



HAL
open science

Paracétamol : comment le polymorphisme génétique modifie sa toxicité ?

Clémence Gérard

► **To cite this version:**

Clémence Gérard. Paracétamol : comment le polymorphisme génétique modifie sa toxicité ?. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297877

HAL Id: hal-03297877

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297877v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1^{er} Février 2019, sur le sujet suivant :

**Paracétamol : comment le polymorphisme
génétique modifie sa toxicité ?**

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

Docteur en Pharmacie

par **Clémence GERARD**

née le 17 Avril 1994 à Mont-Saint-Martin (54)

Membres du Jury

Président : Dr Olivier JOUBERT, Maître de Conférences en Toxicologie

Juges : M. le Professeur Luc FERRARI, Professeur des Universités

Mme. Justine FIOCCA, Docteur en Pharmacie

Mme. Barbara WEBER-VASSEUR, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen/Directrice des études

Julien PERRIN

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargé de communication

Chargé d'innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Responsables de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsables de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA [▣]	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

▣ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR »

Remerciements

A mon Président de jury, Docteur Olivier JOUBERT,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma vive reconnaissance.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Luc FERRARI,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,
Pour m'avoir guidé dans l'écriture,
Pour votre disponibilité, vos conseils pertinents,
Je vous présente mes plus sincères remerciements.

A mes juges,

Madame le Docteur Justine FIOCCA,

Pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de ce jury,
Pour ton soutien, tes précieux conseils,
Je te témoigne ici ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Barbara WEBER-VASSEUR,

Pour avoir accepté de juger mon travail et de siéger parmi mon jury de thèse,
Pour ton grand intérêt à mon égard,
Pour m'avoir fait découvrir ton métier qui, aujourd'hui est le mien,
Je ne te remercierai jamais assez.

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenue dans le choix de ce métier qui me tenait à cœur. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui.

A mon frère,

Pour m'avoir encouragée tout au long de mes études !

A ma marraine,

Pour avoir cru en moi, pour m'avoir soutenue durant toute ma scolarité, mille mercis.

A mes grands-parents,

Je vous remercie pour votre soutien.

Une pensée à ma grand-mère qui aurait été fière de moi.

A tous les autres membres de ma famille,

Pour votre présence et votre bienveillance, merci.

A celle qui m'a soutenue du début à la fin de mes études, Alicia,

Pour ton écoute et ton soutien incontestable, pour tes conseils si précieux, je ne te remercierai jamais assez. Depuis la PACES, tu as su m'épauler à chaque étape. Merci encore du fond du cœur.

A mes amies de fac, Manon, Amandine, Coralie et Marie,

Avec vous les heures de cours passaient beaucoup plus vite ! Merci pour toutes ces discussions et ces fous rires. Tellement contente d'avoir fait ce parcours auprès de vous.

A mes piliers de révisions, de repas et de soirées, Jean-Hugues, Clarisse et Marine,

Sans vous, ma scolarité n'aurait pas été la même. Nous avons partagé tellement de confidences, de fous rires, et d'amour. Le quatuor de choc !

A mon acolyte de révisions, Cécile,

On en a passé des heures à étudier ensemble, à la BU, chez toi ou chez moi. Merci pour tes encouragements depuis le début.

A mes compagnons de fac et de soirées, Alexis, Bastien, Keivan, Quentin, Laetitia, Benoit, Victoria, Jérôme,

A tous nos merveilleux moments passés ensemble durant ces folles années d'étude.

A mes amis de longue date, Amandine, Marine, Laurie, Mathilde, Valer, Alison, Axel,

Vous ne m'avez pas aidée en me proposant toutes ces soirées, je n'arrivais jamais refuser ! Merci pour votre présence et votre soutien.

A mes amis Jérémy et Maxime,

Merci de croire en moi et de m'avoir encouragée depuis toutes ces années.

Ainsi qu'à tous ceux qui m'ont soutenue durant mes études, de près ou de loin !

Table des matières

Liste des tableaux.....	4
Liste des figures.....	5
Liste des abréviations et acronymes.....	6
Introduction	8
1. Le paracétamol	9
1.1 Propriétés physico-chimiques	9
1.2 Données pharmaceutiques	12
1.2.1 Indications	12
1.2.2 Posologie	12
1.2.3 Contre-indications	13
1.2.4 Effets indésirables	13
1.2.5 Précautions d'emploi	13
1.2.6 Interactions potentielles	14
1.3 Propriétés pharmacologiques	15
1.3.1 Propriétés pharmacodynamiques	15
1.3.1.1. Classification ATC.....	15
1.3.1.2. Mécanisme d'action	15
1.3.2 Propriétés pharmacocinétiques	16
1.3.2.1. Absorption	17
1.3.2.2. Distribution	17
1.3.2.3. Métabolisme.....	17
1.3.2.4. Elimination.....	20
1.4 Toxicité du paracétamol	21
1.4.1 Toxicité hépatique.....	21
1.4.2 Toxicité rénale	26
1.5 Intoxications au paracétamol	27
1.5.1 Etiologies	27
1.5.2 Facteurs de risques	27
1.5.3 Critères de gravité	28
1.5.4 Diagnostic clinico-biologique	28
1.5.5 Pronostic	30
1.6 Evaluation du risque de toxicité en fonction du mode d'intoxication	33
1.6.1 Ingestion unique.....	33
1.6.2 Ingestion échelonnée	35
1.6.3 Ingestion incertaine.....	36
1.6.4 Ingestion supratherapeutique répétée	36

