2 fois la LSN sur un des prélèvements postopératoires est estimée à 20% à partir de littérature sur le sujet. Pour une telle élévation, avec une précision de $\pm 10\%$, l'effectif estimé est de 62 patients. Avec 10% de patients perdus de vue, un total de 68 patients doit être recruté. A raison de 3 recrutements par semaine, la durée de la période d'inclusion est estimée à environ six mois.

7.9 Commentaires

Le choix d'une étude prospective observationnelle avec absence de groupe contrôle est fondée sur des considérations éthiques, afin de ne pas dépourvoir les patients d'un traitement antalgique à l'efficacité démontrée.

Compte tenu des coûts prévisibles de l'étude et des variations de la fréquence des cytolyses excédant deux fois la LSN dans la littérature, le calcul d'effectif sera précisé par les résultats d'une étude pilote visant à apprécier uniquement l'incidence des modifications du bilan hépatique (transaminases) au sixième jour postopératoire chez les patients traités par paracétamol à la posologie de 4 grammes par jour lors d'une étude prospective observationnelle de soins courants.

Le dépistage de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés est conforme aux recommandations d'évaluation du diagnostic édictées par la Haute Autorité de Santé en 2003 (269).

Le dépistage de l'éthylisme chronique s'appuie sur une méthodologie fréquemment utilisée dans les essais cliniques, le questionnaire CAGE,

complété d'un dosage de CDT. Le questionnaire CAGE comprend quatre questions : « avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ? », « votre entourage vous a-t'il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ? », « avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ? » et « avez-vous eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ? ». La réponse affirmative à deux questions témoigne d'une alcoolo-dépendance avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 70% (268).

Le choix de ne pas exclure les patients présentant des perturbations du bilan hépatique préopératoire est justifié par la proximité du modèle de l'étude avec la pratique clinique habituelle, la réalisation d'un bilan hépatique préopératoire demeurant rare lors de la consultation d'anesthésie. Les données du bilan hépatique préopératoire sont cependant prises en compte dans l'enquête d'imputabilité.

8. CONCLUSION

La consommation de paracétamol, traitement de choix dans l'arsenal antalgique, croit progressivement depuis sa redécouverte par Brodie et Axelrod dans les années 1950. C'est à ce jour l'un des médicaments les plus vendus au monde et le plus vendu en France (13)(14). Son utilisation extensive trouve sa place comme antipyrétique et dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée en tant qu'antalgique de palier I, mais aussi pour des douleurs d'intensité supérieure dans le cadre d'une stratégie d'analgésie multimodale. Il est ainsi largement utilisé en période postopératoire (57). Ses mécanismes d'action, complexes, mettent en jeu une inhibition des cyclo-oxygénases mais surtout des interactions entre les voies sérotoninergiques, cannabinoïdes, opioïdes, par l'intermédiaire du p-aminophénol puis de l'AM404 (158).

Au plan toxicologique, le risque d'atteinte hépatique résulte d'une déviation des voies métaboliques habituelles de la glucurono- et sulfo-conjugaison vers la voie oxydative du cytochrome P450 2E1, aboutissant à la formation et l'accumulation d'un métabolite hautement réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Aux doses toxiques, le NAPQI épuise les réserves hépatiques en glutathion, un puissant antioxydant, et l'excédent se lie de façon covalente aux protéines hépatocytaires, conditionnant la toxicité clinique.

Les facteurs de risque cliniques d'hépatotoxicité les plus fréquemment rapportés sont l'éthylisme chronique, le jeûne, la dénutrition et l'atteinte hépatique préexistante. Les interactions avec les traitements inducteurs enzymatiques ou inhibant la voie métabolique de la glucurono-conjugaison, sont une condition prédisposant au développement d'une atteinte hépatique. L'identification d'autres facteurs de risques comme la polymédication, les âges extrêmes de la vie, la grossesse et le tabagisme repose sur des données plus expérimentales que cliniques. Enfin, les phénotypes de glucurono-conjugaison et le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2E1 semblent au cœur des variations interindividuelles observées.

Le débat, lancé par Seeff et Zimmerman, sur l'hépatotoxicité aux posologies recommandées, a trouvé écho dans les publications de cas cliniques rapportant des défaillances hépatiques à dose thérapeutique (134)(151). Compte tenu de la validité scientifique limitée des rapports rétrospectifs de cas et de l'analyse d'imputabilité rarement rigoureuse du paracétamol dans la survenue de réactions hépatocellulaires, des essais prospectifs randomisés ont été entrepris pour étayer la véracité d'une hépatotoxicité aux posologies thérapeutiques. Même si la fréquence des perturbations du bilan hépatique varie notablement selon le seuil retenu de transaminases et selon les conditions expérimentales (durée d'exposition, facteurs environnementaux, population ciblée), les conclusions des études se heurtent à deux obstacles.

D'une part, les réactions cytolytiques restent globalement rares, et donc difficiles à analyser au sein d'essais prospectifs de taille réalisable. Cette constatation demeure d'autant plus marquante si l'on se réfère aux dernières recommandations sur le diagnostic des hépatites médicamenteuses, qui conseillent de retenir un seuil de transaminases de cinq fois la limite supérieure de la normale pour s'affranchir des modifications biologiques hépatiques sans répercussion clinique. Ainsi, la revue de littérature menée sur ces vingt dernières années ne retrouve aucun cas de défaillance hépatique au sein des essais prospectifs randomisés. L'utilisation de biomarqueurs diagnostiques plus performants que l'alanine-amino-transférase, comme l' α -glutathion-S-transférase ou la glutamate-déhydrogénase, pourrait à l'avenir permettre de déceler plus sensiblement les atteintes hépatiques infra-cliniques spécifiques du paracétamol. En parallèle, des pistes expérimentales comme la métabonomique pourraient fournir un modèle plus adapté en comparant les empreintes métaboliques des patients traités par paracétamol. Ainsi, cette méthode permettrait la sélection préalable de sujets à risque de développer une atteinte hépatique. Cette approche novatrice a l'avantage de tenir compte des variabilités interindividuelles inhérentes au

polymorphisme génétique du cytochrome P450 2E1 ou des phénotypes de glucuro-conjugaison.

D'autre part, des outils d'imputabilité fiables ont longtemps fait défaut, toute réaction cytolytique sous paracétamol ne témoignant pas nécessairement d'une hépatotoxicité de ce dernier. La responsabilité du paracétamol dans la survenue d'une perturbation du bilan hépatique reste fréquemment difficile à établir à partir des outils classiques de pharmacovigilance. Par exemple, en période postopératoire, les expositions médicamenteuses multiples et les facteurs environnementaux ont un rôle confondant. Le développement expérimental du dosage sérique des adduits protéiniques de paracétamol (3-cystéinyl-acétaminophène) offre des perspectives prometteuses pour étudier la causalité entre paracétamol et cytolyse. Les qualificatifs d'association forte, reproductible, plausible, spécifique, dotée d'un effet dose-réponse, sont autant d'arguments pour valider l'intérêt du taux d'adduit dans la pondération de la causalité entre paracétamol et atteinte hépatique.

L'image d'antalgique au profil pharmacologique doté d'une bonne tolérance clinico-biologique est battue en brèche suite à l'étude de Watkins et aux multiples cas cliniques rapportés, soutenus par les recommandations des instances sanitaires (5)(142). A contrario, des spécialistes comme Dart, Graham, Benson arguent de la sécurité d'emploi aux doses thérapeutiques sur la base d'essais cliniques rigoureux (16)(18)(20). Sur un plan pratique, le rapport bénéfice-risque pourrait demeurer favorable au paracétamol en comparaison d'autres traitements antalgiques de même palier comme les anti-inflammatoires. De plus, diverses études de bonne qualité scientifique attestent de la sécurité d'emploi à des posologies supra-thérapeutiques pour de courtes durées (260).

La question de l'hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique demeure donc en suspens, la réalité du phénomène étant indéniable dans

de rares cas. Les réactions hépatiques infra-cliniques sont plus couramment observées et invitent à une utilisation prudente, en particulier dans les circonstances à risque. Des réponses plus tranchées pourront être apportées suite au récent développement de biomarqueurs et d'outils d'imputabilité en recherche clinique.

La période péri-opératoire, où le paracétamol est largement prescrit dans le cadre d'une analgésie multimodale, se situe au confluent de multiples facteurs de risques potentiels (jeûne, dénutrition, stress oxydatif). Elle est occasionnellement évoquée comme propice à la survenue des phénomènes hépatotoxiques (6). Une étude prospective observationnelle, dépistant une élévation des transaminases chez les patients traités à posologie thérapeutique, pourrait attester du risque hépatotoxique sur la base d'une enquête de pharmacovigilance et du dosage biologique des adduits protéiniques. Le recueil des facteurs cliniques (âge, sexe, obésité, dénutrition, éthylisme, tabagisme, traitement inducteur enzymatique), biologiques (faible taux de glutathion sérique) et génétiques (génotype de CYP2E1) permettrait d'établir leur éventuel caractère prédisposant à la survenue d'une toxicité hépatique.

9. ANNEXES

9.1 Annexe 1 : imputabilité intrinsèque selon la méthode française (270)

9.1.1 Critères chronologiques

Délai d'apparition		Très suggestif			compatible			Incompatible
Réintroduction (R)		Récidive	Incertaine, absente ou non évaluable	Absence de récidive	Récidive	Incertaine, absente ou non évaluable	Absence de récidive	
Evolution à l'arrêt du traitement	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

C : chronologie C0 exclue, C1 douteuse, C2 plausible, C3 vraisemblable

9.1.2 Critères sémiologiques

Sémiologie		Evocatrice			Autre éventualité		
Examen complémentaire en faveur		Positif	Non effectué	Négatif	Positif	Non effectué	Négatif
Explication non médicamenteuse	Absente (bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (présente ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

S : sémiologie S1 douteuse, S2 plausible, S3 vraisemblable

9.1.3 Score d'imputabilité intrinsèque

	S1	S2	S3
C0	I0 : exclu	I0 : exclu	I0 : exclu
C1	I1 : douteux	I1 : douteux	I2 : plausible
C2	I1 : douteux	I2 : plausible	I3 : vraisemblable
C3	I3 : vraisemblable	I3 : vraisemblable	I4 : très vraisemblable

9.2 Annexe 2 : catégories d'imputabilité selon le centre collaborateur d'Uppsala de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la pharmacovigilance internationale. (271)

9.2.1 Imputabilité certaine :

- évènement (clinique ou biologique) survenu dans un délai plausible après l'introduction du médicament, et non lié à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique
- évolution médicalement et pharmacologiquement pertinente après l'arrêt du médicament
- entité clinique définie ou phénomène pharmacologique reconnu, récidivant après la réintroduction, le cas échéant

9.2.2 Imputabilité probable :

- évènement survenu dans un délai acceptable après introduction du médicament et vraisemblablement non imputable à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique
- évolution cliniquement pertinente après arrêt du médicament

9.2.3 Imputabilité possible :

- évènement survenu dans un délai acceptable après introduction du médicament
- autres explications (maladie, autre médicament) possibles
- évolution après arrêt du médicament incertaine voire inconnue

9.2.4 Imputabilité improbable :

- évènement survenue dans un délai rendant le lien causal improbable, mais non impossible
- d'autres maladies ou médicaments peuvent constituer des explications plausibles

9.2.5 Imputabilité conditionnelle / inclassée :

- évènement déclaré comme effet indésirable
- données complémentaires en attente, les données disponibles ne permettant pas d'évaluer le lien de causalité

9.2.6 Imputabilité non évaluable / inclassable :

- effet indésirable potentiel
- impossibilité de se prononcer faute de données suffisantes ou en raison de données contradictoires, qu'on ne peut compléter ou vérifier

9.3 Annexe 3 : évaluation de l'imputabilité selon Danan et Benichou : le score RUCAM pour l'atteinte hépatocellulaire (272)

Délai d'apparition de la cytolyse (>2 fois la LSN)	
5-90 jours	2
Moins de 5 ou plus de 90 jours	1
Moins de 15 jours après arrêt du traitement	1
Autre	0
Evolution de la cytolyse à l'arrêt du traitement	
Décroissance de plus de 50% dans les 8 jours	3
Décroissance de plus de 50% dans les 30 jours	2
Pas d'information ou décroissance de 50% en plus de 30 jours	0
Décroissance de moins de 50% après 30 jours ou ré ascension	-2
Facteurs de risque	
Absence d'alcoolisme	0
Alcoolisme	1
55 ans ou moins	0
Plus de 55 ans	1
Traitements concomitants	
Aucun	0
Possible hépatotoxicité	-1
Hépatotoxicité connue	-2
Définitivement mis en cause : réintroduction ou test diagnostique positif	-3
Causes non médicamenteuses	
- Principales : hépatite A, B ou C, obstruction biliaire, hépatite alcoolique, hypotension récente	
- Secondaires : autres, CMV, EBV, HSV	
Toutes les causes principales et secondaires sont écartées	2
Toutes les causes principales sont écartées	1
4 ou 5 causes principales sont écartées	0
Moins de 4 causes principales sont écartées	-2
Cause non médicamenteuse hautement probable	-3
Hépatotoxicité du traitement	
Etablie	2
Publiée en cas cliniques	1
Inconnue	0
Réintroduction	
Positive	3
Compatible	1
Négative	-2
Absente ou résultat ininterprétable	0
Total (-8 à 14)	

Imputabilité : très probable si >8, probable entre 6 et 8, possible entre 3 et 5, peu vraisemblable entre 1 et 2, exclue si le total est nul ou négatif.

9.4 Annexe 4 : évaluation de l'imputabilité selon Maria et Victorino
(273)

	Score
Délai entre exposition et début des manifestations biologiques	
4 jours à 8 semaines, ou moins de 4 jours si ré-exposition	3
Moins de 4 jours ou plus de 8 semaines	1
Délai entre interruption du traitement et apparition des manifestations	
0 à 7 jours	3
8 à 15 jours	0
Plus de 15 jours	-3
Délai entre arrêt du traitement et normalisation du bilan biologique	
Moins de 6 mois (atteinte cholestatique) ou 2 mois (atteinte cytolytique)	3
Plus de 6 mois (atteinte cholestatique) ou 2 mois (atteinte cytolytique)	0
Diagnostiques différentiels	
<i>Hépatites A, B, C, EBV, CMV, hépatite alcoolique, obstruction biliaire, atteinte hépatique préexistante, grossesse, hypotension aiguë</i>	
Exclusion	3
Exclusion partielle	0
Cause alternative éventuelle	-1
Cause alternative probable	-3
Manifestations extra-hépatiques	
<i>Rash, fièvre, arthralgies, hyperéosinophilie, cytopénie</i>	
4 ou plus	3
2 ou 3	2
1	1
Aucune	0
Test de réintroduction	
Positif	3
Négatif ou absent	0
Cas rapportés dans la littérature	
Oui	2
Non, mise sur le marché depuis moins de 5 ans	0
Non, mise sur le marché depuis plus de 5 ans	-3
Total	

Imputabilité : certaine si > 17, probable de 14 à 17, possible de 10 à 13, peu vraisemblable de 6 à 9, exclue si moins de 6.

9.5 Annexe 5 : évaluation de l'imputabilité selon Naranjo (274)

	Oui	Non	Incertain
Effet indésirable avéré pour le médicament suspecté ?	+1	0	0
Evènement apparu après introduction du médicament suspecté ?	+2	-1	0
Amélioration après arrêt du médicament ou administration d'un antagoniste spécifique ?	+1	0	0
Récidive après réintroduction du médicament suspecté ?	+2	-1	0
Autres causes potentielles ?	-1	+2	0
Récidive après administration d'un placebo ?	-1	+1	0
Médicament suspecté décelé dans le sang (ou autre milieu) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
Gravité de l'évènement fonction de la posologie du médicament ?	+1	0	0
Réaction analogue après une exposition antérieure au même médicament ou à un médicament apparenté ?	+1	0	0
Evènement avéré (preuve objective) ?	+1	0	0

Imputabilité certaine si >9, *probable* entre 5 et 8, *possible* entre 1 et 4, *douteuse* si score nul ou négatif.

10. BIBLIOGRAPHIE

- 1.** Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Médicaments remboursés : analyse des principales évolutions de l'année 2006, Point d'information mensuel. [En ligne]. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Medic_Assurance_Maladie_2006.pdf. (Page consultée le 17 juin 2011).
- 2.** Kaufman D.W., Kelly J.P., Rosenberg L. et Al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):337-44.
- 3.** Prescott L.F. Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction? *Am. J. Ther.* 2000 Mar;7(2):99-114.
- 4.** Larrey D. Is there a risk to prescribe paracetamol at therapeutic doses in patients with acute or chronic liver disease? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006 May;30(5):753-5.
- 5.** Pruvot R., Poirieux O. Lettre aux pharmaciens hospitaliers et COMEDIMS (07/07/2008). In : AFSSAPS, Risque d'hépatotoxicité inhérent au paracétamol et en particulier aux solutions pour perfusion PERFALGAN® (paracétamol). [En ligne]. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-hepatotoxicite-inherent-au-paracetamol-et-en-particulier-aux-solutions-pour-perfusion-PERFALGAN-R-paracetamol> (page consultée le 20 juin 2011).
- 6.** Mitchell S.J., Hilmer S.N., Murnion B.P. et Al. Hepatotoxicity of therapeutic short-course paracetamol in hospital inpatients: impact of ageing and frailty. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2011 Jun;36(3):327-35.
- 7.** Cahn A., Hepp P. Sur l'action de l'antifébrine (acétanilide) et de quelques corps analogues. *Progr. Med.*, 1887;5:43-6.
- 8.** Morse H.N. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Ber. Deutscher Chem. Ges.* 1878;11:232-233.
- 9.** Mering J. Von. Beiträge zur kenntniss der Antipyretica. *Therapeut. Monatsschrift*, 1893.
- 10.** Prescott L.F. Analgesic nephropathy. *Drugs* 1982;23:75-149.