1.7	<i>Prise en charge des intoxications au paracétamol</i>	37
1.7.1	Evaluation diagnostique initiale	37
1.7.2	Traitement évacuateur ou de décontamination	38
1.7.3	Traitement symptomatique des défaillances d'organe ou de système	39
1.7.4	Traitement antidotique	42
1.7.5.1.	Généralités	42
1.7.5.2.	Indications	43
1.7.5.3.	Mode d'action	43
1.7.5.4.	Modalités d'administration	44
1.7.5.5.	Effets indésirables	44
1.7.5.6.	Contre-indications	45
1.7.5.7.	Protocoles d'administration lors d'ingestion unique	45
1.7.5.8.	Protocole d'administration lors d'intoxication chronique	49
1.7.5	Transplantation hépatique	51
2.	Génétique et polymorphisme génétique	52
2.1.	<i>Définitions de génétique</i>	52
2.2.	<i>Définition du polymorphisme génétique</i>	53
2.3.	<i>Sources de polymorphisme génétique interindividuelles</i>	53
2.4.	<i>Différents polymorphismes</i>	54
3.	Impact des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme sur la toxicité du paracétamol	55
3.1.	<i>Ontogenèse de plusieurs enzymes métaboliques</i>	55
3.1.1.	Les enzymes de phase I	55
3.1.2.	Les enzymes de phase II	56
3.2.	<i>Polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme</i>	57
3.2.1	Les enzymes de phase I	57
3.2.1.1.	CYP1A2	58
3.2.1.2.	CYP2A6	58
3.2.1.3.	CYP2E1	58
3.2.1.4.	CYP3A4	60
3.2.1.5.	CYP3A5	61
3.2.2.	Les enzymes de phase II	62
3.2.2.1.	UGT1A	62
3.2.2.2.	UGT1A1	67
3.2.2.3.	UGT1A6	69
3.2.2.4.	UGT1A9	70
3.2.2.5.	UGT2B15	71
3.2.2.6.	SULT	71
3.2.2.7.	SULT1A1	72
3.2.2.8.	GST	73
3.2.3.	Autres polymorphismes génétiques	76
3.2.3.1.	NADPH oxydase 4	76
3.2.3.2.	ABCG2	77
3.2.3.3.	CD44, CD59, LY86, CAPN8	78

3.3	<i>Autres facteurs de variation de l'activité des gènes</i>	79
3.3.1	Le comportement.....	79
3.3.1.1	L'addiction	79
3.3.1.2	L'alimentation	79
	Conclusion	81
	Bibliographie	83
	RESUME	89

Liste des tableaux

Tableau I : Principales caractéristiques physico-chimiques du paracétamol.....	9
Tableau II : Excipients présents dans différentes spécialités effervescentes de paracétamol dosées à 500 mg	11
Tableau III : Doses maximales et toxiques du paracétamol chez les adultes et les enfants ...	12
Tableau IV : Lignes directrices pour référence en centre spécialisé de greffe hépatique dans les cas d'hépatotoxicité au paracétamol	40
Tableau V : Protocole d'administration de la N-acétylcystéine chez l'adulte (chez l'enfant, les doses sont les mêmes mais les volumes de dilution sont plus faibles)	47
Tableau VI : Association de polymorphismes UGT avec l'activité de la glucuronidation du paracétamol microsomal mesurée à trois concentrations de substrat différentes dans 42 échantillons de banques de foies humains.....	64
Tableau VII : Comparaisons des fréquences génotypiques du polymorphisme de nucléotide simple UGT1A-3'UTR, déterminées chez des patients ($N = 261$ au total) qui avaient développé une insuffisance hépatique aiguë soit involontairement par suite d'une utilisation chronique de paracétamol ($n = 79$), soit intentionnellement suite à un surdosage aigu de paracétamol ($n = 79$), ou d'autres causes que le paracétamol ($n = 103$)	65
Tableau VIII : Comparaison des fréquences d'allèle mineur (FAM) de rs8330 déterminées pour les sujets de la présente étude avec les valeurs publiées ou les valeurs de base de données de différentes populations humaines	65

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique du paracétamol (C ₉ H ₉ NO ₂) CAS n° 103-90-2	9
Figure 2 : Schéma des principales étapes de toxicocinétique du paracétamol	16
Figure 3 : Etapes du métabolisme d'un xénobiotique	18
Figure 4 : Métabolisme du paracétamol	18
Figure 5 : Localisation histologique préférentielle de certaines atteintes hépatiques toxiques au sein du lobule hépatique	25
Figure 6 : Estimation du risque toxique par la paracétamolémie en fonction du délai après ingestion	31
Figure 7 : Nomogramme de Rumack-Prescott	34
Figure 8 : Formule chimique simplifiée de la N-acétylcystéine	43
Figure 9 : Algorithme de prise en charge extrahospitalière des ingestions de paracétamol chez des patients (adultes et enfants) ne présentant pas de facteur de risque d'accroissement de la toxicité du paracétamol	45
Figure 10 : Algorithme de prise en charge extrahospitalière des ingestions répétées de paracétamol à doses supratherapeutiques	49
Figure 11 : Activité de glucuronidation liée à l'âge, par rapport à un niveau d'activité adulte (100%)	56
Figure 12 : Activité du CYP3A4 de lots d'hépatocytes en fonction des valeurs de la CI ₅₀	61
Figure 13 : Activités de glucuronidation du paracétamol par les UGT sauvages et p.P364L des UGT	63
Figure 14 : Effet répressif du variant UGT1A *2 sur l'activité de glucuronoconjugaison du paracétamol à médiation UGT1A *1	67
Figure 15 : Effet répressif du variant UGT1A *2 sur l'activité de glucuronoconjugaison du paracétamol à médiation UGT1A *1	70
Figure 16 : Données de SNP <i>versus</i> CI ₅₀	76
Figure 17 : Taux d'aminotransférases présentés chez des animaux déficients en Nox4 et des animaux sauvages suite à l'administration de paracétamol puis de paracétamol et de NAC ..	77

Liste des abréviations et acronymes

AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT :	Alanine aminotransférase
AOP2 :	Protéine antioxydante 2
APAP :	Paracétamol
ASAT :	Aspartate aminotransférase
ASC :	Aire sous la courbe
CI ₅₀ :	Concentration inhibitrice médiane
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
CYP :	Cytochromes P450
DL :	Déséquilibre de liaison
G5% :	Solution de glucose injectable à 5 pourcents
GGT :	Gamma-GT
GST :	Glutathion-S-transférase
EMX :	Enzyme du métabolisme des xénobiotiques
FAM :	Fréquence allélique mineure
INR :	International Normalized Ratio
ITGB2 :	Integrin subunit beta 2
IV :	Intraveineuse
j :	Jour
kg :	Kilogramme
KO :	Knock-out
LDH :	Lactate deshydrogénase
mg :	Milligramme
miR :	microARN
mL :	Millilitre
mM :	Millimolaire
NAC :	N-acétylcystéine
NaCl :	Chlorure de sodium
NAPQI :	N-acetyl-p-benzoquinone imine
NDMA :	N-nitrosodiméthylamine
NO :	Oxyde nitrique
Nox4 :	NADPH oxydase-4
PAL :	Phosphatase alcaline
PEG :	Polyéthylène glycol
PO :	<i>Per os</i>
PON1 :	Paraoxonase-1
PG :	Prostaglandine
PPSB :	Fraction coagulante
RFLP :	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
-SH :	Groupe sulfhydryle
SNC :	Système nerveux central

SOD : Superoxyde dismutase
SULT : Sulfotransférase
TP : Temps de prothrombine
UGT : UDP-glucuronosyltransférase
VIH : Virus de l'immunodéficience acquise
VVP : Voie veineuse périphérique

Introduction

Le paracétamol est l'un des médicaments analgésiques et antipyrétiques les plus répandus avec des ventes annuelles élevées. Ce médicament est couramment utilisé pour réduire la douleur et la fièvre. Correctement prescrit, délivré et administré, le paracétamol est un médicament sûr, n'entraînant que peu d'effets indésirables.

Cependant, un surdosage en paracétamol est l'une des principales causes de lésion hépatique aiguë et d'insuffisance hépatique dans de nombreux pays développés. L'intoxication est courante dans le monde entier et peut être létale. L'insuffisance hépatique d'origine médicamenteuse est une préoccupation croissante ; c'est pourquoi la détection précoce de l'atteinte hépatique au paracétamol et la détermination du pronostic au moment de la présentation sont essentielles pour les cliniciens.

L'utilisation actuelle du paracétamol n'est pas optimale. La limite à cette utilisation est due en partie à une variabilité interindividuelle de toxicité. Les différences de métabolisme, de génétique et de transport peuvent être à l'origine de cette variabilité. Certaines personnes en bonne santé présentent une atteinte hépatique grave en réponse à des doses thérapeutiques de paracétamol, ce qui suggère que les composants génétiques sont impliqués dans le métabolisme du paracétamol. L'identification de marqueurs génétiques de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol constitue une ressource précieuse pour une évaluation plus poussée, et peut conduire à une amélioration de la prévention, du pronostic et du traitement.

La première partie de ce manuscrit a pour objectif de dresser un état des lieux des connaissances sur le paracétamol. Cette partie débute par l'illustration des données pharmaceutiques, des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du paracétamol. Puis, la toxicité du paracétamol est étudiée, ainsi que les intoxications et leur prise en charge.

Ensuite, la deuxième partie a pour but de recenser quelques définitions de génétique, nécessaires à la bonne compréhension de ce mémoire.

Enfin, la troisième partie est consacrée à une revue de la littérature pour mettre en évidence l'impact des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme sur la toxicité du paracétamol. D'autres polymorphismes génétiques influant sur cette toxicité seront également évoqués.

1. Le paracétamol

1.1 Propriétés physico-chimiques

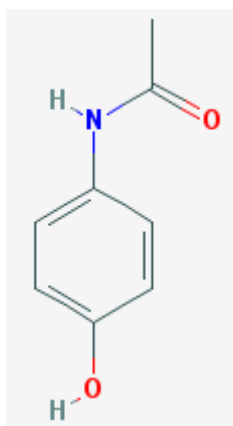


Figure 1 : Structure chimique du paracétamol (C₉H₉NO₂) CAS n° 103-90-2, d'après PubChem (1)

Le paracétamol, de formule chimique C₉H₉NO₂, fait partie de la famille des paraminophénols. C'est le métabolite actif de la phénacétine.

Le paracétamol est un composé inodore au goût légèrement amer.

Sa solubilité dans l'eau est de 14 mg/mL à 25 ° C. C'est un composé soluble dans l'eau bouillante mais très légèrement soluble dans l'eau froide. Il est librement soluble dans l'alcool ; soluble dans l'éthanol, le méthanol, le dichlorure d'éthylène, l'actéate d'éthyle, le diméthylformamide, l'acétone ; légèrement soluble dans l'éther et pratiquement insoluble dans le benzène, le pentane, l'éther de pétrole. (1)

Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Principales caractéristiques physico-chimiques du paracétamol, d'après PubChem (1)

Nom de la caractéristique	Valeur de la caractéristique
Masse moléculaire	151,165 g/mol
Température d'ébullition	>500 ° C
Température de fusion	169 ° C
Densité	1,3 g/cm ³
Constante de dissociation pKa	9,38
Coefficient de partition octanol/eau log P	0,46

On trouve les spécialités à base de paracétamol sous différentes formes galéniques : comprimé pelliculé ou effervescent, lyophilisat oral, gélule, poudre effervescente pour suspension buvable, suppositoire, suspension buvable, solution pour perfusion (délivré uniquement en milieu hospitalier).