- 11.** Brodie B., Axelrod J. The fate of Acetanilide in Man. *J. Pharmac. Exp. Ther.*,1948:29-38.
- 12.** Le Marec C. Histoire du paracétamol. *Le praticien en anesthésie-réanimation*, 2005, 9, 4, 321-328.
- 13.** Reduron V. Médicaments remboursables délivrés en officine : principales évolutions en 2009. *L'Assurance Maladie, Point de repère*, 34, Déc. 2010 [en ligne]. Disponible sur http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__34.pdf. (Page consultée le 24 juin 2011).
- 14.** Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et Al. Paracetamol : new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006 Fall-Winter;12(3-4):250-75.
- 15.** Barden J., Edwards J., Moore R.A. et Al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (1):CD004602.
- 16.** Graham G.G., Scott K.F., Day R.O. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf.* 2005;28(3):227-40.
- 17.** Krenzelok E.P. The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting - What is the future of acetaminophen in the United States? The perspective of a committee member. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2009 Sep;47(8):784-9.
- 18.** Benson G.D., Koff R.S., Tolman K.G. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am. J. Ther.* 2005 Mar-Apr;12(2):133-41.
- 19.** Draganov P., Durrence H., Cox C. et Al. Alcohol-acetaminophen syndrome. Even moderate social drinkers are at risk. *Postgrad. Med.* 2000 Jan;107(1):189-95.
- 20.** Dart R.C., Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy.* 2007 Sep;27(9):1219-30.
- 21.** Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971 Jun 23;231(25):232-5.

- 22.** Aronoff D.M., Oates J.A., Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H₂ synthases. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006 Jan;79(1):9-19.
- 23.** Flower R.J., Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 1972 Dec 15;240(5381):410-1.
- 24.** Hanel A.M., Lands W.E. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem. Pharmacol.* 1982 Oct 15;31(20):3307-11.
- 25.** Lucas R., Warner T.D., Vojnovic I. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J.* 2005 Apr;19(6):635-7.
- 26.** Graham G.G., Scott K.F. Mechanism of action of paracetamol. *Am. J. Ther.* 2005 Jan-Feb;12(1):46-55.
- 27.** Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31.
- 28.** Kis B., Snipes J.A., Busija D.W. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005 Oct;315(1):1-7.
- 29.** Crawley B., Saito O., Malkmus S. Acetaminophen prevents hyperalgesia in central pain cascade. *Neurosci. Lett.* 2008 Sep 5;442(1):50-3.
- 30.** Raffa R.B., Stone D.J. Jr, Tallarida R.J. Discovery of « self-synergistic » spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000 Oct;295(1):291-4.
- 31.** Raffa R.B., Codd E.E. Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life Sci.* 1996;59(2):PL37-40.

- 32.** Sprott H., Shen H., Gay S. et Al. Acetaminophen may act through beta endorphin. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 Oct;64(10):1522.
- 33.** Tjølsen A., Lund A., Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 1991 Feb 7;193(2):193-201.
- 34.** Bonnefont J., Alloui A., Chapuy E. et Al. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology.* 2003 Oct;99(4):976-81.
- 35.** Pickering G., Estève V., Lorient M.A. et Al. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Jul;84(1):47-51.
- 36.** Mallet C., Daulhac L., Bonnefont J. et Al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain.* 2008 Sep 30;139(1):190-200.
- 37.** Hohmann A.G., Suplita R.L. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J.* 2006 Nov 17;8(4):E693-708.
- 38.** Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004 Sep;3(9):771-84.
- 39.** Högestätt E.D., Jönsson B.A., Ermund A. et Al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J. Biol. Chem.* 2005 Sep 9;280(36):31405-12.
- 40.** Ottani A., Leone S., Sandrini M. et Al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2006 Feb 15;531(1-3):280-1.
- 41.** Cichewicz D.L. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 2004 Jan 30;74(11):1317-24.
- 42.** Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol. J. Pharmacol.* 2004 Sep-Oct;56(5):605-10.

- 43.** Smith H.S. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*. 2009 Jan-Feb;12(1):269-80.
- 44.** Bannwarth B., Péhourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*. 2003;63 Spec No 2:5-13.
- 45.** Oscier C.D., Milner Q.J. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia*. 2009 Jan;64(1):65-72.
- 46.** Moller P.L., Juhl G.I., Payen-Champenois C., et Al. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth. Analg.* 2005 Jul;101(1):90-6.
- 47.** Vidal, le dictionnaire. *Perfalgan®*. Paris: Flammarion, Edition du Vidal, 2010.
- 48.** Meredith T.J., Goulding R. Paracetamol. *Postgrad. Med. J.* 1980 Jul;56(657):459-73.
- 49.** Manyike P.T., Kharasch E.D., Kalhorn T.F. et Al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 Mar;67(3):275-82.
- 50.** Arana A., Morton N.S., Hansen T.G. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001 Jan;45(1):20-9.
- 51.** Van Aken H., Thys L., Veekman L., Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth. Analg.* 2004 Jan;98(1):159-65.
- 52.** Remy C., Marret E., Bonnet F. Actualité du paracétamol. *SFAR, Evaluation et traitement de la douleur 2006*. Elsevier Masson, p. 639-648.
- 53.** Remy C., Marret E., Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006 Oct;19(5):562-5.
- 54.** Juhl G.I., Norholt S.E., Tonnesen E. et Al. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur. J. Pain.* 2006 May;10(4):371-7.

- 55.** Munsterhjelm E., Munsterhjelm N.M., Niemi T.T. et Al. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):712-7.
- 56.** Kehlet H., Dahl J.B. The value of « multimodal » or « balanced analgesia » in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* 1993 Nov;77(5):1048-56.
- 57.** Chauvin M. L'analgésie multimodale. SFAR, Les essentiels 2005, Elsevier Masson, p. 295-308.
- 58.** Rømsing J., Møiniche S., Dahl J.B. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2002 Feb;88(2):215-26.
- 59.** Miranda H.F., Puig M.M., Prieto J.C. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*. 2006 Mar;121(1-2):22-8.
- 60.** Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R.A. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2002 Feb;23(2):121-30.
- 61.** Remy C., Marret E., Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 2005 Apr;94(4):505-13.
- 62.** Aubrun F., Kalfon F., Mottet P. et Al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br. J. Anaesth.* 2003 Mar;90(3):314-9.
- 63.** Marret E., Kurdi O., Zufferey P. et Al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1249-60.

- 64.** Elia N., Lysakowski C., Tramèr M.R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005 Dec;103(6):1296-304.
- 65.** Davidson D.G., Eastham W.N. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br. Med. J.* 1966 Aug 27;2(5512):497-9.
- 66.** Boyer T.D., Rouff S.L. Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. *JAMA*. 1971 Oct 18;218(3):440-1.
- 67.** Schiødt F.V., Ott P., Christensen E. et Al. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002 Apr;71(4):221-5.
- 68.** Mitchell J.R., Jollow D.J., Potter W.Z. et Al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973 Oct;187(1):185-94.
- 69.** Gujral J.S., Knight T.R., Farhood A. et Al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol. Sci.* 2002 Jun;67(2):322-8.
- 70.** Kon K., Kim J.S., Jaeschke H. et Al. Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. *Hepatology*. 2004 Nov;40(5):1170-9.
- 71.** Jollow D.J., Thorgeirsson S.S., Potter W.Z. et Al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. VI. Metabolic disposition of toxic and nontoxic doses of acetaminophen. *Pharmacology*. 1974;12(4-5):251-71.
- 72.** Dahlin D.C., Miwa G.T., Lu A.Y. et Al. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1984 Mar;81(5):1327-31.
- 73.** Dong H., Haining R.L., Thummel K.E. et Al. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab. Dispos.* 2000 Dec;28(12):1397-400.