Concernant la formulation des spécialités à base de paracétamol uniquement, le principe actif est le paracétamol. Les excipients sont différents suivant la forme galénique. Par exemple, les comprimés effervescents contiennent du sel (sodium) en quantité notable. Un état des lieux des excipients contenus dans les principales spécialités effervescentes à base de paracétamol, toutes dosées à 500mg, a été établi à l'aide des données de l'ANSM. Les spécialités utilisées pour cet état des lieux sont : Dafalgan® (2), Doliprane® (3), Efferalgan® (4), Claradol® (5), Paracétamol Biogaran® (6), Paracétamol Mylan® (7), Paracétamol Teva® (8), Paracétamol EG® (9).

Tableau II : Excipients présents dans différentes spécialités effervescentes de paracétamol dosées à 500 mg

		Spécialités							
		Dafalgan®	Doliprane®	Efferalgan®	Claradol®	Paracétamol Biogaran®	Paracétamol Mylan®	Paracétamol Teva®	Paracétamol EG®
Excipients	Acide citrique anhydre	x	x	x	x	x	x	x	x
	Carbonate de sodium anhydre	x	x	x	x		x	x	
	Bicarbonate de sodium	x	x	x		x	x	x	x
	Sorbitol	x		x		x	x	x	x
	Saccharine sodique	x	x	x	x	x	x	x	x
	Docusate de sodium	x		x	x				
	Povidone	x	x	x		x	x	x	x
	Benzoate de sodium	x		x	x				
	Mannitol		x						
	Leucine		x			x			x
	Acide ascorbique					x			x
	Laurisulfate de sodium		x						
	Hydrogénocarbonate de sodium				x				
	Siméticone à 30%				x				
	Lactose monohydraté					x			x
	Macrogol 6000						x	x	
	Arôme orange		x						
Arôme cassis				x					
Arôme citron					x			x	

1.2 Données pharmaceutiques

1.2.1 Indications

Le paracétamol est indiqué en cas de douleurs légères à modérées et/ou de fièvre. (10) Il ne nécessite pas de prescription médicale pour être délivré.

Le paracétamol est également utilisé en association fixe avec d'autres molécules. Par exemple, combiné à la caféine, il soulage temporairement les douleurs légères à modérées associées aux migraines.

1.2.2 Posologie

Tableau III : Doses maximales et toxiques du paracétamol chez les adultes et les enfants, d'après Menu et Mehring (11)

	Adulte	Enfant
Dose maximale	4 g/24h en cas de douleur	60 mg/kg/j
Dose toxique	> 150 mg/kg	> 200 mg/kg

D'après l'ANSM, il n'est pas nécessaire pour un adulte de dépasser la dose de 3 grammes de paracétamol par jour. Toutefois, cette dose peut être augmentée jusqu'à 4 grammes par jour dans le cas de douleurs plus intenses ou non contrôlées avec la prise de 3 grammes par jour, en veillant à respecter l'intervalle de 4 heures minimum entre deux prises de 1 gramme de paracétamol. (12)

Une unité contenant 1 gramme de paracétamol n'est pas appropriée pour un enfant en dessous de 15 ans et pesant moins de 50 kg. Pour la population pédiatrique, la posologie doit être ajustée au poids corporel. (12)

La notion d'efficacité à propos des antalgiques est souvent ambiguë, c'est pourquoi on peut énoncer que la dose efficace n'est pas forcément la dose maximale administrable. Il est important d'envisager la dose journalière efficace la plus faible possible. Même si le message majoritaire des publications télévisées pour les formes non remboursées de paracétamol ne va pas dans ce sens.

La dose toxique pour un adulte, un adolescent, un enfant de plus de 6 ans est de 150 mg/kg. Chez l'enfant de moins de 6 ans, cette dose toxique est de 200 mg/kg. Cette différence s'explique par une différence au niveau du métabolisme. Effectivement, avant l'âge de 6 ans, la voie de la sulfoconjugaison est plus importante que la voie de la glucuroconjugaison. De plus, le métabolisme du paracétamol par le cytochrome P450 est réduit. A la naissance, les réactions de phase I et de phase II sont immatures. Chacun des cytochromes a son ontogénie

propre. Plus tard, l'activité de certains de ces cytochromes P450 sera même supérieure à celle de l'adulte expliquant ainsi pourquoi la clairance est plus élevée et la demi-vie plus courte pour certains xénobiotiques chez l'enfant que chez l'adulte. (13)

Et, dans certains cas, les doses thérapeutiques administrées ont causé une toxicité. Ceci peut effectivement être expliqué par des interactions médicamenteuses, des différences pharmacogénétiques, la malnutrition ou encore des troubles médicaux actuels. A des doses normales, les interactions médicamenteuses et les carences nutritionnelles sont les plus susceptibles de provoquer des différences de métabolisme donc de toxicité. (14)

Concernant les enfants, on considère que la dose létale peut être, en fonction de l'âge, de 2 à 8 grammes (400 mg/kg de poids corporel) et de 0,5 gramme pour les nourrissons. (15)

1.2.3 Contre-indications

Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (rare). (16)

1.2.4 Effets indésirables

Les effets indésirables du paracétamol sont peu nombreux. Des rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été signalés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été rapportés. (16)

1.2.5 Précautions d'emploi

Il est nécessaire de rappeler les précautions d'emploi de ce médicament :

- Le prendre indifféremment pendant ou entre les repas.
- Respecter les doses maximales, surtout en cas d'atteinte hépatique.
- Espacer les prises de six heures, ou quatre heures minimum (17). L'intervalle entre deux prises devra être de huit heures au minimum en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min).
- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments dans le but d'éviter un surdosage.
- Eviter la consommation d'alcool pendant le traitement.
- Arrêter le traitement en cas de découverte d'hépatite virale aigüe.