- 74.** Mitchell J.R., Jollow D.J., Potter W.Z. et Al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973 Oct;187(1):211-7.
- 75.** Prescott L.F., Park J., Ballantyne A. et Al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1977 Aug 27;2(8035):432-4.
- 76.** Rumack B.H., Peterson R.C., Koch G.G. et Al. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch. Intern. Med.* 1981 Feb 23;141(3 Spec No):380-5.
- 77.** Corcoran G.B., Todd E.L., Racz W.J. et Al. Effects of N-acetylcysteine on the disposition and metabolism of acetaminophen in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985 Mar;232(3):857-63.
- 78.** Jollow D.J., Mitchell J.R., Potter W.Z. et Al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973 Oct;187(1):195-202.
- 79.** Muldrew K.L., James L.P., Coop L. et Al. Determination of acetaminophen-protein adducts in mouse liver and serum and human serum after hepatotoxic doses of acetaminophen using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Drug Metab. Dispos.* 2002 Apr;30(4):446-51.
- 80.** Roberts D.W., Bucci T.J., Benson R.W. et Al. Immunohistochemical localization and quantification of the 3-(cystein-S-yl)-acetaminophen protein adduct in acetaminophen hepatotoxicity. *Am. J. Pathol.* 1991 Feb;138(2):359-71.
- 81.** Hinson J.A., Roberts D.W., Benson R.W. et Al. Mechanism of paracetamol toxicity. *Lancet.* 1990 Mar 24;335(8691):732.
- 82.** Davern T.J. 2nd, James L.P., Hinson J.A. et Al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):687-94.
- 83.** James L.P., Letzig L., Simpson P.M. et Al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab. Dispos.* 2009 Aug;37(8):1779-84.

- 84.** Henderson C.J., Wolf C.R., Kitteringham N. et Al. Increased resistance to acetaminophen hepatotoxicity in mice lacking glutathione S-transferase Pi. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2000 Nov 7;97(23):12741-5.
- 85.** Boobis A.R., Tee L.B., Hampden C.E. et Al. Freshly isolated hepatocytes as a model for studying the toxicity of paracetamol. *Food Chem. Toxicol.* 1986 Jun-Jul;24(6-7):731-6.
- 86.** Lauterburg B.H. Analgesics and glutathione. *Am. J. Ther.* 2002 May-Jun;9(3):225-33.
- 87.** DeLeve L.D., Kaplowitz N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 1991 Dec;52(3):287-305.
- 88.** Hall A.G. Glutathione and the regulation of cell death. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999;457:199-203.
- 89.** Walker R.M., Racz W.J., McElligott T.F. Acetaminophen-induced hepatotoxic congestion in mice. *Hepatology.* 1985 Mar-Apr;5(2):233-40.
- 90.** Lim S.P., Andrews F.J., O'Brien P.E. Acetaminophen-induced microvascular injury in the rat liver: protection with misoprostol. *Hepatology.* 1995 Dec;22(6):1776-81.
- 91.** DeLeve L.D., Wang X., Kaplowitz N. et Al. Sinusoidal endothelial cells as a target for acetaminophen toxicity. Direct action versus requirement for hepatocyte activation in different mouse strains. *Biochem. Pharmacol.* 1997 May 9;53(9):1339-45.
- 92.** Ito Y., Bethea N.W., Abril E.R. et Al. Early hepatic microvascular injury in response to acetaminophen toxicity. *Microcirculation.* 2003 Oct;10(5):391-400.
- 93.** Koop D.R. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *FASEB J.* 1992 Jan 6;6(2):724-30.
- 94.** Sies H., de Groot H. Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicol. Lett.* 1992 Dec;64-65 Spec No:547-51.
- 95.** Wendel A., Feuerstein S., Konz K.H. Acute paracetamol intoxication of starved mice leads to lipid peroxidation in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 1979 Jul 1;28(13):2051-5.

- 96.** Albano E., Poli G., Chiarpotto E. et Al. Paracetamol-stimulated lipid peroxidation in isolated rat and mouse hepatocytes. *Chem. Biol. Interact.* 1983 Dec;47(3):249-63.
- 97.** Ito Y., Suzuki Y., Ogonuki H. et Al. Role of iron and glutathione redox cycle in acetaminophen-induced cytotoxicity to cultured rat hepatocytes. *Dig. Dis. Sci.* 1994 Jun;39(6):1257-64.
- 98.** Sies H., Sharov V.S., Klotz L.O. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J. Biol. Chem.* 1997 Oct 31;272(44):27812-7.
- 99.** Hinson J.A., Pike S.L., Pumford N.R. et Al. Nitrotyrosine-protein adducts in hepatic centrilobular areas following toxic doses of acetaminophen in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 1998 Jun;11(6):604-7.
- 100.** Hinson J.A., Roberts D.W., James L.P. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2010;(196):369-405.
- 101.** Gardner C.R., Heck D.E., Yang C.S. et Al. Role of nitric oxide in acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat. *Hepatology.* 1998 Mar;27(3):748-54.
- 102.** Michael S.L., Mayeux P.R., Bucci T.J. et Al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice lacking inducible nitric oxide synthase activity. *Nitric Oxide.* 2001;5(5):432-41.
- 103.** Brand M.D., Affourtit C., Esteves T.C. et Al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic. Biol. Med.* 2004 Sep 15;37(6):755-67.
- 104.** Gonzalez F.J. The 2006 Bernard B. Brodie Award Lecture. Cyp2e1. *Drug Metab. Dispos.* 2007 Jan;35(1):1-8.
- 105.** James L.P., McCullough S.S., Knight T.R. et Al. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress. *Free Radic. Res.* 2003 Dec;37(12):1289-97.

- 106.** Cover C., Liu J., Farhood A. et Al. Pathophysiological role of the acute inflammatory response during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006 Oct 1;216(1):98-107.
- 107.** Liu Z.X., Han D., Gunawan B. et Al. Neutrophil depletion protects against murine acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology.* 2006 Jun;43(6):1220-30.
- 108.** Hasegawa T., Malle E., Farhood A. et Al. Generation of hypochlorite-modified proteins by neutrophils during ischemia-reperfusion injury in rat liver: attenuation by ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005 Oct;289(4):G760-7.
- 109.** Walker R.M., Racz W.J., McElligott T.F. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Lab. Invest.* 1980 Feb;42(2):181-9.
- 110.** Fromenty B. Drug-induced mitochondrial and metabolic toxicity: Mechanisms and deleterious consequences for the liver. *Réanimation.* 2010 Oct, 19(6): 552-567.
- 111.** Donnelly P.J., Walker R.M., Racz W.J. Inhibition of mitochondrial respiration in vivo is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Arch. Toxicol.* 1994;68(2):110-8.
- 112.** Weis M., Kass G.E., Orrenius S. Further characterization of the events involved in mitochondrial Ca²⁺ release and pore formation by prooxidants. *Biochem. Pharmacol.* 1994 Jun 15;47(12):2147-56.
- 113.** Reid A.B., Kurten R.C., McCullough S.S. et Al. Mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition in freshly isolated mouse hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005 Feb;312(2):509-16.
- 114.** Dejean L.M., Martinez-Caballero S., Manon S. et Al. Regulation of the mitochondrial apoptosis-induced channel, MAC, by BCL-2 family proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006 Feb;1762(2):191-201.
- 115.** Antonsson B., Montessuit S., Lauper S. et Al. Bax oligomerization is required for channel-forming activity in liposomes and to trigger cytochrome c release from mitochondria. *Biochem. J.* 2000 Jan 15;345 Pt 2:271-8.

- 116.** Laskin D.L., Pilaro A.M. Potential role of activated macrophages in acetaminophen hepatotoxicity. I. Isolation and characterization of activated macrophages from rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986 Nov;86(2):204-15.
- 117.** Blazka M.E., Wilmer J.L., Holladay S.D. et Al. Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995 Jul;133(1):43-52.
- 118.** Blazka M.E., Elwell M.R., Holladay S.D. et Al. Histopathology of acetaminophen-induced liver changes: role of interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha. *Toxicol. Pathol.* 1996 Mar-Apr;24(2):181-9.
- 119.** Ju C., Reilly T.P., Bourdi M. et Al. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 2002 Dec;15(12):1504-13.
- 120.** Ishida Y., Kondo T., Ohshima T. et Al. A pivotal involvement of IFN-gamma in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury. *FASEB J.* 2002 Aug;16(10):1227-36.
- 121.** Hogaboam C.M., Bone-Larson C.L., Steinhauser M.L. et Al. Novel CXCR2-dependent liver regenerative qualities of ELR-containing CXC chemokines. *FASEB J.* 1999 Sep;13(12):1565-74.
- 122.** James L.P., Farrar H.C., Darville T.L. et Al. Elevation of serum interleukin 8 levels in acetaminophen overdose in children and adolescents. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001 Sep;70(3):280-6.
- 123.** Reilly T.P., Brady J.N., Marchick M.R. et Al. A protective role for cyclooxygenase-2 in drug-induced liver injury in mice. *Chem. Res. Toxicol.* 2001 Dec;14(12):1620-8.
- 124.** Gunawan B.K., Liu Z.X., Han D. et Al. c-Jun N-terminal kinase plays a major role in murine acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2006 Jul;131(1):165-78.
- 125.** Henderson N.C., Pollock K.J., Frew J. et Al. Critical role of c-jun (NH2) terminal kinase in paracetamol- induced acute liver failure. *Gut.* 2007 Jul;56(7):982-90.