Dans les situations suivantes, il ne faut pas dépasser 3 grammes par jour de paracétamol :

- Poids inférieur à 50 kg.
- Allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Déshydratation.
- Alcoolisme chronique.
- Faibles réserves en glutathion (par exemples en cas de jeûne, amaigrissement récent, malnutrition chronique, personne de plus de 75 ans ou 65 ans et polyopathologique, mucoviscidose, VIH (virus de l'immunodéficience acquise) et hépatite virale chronique).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique légère à modérée. (16)

1.2.6 Interactions potentielles

Des interactions sont possibles avec des examens paracliniques. En effet, en cas de dosage de glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase, la prise de paracétamol peut fausser ce dosage ; ou encore, le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique peut être faussé par la présence de paracétamol circulant.

L'association de paracétamol avec des anticoagulants oraux fait l'objet d'une précaution d'emploi. Ceci s'explique par le risque d'augmenter l'effet de l'anticoagulant oral, ce qui augmenterait le risque hémorragique lors d'une prise de paracétamol de 4 grammes par jour (doses maximales) pendant au moins 4 jours. Dans ce cas, l'INR doit être contrôlé plus fréquemment et la posologie de l'anticoagulant oral doit être adaptée pendant et après le traitement par paracétamol. (16)

Chez les patients traités par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 (comme les antiépileptiques) ou par des médicaments potentiellement hépatotoxiques, la toxicité du paracétamol peut être augmentée. La prise concomitante d'alcool peut également augmenter cette toxicité. De par l'induction du métabolisme, le métabolite toxique du paracétamol est produit en plus grosse quantité. Si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion, c'est alors que l'hépatotoxicité se produit. (16)

1.3 Propriétés pharmacologiques

1.3.1 Propriétés pharmacodynamiques

1.3.1.1. Classification ATC

Le paracétamol fait partie des analgésiques et antipyrétiques-anilides. Le code ATC du paracétamol est le suivant : N02BE01. Le « N » signifie « système nerveux central », en référence à son mécanisme d'action. Concernant ce dernier, quelques pistes permettent de l'expliquer. (12)

1.3.1.2. Mécanisme d'action

L'activité antipyrétique résulte de l'inhibition de la synthèse et de la libération de prostaglandines au niveau du système nerveux central (SNC). Les effets directs du paracétamol sur les centres thermorégulateurs de l'hypothalamus contribuent à cette activité antipyrétique. Ils entraînent une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin périphérique, d'où une transpiration dans le but de dissiper la chaleur. Également, au niveau de l'hypothalamus antérieur, les prostaglandines inhibées ne peuvent plus contribuer au développement de la douleur ; l'activité antalgique s'opère alors. (1)

Le paracétamol inhibe la voie de l'oxyde nitrique (NO) induite par plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, principalement la substance P et le N-méthyl-D-aspartate (NDMA), ce qui élève le seuil de la douleur.

Plus précisément, le paracétamol agirait en augmentant le seuil de la douleur par l'inhibition des isoformes de la cyclooxygénase, les enzymes COX-1, COX-2 et COX-3 impliquées dans la synthèse des prostaglandines (PG). Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol n'a pas d'effet anti-inflammatoire. Ceci s'explique par le fait qu'il n'inhibe pas la cyclooxygénase dans les tissus périphériques. Cependant, des données indiquent que le paracétamol a une faible activité anti-inflammatoire dans des conditions non rhumatoïdes (chez les patients ayant subi une chirurgie buccale par exemple). (1)

Effectivement, des études ont montré que l'aspirine bloque directement et irréversiblement la COX tandis que le paracétamol inhibe indirectement et réversiblement la COX ; mais en présence de peroxydes, ce blocage est inefficace. Ceci expliquerait pourquoi le paracétamol est inefficace dans les cellules immunitaires et les plaquettes qui présentent des taux élevés de peroxydes. Le paracétamol est efficace seulement au niveau du SNC et des cellules endothéliales. (1)

Son efficacité est comparable à celle de l'aspirine mais à doses thérapeutiques, le paracétamol est responsable de moins d'effets secondaires que l'aspirine. (18) Il ne présente pas de

problème de tolérance digestive ni de risque chez l'enfant ou la femme enceinte. A ce propos, quel que soit le terme de la grossesse, le paracétamol peut être utilisé à posologie usuelle ; de même au cours de l'allaitement. (19)

1.3.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'action d'une substance dépend de l'ampleur et de la vitesse avec lesquelles elle apparaît au niveau du site d'activité dans l'organisme. La pharmacocinétique fournit une description quantitative (temporelle, locale) des processus importants mis en jeu dans l'absorption, la distribution, les interactions, la biotransformation et l'élimination. (15) Voici résumé ici le sort d'un xénobiotique, plus particulièrement le paracétamol suivant les étapes de toxicocinétique.