- 126.** Hanawa N., Shinohara M., Saberi B. et Al. Role of JNK translocation to mitochondria leading to inhibition of mitochondria bioenergetics in acetaminophen-induced liver injury. *J. Biol. Chem.* 2008 May 16;283(20):13565-77.
- 127.** Bajt M.L., Cover C., Lemasters J.J. et Al. Nuclear translocation of endonuclease G and apoptosis-inducing factor during acetaminophen-induced liver cell injury. *Toxicol. Sci.* 2006 Nov;94(1):217-25.
- 128.** Diehl A.M., Yin M., Fleckenstein J. et Al. Tumor necrosis factor-alpha induces c-jun during the regenerative response to liver injury. *Am. J. Physiol.* 1994 Oct;267(4 Pt 1):G552-61.
- 129.** LeCouter J., Moritz D.R., Li B., et Al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science.* 2003 Feb 7;299(5608):890-3.
- 130.** Donahower B., McCullough S., Kurten R. et Al. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte regeneration in acetaminophen toxicity. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006 Jul;291(1):G102-9.
- 131.** Watkins P.B., Seeff L.B. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology.* 2006 Mar;43(3):618-31.
- 132.** Schiødt F.V., Rochling F.A., Casey D.L. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N. Engl. J. Med.* 1997 Oct 16;337(16):1112-7.
- 133.** Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiødt F.V. et Al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann. Intern. Med.* 2002 Dec 17;137(12):947-54.
- 134.** Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology.* 1995 Sep;22(3):767-73.
- 135.** Kurtovic J., Riordan S.M. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J. Intern. Med.* 2003 Feb;253(2):240-3.
- 136.** Lee W.M. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group : lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):6-9.

- 137.** Whitcomb D.C., Block G.D. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*. 1994 Dec 21;272(23):1845-50.
- 138.** Slattery J.T., Wilson J.M., Kalthorn T.F. et Al. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: evidence of glutathione depletion in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987 Apr;41(4):413-8.
- 139.** Schenker S., Speeg K.V. Jr, Perez A. et Al. The effects of food restriction in man on hepatic metabolism of acetaminophen. *Clin. Nutr.* 2001 Apr;20(2):145-50.
- 140.** Lucas D., Farez C., Bardou L.G. et Al. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1998;12(5):553-8.
- 141.** Larrey D., Letteron P., Foliot A. et Al. Effects of pregnancy on the toxicity and metabolism of acetaminophen in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986 Apr;237(1):283-91.
- 142.** Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T. et Al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):87-93.
- 143.** Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006 Feb 16;354(7):731-9.
- 144.** Heard K., Green J.L., Bailey J.E. et Al. 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. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Jul 15;26(2):283-90.
- 145.** Louvet A., Boitard J., Dharancy S. et Al. Problems with therapeutic acetaminophen use in excessive drinkers. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006 May;30(5):769-74.
- 146.** Lieber C.S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin. Chim. Acta.* 1997 Jan 3;257(1):59-84.
- 147.** Meskar A., Plee-Gautier E., Amet Y. Alcohol-xenobiotic interactions. Role of cytochrome P4502E1. *Pathol. Biol.* 2001 Nov;49(9):696-702.

- 148.** Lauterburg B.H., Velez M.E. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut*. 1988 Sep;29(9):1153-7.
- 149.** Fernández-Checa J.C., Kaplowitz N., García-Ruiz C. et Al. Mitochondrial glutathione: importance and transport. *Semin. Liver Dis*. 1998;18(4):389-401.
- 150.** Lluís J.M., Colell A., García-Ruiz C. et Al. Acetaldehyde impairs mitochondrial glutathione transport in HepG2 cells through endoplasmic reticulum stress. *Gastroenterology*. 2003 Mar;124(3):708-24.
- 151.** Seeff L.B., Cuccherini B.A., Zimmerman H.J. et Al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure. *Ann. Intern. Med*. 1986 Mar;104(3):399-404.
- 152.** Schmidt L.E., Dalhoff K., Poulsen H.E. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*. 2002 Apr;35(4):876-82.
- 153.** Kuffner E.K., Dart R.C., Bogdan G.M. et Al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med*. 2001 Oct 8;161(18):2247-52.
- 154.** Kuffner E.K., Green J.L., Bogdan G.M. et Al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients--a multicenter randomized study. *BMC Med*. 2007 May 30;5:13.
- 155.** Bartels S., Sivilotti M., Crosby D. et Al. Are recommended doses of acetaminophen hepatotoxic for recently abstinent alcoholics? A randomized trial. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2008 Mar;46(3):243-9.
- 156.** Rumack B.H. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):10-5.
- 157.** Lee T.D., Sada M.R., Mendler M.H. et Al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2004 Jan;28(1):173-81.

- 158.** Eschalier A. Le paracétamol, ami ou ennemi? [En Ligne]. Disponible sur : [http://db.datex-ohmeda.com/evadb/fi3037.nsf/WebMaterialDate/CD251874B67AC617C22574A500351029/\\$File/texte%20Eschalier%20Le%20oparac%C3%A9tamol.pdf](http://db.datex-ohmeda.com/evadb/fi3037.nsf/WebMaterialDate/CD251874B67AC617C22574A500351029/$File/texte%20Eschalier%20Le%20oparac%C3%A9tamol.pdf). (page consultée le 20 juin 2011)
- 159.** Arnman R., Olsson R. Elimination of paracetamol in chronic liver disease. *Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg)*. 1978 Aug;25(4):283-6.
- 160.** Forrest J.A., Adriaenssens P., Finlayson N.D. et Al. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979 Jul;15(6):427-31.
- 161.** Farrell G.C., Cooksley W.G., Powell L.W. Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979 Oct;26(4):483-92.
- 162.** Schoene B., Fleischmann R.A., Remmer H. et Al. Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1972 Mar;4(2):65-73.
- 163.** Shigesawa T., Sato C., Marumo F. Significance of plasma glutathione determination in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992 Jan-Feb;7(1):7-11.
164. Barbaro G., Di Lorenzo G., Soldini M. et Al. Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C: quantitative evaluation in patients who are HIV positive and HIV negative and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with the activity of the liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 Dec;91(12):2569-73.
- 165.** Altomare E., Vendemiale G., Albano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. *Life Sci.* 1988;43(12):991-8.
- 166.** Siegers C.P., Bossen K.H., Younes M. et Al. Glutathione and glutathione-S-transferases in the normal and diseased human liver. *Pharmacol. Res. Commun.* 1982 Jan;14(1):61-72.
- 167.** Benson G.D. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983 Jan;33(1):95-101.

- 168.** Dargère S., Collet T., Crampon D. Lack of toxicity of acetaminophen in patients with chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;118: A947.
- 169.** Polson J., Ocama P., Larson A. et Al. Role of acetaminophen in acute liver failure due to viral hepatitis. *Hepatology*. 2003 Oct ;38(supp 1):544A.
- 170.** Yaghi C., Honein K., Boujaoude J. et Al. Influence of acetaminophen at therapeutic doses on surrogate markers of severity of acute viral hepatitis. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2006 May;30(5):763-8.
- 171.** Seo K.W., Park M., Kim J.G. et Al. Effects of benzothiazole on the xenobiotic metabolizing enzymes and metabolism of acetaminophen. *J. Appl. Toxicol*. 2000 Nov-Dec;20(6):427-30.
- 172.** Court M.H., Duan S.X., von Moltke L.L. et Al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001 Dec;299(3):998-1006.
- 173.** Critchley J.A., Nimmo G.R., Gregson C.A. et Al. Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1986 Dec;22(6):649-57.
- 174.** Yin O.Q., Tomlinson B., Chow A.H. et Al. Pharmacokinetics of acetaminophen in Hong Kong Chinese subjects. *Int. J. Pharm*. 2001 Jul 17;222(2):305-8.
- 175.** Tsutsumi M., Takada A., Wang J.S. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1994 Nov;107(5):1430-5.
- 176.** Ueshima Y., Tsutsumi M., Takase S. et Al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 1996 Feb;20(1 Suppl):25A-28A.
- 177.** Hayashi S., Watanabe J., Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J. Biochem*. 1991 Oct;110(4):559-65.