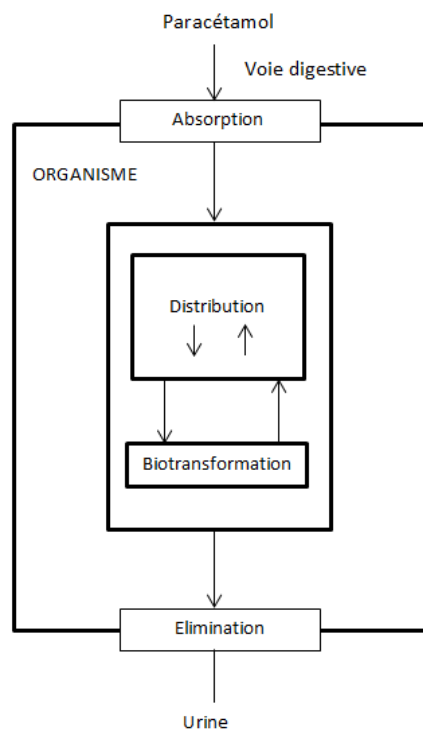


Figure 2 : Schéma des principales étapes de toxicocinétique du paracétamol, d'après Visseaux (10)

L'absorption permet au xénobiotique d'atteindre la circulation générale. La distribution est une étape au cours de laquelle le xénobiotique est réparti dans l'organisme à partir de la circulation générale. La métabolisation permet la transformation du xénobiotique par l'organisme. L'élimination sert à évacuer le xénobiotique de l'organisme. (10)

1.3.2.1. Absorption

Le paracétamol a une bonne biodisponibilité. En effet, son absorption est rapide et complète au niveau de l'intestin grêle, plus particulièrement au niveau du duodénum. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 60 minutes après ingestion (11) (12). L'absorption du paracétamol est ralentie en cas d'absorption massive : celle-ci se fera en plus de 4 heures. (10)

1.3.2.2. Distribution

En ce qui concerne la distribution du paracétamol, celle-ci se fait rapidement dans tous les tissus mais principalement au niveau du foie et du rein. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. (12) Le pic plasmatique est atteint en 1 heure. La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible : 20%. Le paracétamol passe la barrière fœto-placentaire mais n'est pas tératogène. (11)

1.3.2.3. Métabolisme

Les cytochromes P450 ou CYP constituent la majorité des enzymes de phase I. Il existe 57 gènes codant des CYP chez l'Homme dont un quart contribue au métabolisme des xénobiotiques. A partir de ces gènes, ont été définies 18 familles (1, 2, 3...) et 45 sous-familles (A, B, C...) sur la base de pourcentage d'homologie, et ont été caractérisées 57 enzymes. Les CYPs sont présents dans tous les tissus des organismes vivants mais sont principalement localisés dans le foie chez les mammifères. Il est important de noter qu'un même xénobiotique peut être métabolisé par plusieurs voies différentes et qu'il est souvent métabolisé par plusieurs CYPs. Ainsi, le paracétamol est métabolisé principalement par le CYP2E1, mais également, à un degré moindre, par les CYP1A2, 2A6, et 3A4.

Les enzymes de phase II utilisent en général le groupement réactif formé par les enzymes de phase I pour former un métabolite hydrosoluble facilement éliminable dans les liquides biologiques (sueur, salive...). Il existe une grande variété de ce type d'enzymes parmi lesquelles les GST (glutathion-S-transférases), UGT (UDP-glucuronosyltransférases), SULT (sulfotransférases), NAT (N-acétyltransférases) et les MT (méthyltransférases). Elles sont principalement localisées au niveau hépatique chez les vertébrés et peuvent aussi produire des intermédiaires toxiques comme les enzymes de phase I. (20) Le paracétamol n'est métabolisé que par les UGT et les SULT.

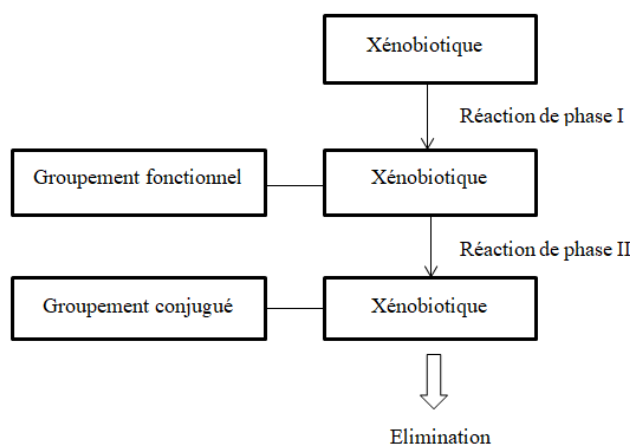


Figure 3 : Etapes du métabolisme d'un xénobiotique, d'après Visseaux (10)

La réaction de phase I correspond à une étape de fonctionnalisation au cours de laquelle un groupement réactif est formé sur la molécule à éliminer. La réaction de phase II permet de conjuguer le xénobiotique à un co-substrat endogène pour faciliter son élimination.

Le métabolisme du paracétamol, en soi non toxique, constitue le fondement de sa toxicité. C'est l'exemple classique d'un xénobiotique qui subit une transformation métabolique générant un produit toxique. Le métabolisme du paracétamol peut être schématisé en trois voies distinctes. (13)