- 178.** Grieco A., Miele L., Forgione A. et Al. Mild hepatitis at recommended doses of acetaminophen in patients with evidence of constitutionally enhanced cytochrome P450 system activity. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008 Jun;33(3):315-20.
- 179.** Neafsey P., Ginsberg G., Hattis D. et Al. Genetic polymorphism in CYP2E1: Population distribution of CYP2E1 activity. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* 2009;12(5-6):362-88.
- 180.** Kostrubsky S.E., Sinclair J.F., Strom S.C. et Al. Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol. Sci.* 2005 Sep;87(1):146-55.
- 181.** Brackett C.C., Bloch J.D. Phenytoin as a possible cause of acetaminophen hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2000 Feb;20(2):229-33.
- 182.** Shriner K., Goetz M.B. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. *Am. J. Med.* 1992 Jul;93(1):94-6.
- 183.** Kiang T.K., Ensom M.H., Chang T.K. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol. Ther.* 2005 Apr;106(1):97-132.
- 184.** Nolan C.M., Sandblom R.E., Thummel K.E. et Al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest.* 1994 Feb;105(2):408-11.
- 185.** Amacher D.E. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Hum. Exp. Toxicol.* 2002 May;21(5):253-62.
- 186.** Ozer J., Ratner M., Shaw M. et Al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology.* 2008 Mar 20;245(3):194-205.
- 187.** Proudfoot A.T., Wright N. Acute paracetamol poisoning. *Br. Med. J.* 1970 Sep 5;3(5722):557-8.
- 188.** Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. et Al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin. Chem.* 2000 Dec;46(12):2027-49.

- 189.** Daunizeau A. Les marqueurs cardiaques. Cahiers de formation en biologie médicale, n° 27, 2002, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bioforma.net/cahiers/cahier27.pdf>. (page consultée le 3 septembre 2011).
- 190.** Carakostas M.C., Gossett K.A., Church G.E. et Al. Evaluating toxin-induced hepatic injury in rats by laboratory results and discriminant analysis. *Vet. Pathol.* 1986 May;23(3):264-9.
- 191.** Foster G.R., Goldin R.D., Oliveira D.B. Serum F protein: a new sensitive and specific test of hepatocellular damage. *Clin. Chim. Acta.* 1989 Sep 15;184(1):85-92.
- 192.** Clarke H., Egan D.A., Heffernan M. et Al. Alpha-glutathione S-transferase (alpha-GST) release, an early indicator of carbon tetrachloride hepatotoxicity in the rat. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997 Mar;16(3):154-7.
- 193.** Beckett G.J., Foster G.R., Hussey A.J. et Al. Plasma glutathione S-transferase and F protein are more sensitive than alanine aminotransferase as markers of paracetamol (acetaminophen)-induced liver damage. *Clin. Chem.* 1989 Nov;35(11):2186-9.
- 194.** Beckett G.J., Chapman B.J., Dyson E.H. et Al. Plasma glutathione S-transferase measurements after paracetamol overdose: evidence for early hepatocellular damage. *Gut.* 1985 Jan;26(1):26-31.
- 195.** Giffen P.S., Pick C.R., Price M.A. et Al. Alpha-glutathione S-transferase in the assessment of hepatotoxicity--its diagnostic utility in comparison with other recognized markers in the Wistar Han rat. *Toxicol. Pathol.* 2002 May-Jun;30(3):365-72.
- 196.** Coles B.F., Kadlubar F.F. Human alpha class glutathione S-transferases: genetic polymorphism, expression, and susceptibility to disease. *Methods Enzymol.* 2005;401:9-42.
- 197.** Pumford N.R., Hinson J.A., Potter D.W. et Al. Immunochemical quantitation of 3-(cystein-S-yl)acetaminophen adducts in serum and liver proteins of acetaminophen-treated mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989 Jan;248(1):190-6.

- 198.** James L.P., Farrar H.C., Sullivan J.E. et Al. Measurement of acetaminophen-protein adducts in children and adolescents with acetaminophen overdoses. *J. Clin. Pharmacol.* 2001 Aug;41(8):846-51.
- 199.** Heard K.J., Green J.L., James L.P. et Al. Acetaminophen-cysteine adducts during therapeutic dosing and following overdose. *BMC Gastroenterol.* 2011 Mar 14;11:20.
- 200.** Bond G.R. Acetaminophen protein adducts: a review. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2009 Jan;47(1):2-7.
- 201.** Inoue K., Yamazaki H., Shimada T. Characterization of liver microsomal 7-ethoxycoumarin O-deethylation and chlorzoxazone 6-hydroxylation activities in Japanese and Caucasian subjects genotyped for CYP2E1 gene. *Arch. Toxicol.* 2000 Sep;74(7):372-8.
- 202.** Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Yin H. et Al. Ethanol-inducible cytochrome P4502E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol.* 1993 Nov-Dec;10(6):447-52.
- 203.** Mishin V.M., Koivisto T., Lieber C.S. The determination of cytochrome P450 2E1-dependent p-nitrophenol hydroxylation by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal. Biochem.* 1996 Jan 15;233(2):212-5.
- 204.** Ernstgård L., Warholm M., Johanson G. Robustness of chlorzoxazone as an in vivo measure of cytochrome P450 2E1 activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004 Aug;58(2):190-200.
- 205.** Frye R.F., Adedoyin A., Mauro K. et Al. Use of chlorzoxazone as an in vivo probe of cytochrome P450 2E1: choice of dose and phenotypic trait measure. *J. Clin. Pharmacol.* 1998 Jan;38(1):82-9.
- 206.** Senior J.R. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver « function » tests? *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009 Mar;85(3):331-4.
- 207.** O'Connell T.M., Watkins P.B. The application of metabonomics to predict drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010 Sep;88(3):394-9.

- 208.** Watkins P.B., Seligman P.J., Pears J.S. et Al. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008 Nov;48(5):1680-9.
- 209.** Nicholson J.K., Connelly J., Lindon J.C. et Al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2002 Feb;1(2):153-61.
- 210.** Clayton T.A., Lindon J.C., Cloarec O. et Al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature*. 2006 Apr 20;440(7087):1073-7.
- 211.** Timbrell J.A., Seabra V., Waterfield C.J. The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen. Pharmacol*. 1995 May;26(3):453-62.
- 212.** Smith J.L., Wishnok J.S., Deen W.M. Metabolism and excretion of methylamine in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1994 Apr;125(2):296-308.
- 213.** Assfalg M., Bertini I., Colangiuli D. et Al. Evidence of different metabolic phenotypes in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2008 Feb 5;105(5):1420-4.
- 214.** Bernini P., Bertini I., Luchinat C. et Al. Individual human phenotypes in metabolic space and time. *J. Proteome Res*. 2009 Sep;8(9):4264-71.
- 215.** Winnike J.H., Li Z., Wright F.A. et Al. Use of pharmaco-metabonomics for early prediction of acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2010 Jul;88(1):45-51.
- 216.** Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C. et Al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2009 Aug 25;106(34):14728-33.
- 217.** Phapale P.B., Kim S.D., Lee H.W. et Al. An integrative approach for identifying a metabolic phenotype predictive of individualized pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2010 Apr;87(4):426-36.
- 218.** Andersson U., Lindberg J., Wang S. et Al. A systems biology approach to understanding elevated serum alanine transaminase levels in a clinical trial with ximelagatran. *Biomarkers*. 2009 Dec;14(8):572-86.

- 219.** Fannin R.D., Russo M., O'Connell T.M. et Al. Acetaminophen dosing of humans results in blood transcriptome and metabolome changes consistent with impaired oxidative phosphorylation. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):227-36.
- 220.** Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2005 Jun;4(6):489-99.
- 221.** Makar G.A., Weiner M.G., Kimmel S.E. et Al. Incidence and prevalence of abnormal liver associated enzymes in patients with atrial fibrillation in a routine clinical care population. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2008 Jan;17(1):43-51.
- 222.** Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et Al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011 Jun;89(6):806-15.
- 223.** Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):308-10.
- 224.** James L., Simpson P., Rahman S. et Al. Detection of acetaminophen protein adducts in serum during therapeutic dosing of acetaminophen in healthy volunteers. *Hepatology*. 2007 oct; 46(S1): 812A [abstract 1296].
- 225.** Polson J., James L.P., Davern T.J. et Al. Acetaminophen as a co-factor in acute liver failure due to viral hepatitis determined by measurement of acetaminophen protein adducts. *Gastroenterology*. 2006;130(S2):A-772.
- 226.** Rhyee S.H., Green J.L., James L. et Al. Acetaminophen-protein adducts in therapeutic acetaminophen dosing. *Clinical toxicology*. 2007;45,605 [abstract].
- 227.** Claridge L.C., Eksteen B., Smith A. et Al. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ*. 2010 Dec 2;341:c6764.
- 228.** Satirapoj B., Lohachit P., Ruamvang T. Therapeutic dose of acetaminophen with fatal hepatic necrosis and acute renal failure. *J. Med. Assoc. Thai*. 2007 Jun;90(6):1244-7.

- 229.** Forget P., Wittebole X., Laterre P.F. Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. *Br. J. Anaesth.* 2009 Dec;103(6):899-900.
- 230.** Bolesta S., Haber S.L. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann. Pharmacother.* 2002 Feb;36(2):331-3.
- 231.** Pearce B., Grant I.S. Acute liver failure following therapeutic paracetamol administration in patients with muscular dystrophies. *Anaesthesia.* 2008 Jan;63(1):89-91.
- 232.** Bonkovsky H.L., Kane R.E., Jones D.P. et Al. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology.* 1994 May;19(5):1141-8.
- 233.** Eriksson L.S., Broomé U., Kalin M. et Al. Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *J. Intern. Med.* 1992 May;231(5):567-70.
- 234.** Krähenbuhl S., Brauchli Y., Kummer O. et Al. Acute liver failure in two patients with regular alcohol consumption ingesting paracetamol at therapeutic dosage. *Digestion.* 2007;75(4):232-7.
- 235.** Hyvernat H., Vandebos F., Anty R. et Al. Fulminant hepatitis after a therapeutic dose of acetaminophen in a chronic alcoholic patient. *Rev. Med. Interne.* 2004 Mar;25(3):251-2.
- 236.** Kaysen G.A., Pond S.M., Roper M.H. et Al. Combined hepatic and renal injury in alcoholics during therapeutic use of acetaminophen. *Arch. Intern. Med.* 1985 Nov;145(11):2019-23.
- 237.** Gould T.H., Cockings J.G., Buist M. Postoperative acute liver failure after therapeutic paracetamol administration. *Anaesth. Intensive Care.* 1997 Apr;25(2):153-5.
- 238.** Moling O., Cairon E., Rimenti G. et Al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin. Ther.* 2006 May;28(5):755-60.

- 239.** Kwan D., Bartle W.R., Walker S.E. Abnormal serum transaminases following therapeutic doses of acetaminophen in the absence of known risk factors. *Dig. Dis. Sci.* 1995 Sep;40(9):1951-5.
- 240.** Fabris P., Dalla Palma M., de Lalla F. Idiosyncratic acute hepatitis caused by paracetamol in two patients with melanoma treated with high-dose interferon-alpha. *Ann. Intern. Med.* 2001 Feb 20;134(4):345.
- 241.** Altman R.D., Zinsenheim J.R., Temple A.R. et Al. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Apr;15(4):454-61.
- 242.** Bacon T.H., Hole J.G., North M. et Al. Analgesic efficacy of sustained release paracetamol in patients with osteoarthritis of the knee. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002 Jun;53(6):629-36.
- 243.** Bradley J.D., Brandt K.D., Katz B.P. et Al. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* 1991 Jul 11;325(2):87-91.
- 244.** Pincus T., Koch G.G., Sokka T. et Al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7):1587-98.
- 245.** Temple A.R., Benson G.D., Zinsenheim J.R. et Al. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin. Ther.* 2006 Feb;28(2):222-35.
- 246.** Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M. et Al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006 Nov;22(11):2137-48.

- 247.** Dart R.C., Green J.L., Kuffner E.K. et Al. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010 Aug;32(3):478-86.
- 248.** Kwan D., Bartle W.R., Walker S.E. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J. Clin. Pharmacol.* 1999 Jan;39(1):68-75.
- 249.** Parra D., Beckey N.P., Stevens G.R. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy.* 2007 May;27(5):675-83.
- 250.** Dippel D.W., van Breda E.J., van Gemert H.M. et Al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke.* 2001 Jul;32(7):1607-12.
- 251.** Lee W.M. Acute liver failure in the United States. *Semin. Liver Dis.* 2003 Aug;23(3):217-26.
- 252.** Lee W.M. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology.* 2007 Oct;46(4):966-70.
- 253.** Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et Al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005 Dec;42(6):1364-72.
- 254.** Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology.* 1995 Dec;109(6):1907-16.
- 255.** Dart R.C., Kuffner E.K., Rumack B.H. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am. J. Ther.* 2000 Mar;7(2):123-34.
- 256.** Heard K.J., Green J.L., Dart R.C. Serum alanine aminotransferase elevation during 10 days of acetaminophen use in nondrinkers. *Pharmacotherapy.* 2010 Aug;30(8):818-22.

- 257.** Porikos K.P., Van Itallie T.B. Diet-induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. Role of sucrose and excess calories. *Am. J. Med.* 1983 Oct;75(4):624-30.
- 258.** Purkins L., Love E.R., Eve M.D. et Al. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004 Feb;57(2):199-208.
- 259.** Ioannou G.N., Boyko E.J., Lee S.P. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Jan;101(1):76-82.
- 260.** Gelotte C.K., Auiler J.F., Lynch J.M. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007 Jun;81(6):840-8.
- 261.** Rosenzweig P., Miget N., Brohier S. Transaminase elevation on placebo during phase I trials: prevalence and significance. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999 Jul;48(1):19-23.
- 262.** Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et Al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004 May;126(5):1287-92.
- 263.** Pollak P.T., Shafer S.L. Use of population modeling to define rational monitoring of amiodarone hepatic effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004 Apr;75(4):342-51.
- 264.** Riordan S.M., Williams R. Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict. Biol.* 2002 Apr;7(2):191-206.
- 265.** Harrill A.H., Watkins P.B., Su S. et Al. Mouse population-guided resequencing reveals that variants in CD44 contribute to acetaminophen-induced liver injury in humans. *Genome Res.* 2009 Sep;19(9):1507-15.
- 266.** Lewis S.C., Langman M.J., Laporte J.R. et Al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002 Sep;54(3):320-6.

- 267.** American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1905-15.
- 268.** Dhalla S., Kopec J.A. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies. *Clin. Invest. Med.* 2007;30(1):33-41.
- 269.** Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. 2003. [En Ligne]. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition_rap_2006_09_25__14_20_46_269.pdf. (page consultée le 20 août 2011).
- 270.** Bégaud B., Evreux J.C., Jouglard J. et Al. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie.* 1985 Mar-Apr;40(2):111-8.
- 271.** Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.
- 272.** Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J. Clin. Epidemiol.* 1993 Nov;46(11):1323-30.
- 273.** Maria V.A., Victorino R.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3):664-9.
- 274.** Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et Al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.

Table des matières

1. INTRODUCTION	- 12 -
2. GENERALITES SUR LE PARACETAMOL.....	- 15 -
2.1 HISTORIQUE.....	- 16 -
2.2 MECANISMES D'ACTION	- 18 -
2.3 DONNEES PHARMACOLOGIQUES	- 23 -
2.4 PLACE DANS L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE	- 26 -
2.5 GENERALITES : CONCLUSION	- 29 -
3. MECANISMES D'HEPATOTOXICITE DU PARACETAMOL : PHYSIOPATHOLOGIE	- 30 -
3.1 INTRODUCTION.....	- 31 -
3.2 LIAISONS COVALENTES ET ADDUITS PROTEINIQUES	- 33 -
3.3 LE GLUTATHION	- 36 -
3.4 MODIFICATIONS VASCULAIRES HEPATIQUES.....	- 38 -
3.5 STRESS OXYDATIF	- 40 -
3.5.1 Réaction de Fenton	- 40 -
3.5.2 Monoxyde d'azote (NO)	- 41 -
3.5.3 La NO synthase inductible.....	- 41 -
3.5.4 Les agents découplants	- 42 -
3.5.5 Rôle des neutrophiles	- 43 -
3.6 ATTEINTE MITOCHONDRIALE.....	- 44 -
3.6.1 Généralités sur l'atteinte mitochondriale	- 44 -
3.6.2 Transitions de perméabilité mitochondriale.....	- 45 -
3.6.3 Mitochondrie et mort cellulaire.....	- 47 -
3.7 INFLAMMATION	- 48 -
3.8 SIGNALISATION INTRA-CELLULAIRE.....	- 50 -
3.9 MECANISMES DE REPARATION CELLULAIRE.....	- 51 -
3.10 PHYSIOPATHOLOGIE : CONCLUSION	- 52 -