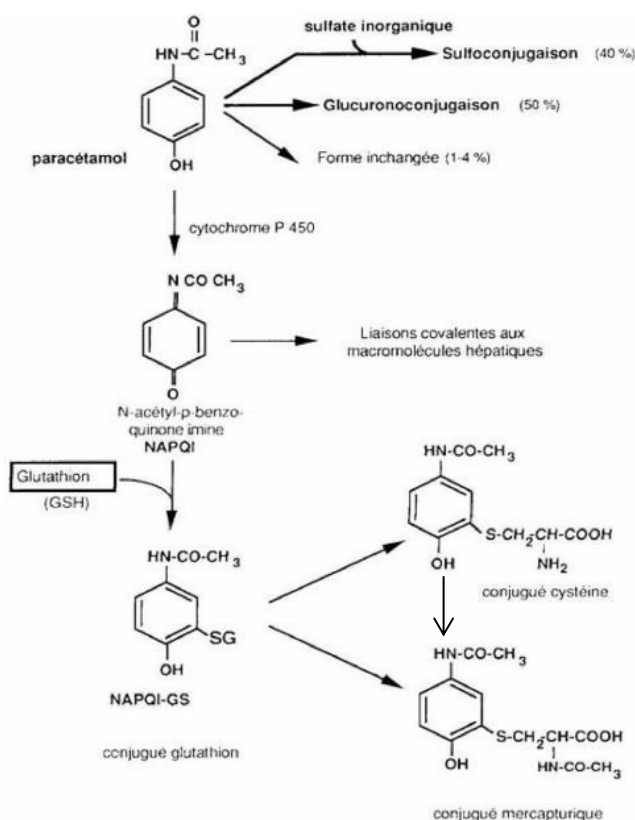


Figure 4 : Métabolisme du paracétamol, d'après Baud, Hantson et Thabet (13), d'après Menu et Mehring (11) et d'après Mégarbane (21)

La plus grande proportion (environ 90%) subit une réaction de conjugaison (réactions de sulfatation ou de glucuronidation) au niveau hépatique. Les métabolites hydrophiles ainsi formés ne sont pas toxiques et sont éliminés par voie rénale. La plus petite proportion (1-4%) est excrétée directement par voie rénale sans transformation. Une autre proportion (5-10%) subit un métabolisme par le système du cytochrome P450. Ce système enzymatique se concentre principalement dans la région centrolobulaire du foie de même que dans le rein. Cette réaction génère le métabolite N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui a un potentiel de toxicité, mais qui, dans des conditions normales, est rapidement conjugué et détoxifié par le glutathion endogène avec formation de cystéine et de dérivés de l'acide mercapturique. (11) (13)

Le métabolisme aboutit le plus souvent à des métabolites inactifs, c'est un processus de détoxification mais, dans de plus rares cas, la métabolisation est un processus d'activation, les métabolites ont alors une activité toxique. C'est le cas du NAPQI dans la métabolisation du paracétamol. (22)

Il existe de nombreuses sources de variabilités interindividuelles au niveau du métabolisme : les réactions, d'un patient à un autre, sont inégales face aux intoxications. (22)

Les CYPs permettent la réaction de phase I : c'est l'étape de formation du métabolite toxique, N-acétylparabenzoquinone-imine ou NAPQI (10%) (23). En fait, ce sont principalement les CYP2E1, et les 3A4, 1A2 et 2A6, mais à un degré moindre, qui convertissent une petite partie de la dose administrée en NAPQI. Secondairement, celui-ci est converti en acétylamino-2-hydroxyphényl-glutathion, métabolite inactif, par les enzymes de la GST. (14)

La réaction de phase II est caractérisée par la glucuronoconjugaison (conjugaison à l'acide glucuronique) à 60% et sulfoconjugaison (transfert d'un groupement sulfonate) à 30%. Plusieurs UDP-glucuronosyl-transférases (UGT) participent à la glucuronidation : particulièrement les enzymes UGT1A1, 1A6, 1A9 et 2B15. La sulfatation est réalisée par les enzymes sulfotransférases (SULT) : la plus importante est SULT1A1. (14) Ensuite, l'élimination sous forme d'acide mercapturique (non toxique) se fait par voie rénale. (11) La fonctionnalisation et la conjugaison sont donc les deux grandes étapes du métabolisme : la grosse majorité des métabolites sont inactifs par glucurono- et sulfoconjugaison.

L'état de santé général explique en partie les différences de pharmacocinétique du paracétamol. L'état physique de la personne âgée est fortement associé à la capacité du foie à détoxifier ; car la pharmacocinétique du paracétamol chez les personnes âgées en bonne santé était similaire à celle des jeunes adultes.

Le sexe peut également influencer sur la pharmacocinétique du paracétamol. Chez les hommes, une glucuronidation du paracétamol plus importante a été observée par rapport aux femmes. Par contre, aucune différence n'a été remarquée entre les sexes au niveau de la sulfatation du paracétamol. (24)

Une hypothèse énonce que le métabolisme des xénobiotiques pourrait être plus délétère que bénéfique. L'exemple du paracétamol peut alimenter cette hypothèse. Le métabolisme de celui-ci par les CYP1A2 et CYP2E1 conduit à la formation d'un dérivé métabolique extrêmement toxique, le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinoneimine). L'utilisation des modèles de souris « knock out » (KO) a permis de tester plus simplement cette hypothèse bien que métabolismes humains et murins soient aussi sensiblement différents. De nombreux modèles KO ont été produits pour chaque récepteur, enzyme ou transporteur du métabolisme des xénobiotiques. La plupart des modèles KO d'EMX ne présentent pas de phénotype apparent à la naissance, ce qui laisse sous-entendre l'importance modérée de ces protéines au cours du développement embryonnaire. Comme on peut s'y attendre pour certaines molécules comme le paracétamol, les modèles CYP1A2 ou CYP2E1 KO sont beaucoup moins sensibles en termes de toxicité (dose létale = 400 mg/kg pour la souris sauvage ; 1000 mg/kg pour la souris CYP2E1 KO). Toutefois, pour un grand nombre de xénobiotiques testés, la présence d'un métabolisme intégral est protectrice. Les souris KO apportent donc des résultats fondamentaux en termes de connaissance sur le métabolisme de xénobiotiques et soulignent le fait que les animaux peuvent être utilisés en pharmacologie et toxicologie. (20)