4. FACTEURS DE RISQUE D'HEPATOTOXICITE	55 -
4.1 GENERALITES SUR LES HEPATITES MEDICAMENTEUSES.....	56 -
4.2 FACTEURS DE RISQUE D'HEPATOTOXICITE AU PARACETAMOL	57 -
4.2.1 Jeûne et dénutrition	57 -
4.2.2 Grossesse	58 -
4.2.3 Prise chronique de paracétamol	58 -
4.2.4 Alcoolisme	58 -
4.2.5 Hépatopathie d'origine virale et alcoolique	62 -
4.2.6 Le tabagisme.....	64 -
4.2.7 Variations interindividuelles.....	64 -
4.2.8 Interactions médicamenteuses	66 -
4.3 FACTEURS DE RISQUE D'HEPATOTOXICITE : CONCLUSION	67 -
5. OUTILS DIAGNOSTIQUES.....	68 -
5.1 BIOMARQUEURS.....	69 -
5.1.1 Transaminases	69 -
5.1.2 Bilirubinémie totale	70 -
5.1.3 Phosphatases alcalines	71 -
5.1.4 Gamma-glutamyl-transférase (γ -GT).....	71 -
5.1.5 Lactate déshydrogénase (LDH)	71 -
5.1.6 Sorbitol déshydrogénase (SDH)	72 -
5.1.7 Glutamate déshydrogénase (GLDH)	72 -
5.1.8 Protéine F	72 -
5.1.9 Alpha-glutathion-S-transférase (α -GST).....	73 -
5.1.10 Adduits protéiniques.....	75 -
5.2 ÉVALUATION DE L'ACTIVITE METABOLIQUE DU CYTOCHROME P450 2E1	77 -
5.3 UNE NOUVELLE APPROCHE : LA METABONOMIQUE	78 -
5.4 IMPUTABILITE	84 -
5.4.1 Pharmacovigilance et imputabilité péri-opératoire	84 -
5.4.2 Scores d'imputabilité	87 -
5.4.3 Imputabilité : la question des adduits.....	89 -

6. REVUE DE LITTÉRATURE	- 93 -
6.1 REVUE DE CAS CLINIQUES	- 94 -
6.1.1 Méthodologie.....	- 94 -
6.1.2 Revue de littérature : cas cliniques	- 94 -
6.2 REVUE DES ESSAIS PROSPECTIFS RANDOMISES CONTROLES.....	- 109 -
6.2.1 Méthodologie.....	- 109 -
6.2.2 Revue de littérature : essais prospectifs	- 109 -
6.3. DISCUSSION	- 120 -
 7. PROTOCOLE D'ÉVALUATION DE LA TOXICITE HEPATIQUE DU PARACETAMOL A DOSE THERAPEUTIQUE EN PERIODE POSTOPERATOIRE	 - 129 -
7.1 RESUME DE LA RECHERCHE	- 130 -
7.2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE.....	- 132 -
7.2.1 Etat actuel des connaissances et justification de la recherche.....	- 132 -
7.2.2 Hypothèse de la recherche et résultats attendus	- 134 -
7.2.3 Justification des choix méthodologiques	- 134 -
7.3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	- 135 -
7.3.1 Objectif principal.....	- 135 -
7.3.2 Objectifs secondaires	- 135 -
7.4 SCHEMA DE LA RECHERCHE	- 136 -
7.5 CRITERES D'ÉLIGIBILITE	- 137 -
7.5.1 Critères d'inclusion.....	- 137 -
7.5.2 Critères de non-inclusion	- 137 -
7.6 STRATEGIE DE LA RECHERCHE	- 138 -
7.6.1 Lors de la consultation d'anesthésie	- 138 -
7.6.2 La veille de l'intervention	- 138 -
7.6.3 Les suites postopératoires.....	- 139 -
7.6.4 Recueil des autres données	- 139 -
7.6.5 Tableau récapitulatif du suivi du patient.....	- 140 -
7.7 CRITERES DE JUGEMENT	- 140 -
7.7.1 Critère de jugement principal	- 140 -
7.7.2 Critères de jugement secondaires	- 141 -
7.8 TAILLE DE L'ÉTUDE ET DUREE DE LA RECHERCHE	- 142 -

7.9 COMMENTAIRES	- 142 -
8. CONCLUSION	- 144 -
9. ANNEXES	- 149 -
9.1 ANNEXE 1 : IMPUTABILITE INTRINSEQUE SELON LA METHODE FRANÇAISE ..	- 150 -
9.2 ANNEXE 2 : CATEGORIES D'IMPUTABILITE SELON LE CENTRE COLLABORATEUR D'UPPSALA DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) POUR LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE	- 151 -
9.3 ANNEXE 3 : EVALUATION DE L'IMPUTABILITE SELON DANAN ET BENICHOU : LE SCORE RUCAM POUR L'ATTEINTE HEPATOCELLULAIRE	- 153 -
9.4 ANNEXE 4 : EVALUATION DE L'IMPUTABILITE SELON MARIA ET VICTORINO	- 154 -
9.5 ANNEXE 5 : EVALUATION DE L'IMPUTABILITE SELON NARANJO	- 155 -
10. BIBLIOGRAPHIE	- 156 -

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

HEPATOTOXICITY OF ACETAMINOPHEN AT THERAPEUTIC DOSE: LITERATURE REVIEW AND SUGGESTION OF STUDY DESIGN DURING POSTOPERATIVE PERIOD

ABSTRACT

Background: Acetaminophen is suspected of hepatotoxicity at therapeutic dose.

Study aim: To identify in a literature review case reports and prospective randomized studies about hepatotoxicity of acetaminophen at therapeutic dose.

Methods: The literature review on PUBMED includes adult case reports (from 1966 to 2011) and prospective randomized controlled studies (from 1991 to 2011), using the following keywords: acetaminophen, hepatic, side effect, toxicity, safety, therapeutic dose. Therapeutic dose means fewer than 4 grams a day.

Results: Sixteen published clinical cases, including 25 patients, report hepatic damage with acetaminophen at therapeutic dose. Sixty-eight percent of subjects present one risk factor, mainly chronic alcoholism. One fifth of the cases were found during the perioperative period. Fifteen prospective randomized controlled studies sum up 2441 acetaminophen-treated subjects (4 grams a day) but none developed hepatic failure. Asymptomatic aminotransferase elevation exceeding 1.5 times the upper limit of normal is reported in 8.7% of the cases, and a five fold increase in 5.1%.

Discussion: Acetaminophen protein adducts and new specific biomarkers would allow to accurately study hepatotoxicity and imputability of acetaminophen, even in the postoperative period.

Conclusion: Acetaminophen-treated cases of hepatotoxicity at therapeutic dose are rare. However, in current state of knowledge, one needs to be careful in the presence of risk factors.

Key words: Acetaminophen – Hepatotoxicity – Therapeutic use – Risk factors – Postoperative period.

TOXICITE HEPATIQUE DU PARACETAMOL A DOSE THERAPEUTIQUE : REVUE DE LITTERATURE ET PROPOSITION D'UN PROTOCOLE D'EVALUATION EN PERIODE POSTOPERATOIRE

RESUME

Introduction : Le paracétamol est suspecté d'être hépatotoxique à dose thérapeutique.

But de l'étude : Proposer une revue de littérature des cas cliniques et essais prospectifs randomisés témoignant d'une hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique.

Méthode : Une revue de littérature chez l'adulte est réalisée sur PUBMED, incluant les cas cliniques (1966 - 2011) et essais prospectifs randomisés contrôlés (1991 - 2011) publiés, à partir des mots-clés : paracétamol, hépatique, effet indésirable, toxicité, sécurité, dose thérapeutique. Les posologies quotidiennes sont limitées à 4 grammes.

Résultats : Seize publications de cas cliniques, totalisant 25 patients, font état d'atteinte hépatique sous paracétamol à dose thérapeutique. Au moins un facteur de risque connu est retrouvé chez 68% des sujets, essentiellement l'éthylisme chronique. Le contexte postopératoire est présent dans un cas sur 5. Quinze essais prospectifs randomisés contrôlés, totalisant 2441 sujets traités par paracétamol à 4 grammes par jour, ne témoignent d'aucun cas de défaillance hépatocellulaire. Une cytolyse asymptomatique excédant 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) est retrouvée dans 8,7% des cas, et dans 5,1% des cas si l'on considère le seuil de 3 LSN.

Discussion : Les dosages d'adduits protéiniques et de biomarqueurs spécifiques de l'atteinte toxique, pourraient permettre d'étudier plus précisément l'hépatotoxicité et l'imputabilité du paracétamol dans les cytolyses observées, y compris en période postopératoire.

Conclusion : Bien que rares, les cas d'hépatotoxicité à dose thérapeutique invitent au respect scrupuleux des précautions d'emploi en l'état actuel des connaissances.

Mots clé : Paracétamol – Hépatotoxicité – Usage thérapeutique – Facteurs de risque – Période postopératoire