1.3.2.4. Elimination

Concernant l'élimination du paracétamol et de ses métabolites, elle se fait au niveau urinaire à 90% ; c'est-à-dire que 90% de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures. Moins de 5% est éliminée sous forme inchangée. (12)

La demi-vie d'élimination du paracétamol est de 2-3 heures environ. (11) Elle peut atteindre 4 à 9 heures lors d'intoxications avec élévation des transaminases. La demi-vie d'élimination du paracétamol est liée en partie au sexe. C'est un facteur important qui affecte la pharmacocinétique du paracétamol. (25)

La pharmacocinétique du paracétamol varie de la naissance à l'âge adulte, comme cela a été observé avec d'autres médicaments. Un modèle pharmacocinétique a été développé à partir de données après administration de paracétamol en intraveineux : l'étude est réalisée sur 75 sujets (3 nouveau-nés, 25 nourrissons, 25 enfants et 22 adolescents). La clairance du paracétamol, exprimée en L/h, augmente au fur et à mesure de l'avancée en âge : elle passe de 2,02 L/h à l'âge de 1 mois à 4,09 L / h à l'âge de 1 an à 14,27 L / h à 16 ans ; le volume de distribution restant constant (0,23 L/kg). Il existe donc une corrélation significative entre la clairance du paracétamol et l'âge. Aussi, les valeurs de l'ASC (aire sous la courbe) étaient 60 à 90% plus élevées chez les nouveau-nés et nourrissons que chez les enfants et adolescents. Du fait du petit nombre de nouveau-nés dans cette étude, on ne sait pas si les résultats sont statistiquement significatifs. Les résultats démontrent une potentielle variabilité importante dans l'élimination du paracétamol dans la population pédiatrique, plus particulièrement chez les nouveau-nés.

L'étude de 2014 montre que la fraction de sulfate-paracétamol excrétée est quasiment semblable entre les groupes d'âge, indiquant que la sulfatation ne varie probablement pas en fonction de l'âge. Par contre, la fraction de 3-cystéinyl-paracétamol récupérée est grandissante avec l'âge ; ce qui suggère que l'activité de la glutathion S-transférase (GST) pourrait être augmentée des populations néonatales à l'adolescence. Chez les enfants âgés, la glucuronidation du paracétamol augmente : l'élévation entre le nouveau-né et le nourrisson est supérieure de 20 fois. Statistiquement, la signification est incertaine au vu du petit nombre de nouveau-nés dans l'étude. Les résultats doivent être nuancés du fait que la récupération urinaire totale varie avec l'âge. (14)

Les rapports glucuronide/sulfate ont également été étudiés : ils étaient de 0,12 chez les nouveau-nés prématurés (< 32 semaines), 0,34 chez les nouveau-nés âgés de 2 jours au plus, 0,75 chez les enfants 3-9 ans et 1,8 chez les adultes. Ces données démontrent le rôle croissant de la glucuronidation dans le métabolisme du paracétamol avec l'avancée en âge. La fraction totale des métabolites du paracétamol récupérés dans l'urine augmente aussi avec l'âge : elle est passée de 48,7 pour les nouveau-nés à 71,1 pour les nourrissons et 92,6 pour les adolescents. (14)

La pharmacocinétique du paracétamol a été comparée chez plusieurs groupes de patients d'âges différents, suite à une injection par voie intraveineuse pendant 15 minutes. La clairance du paracétamol a montré une dépendance statistiquement significative du groupe d'âge, une fois de plus. Le volume de distribution au cours de la demi-vie d'élimination était associé au groupe d'âge. Les patients âgés avaient une exposition supérieure (1,3 à 1,5 fois) aux métabolites du paracétamol. L'âge est donc un facteur important qui affecte la pharmacocinétique du paracétamol. Plus l'âge du patient est élevé, plus l'exposition au paracétamol est élevée aussi. (25)

L'état de santé mais plus précisément l'impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du paracétamol a été étudié. Sur la base de la détermination de la créatinine sérique, le débit de filtration glomérulaire peut être estimé. Une corrélation linéaire a été trouvée entre valeurs de l'ASC du paracétamol, métabolites glucuronides et sulfates, et débit de filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques du paracétamol et de ses métabolites sont augmentées. (25)

1.4 Toxicité du paracétamol

1.4.1 Toxicité hépatique

De par son rôle central dans le métabolisme, le foie est exposé à de très nombreuses substances, d'origines médicamenteuses, environnementales ou professionnelles. Parmi ces substances, nombreuses sont celles décrites comme pouvant induire une toxicité hépatique.

Néanmoins, la survenue de ces effets est souvent difficile à prévoir car les mécanismes à l'origine de cette toxicité sont multiples, et de nombreux facteurs interviennent dans leur survenue : co-expositions, susceptibilité individuelle. Malgré les différents essais préalables à la mise sur le marché des médicaments, les atteintes hépatiques toxiques sont la première cause de leur retrait du marché. (20)

Les xénobiotiques peuvent être directement hépatotoxiques ou, plus fréquemment, les biotransformations peuvent aboutir à des métabolites intermédiaires toxiques : les cytochromes P450 jouent un rôle important dans la production de métabolites toxiques. (10)

Le foie est équipé de nombreux systèmes enzymatiques qui permettent la métabolisation de ces xénobiotiques. Les interférences des xénobiotiques avec ces voies de métabolisation sont nombreuses et les mécanismes à l'origine des atteintes toxiques sont complexes, parfois assez méconnus et intriqués.

Depuis la libération d'un composé toxique jusqu'au déclenchement de l'effet, on peut distinguer différentes phases. S'il s'agit d'intoxications par des xénobiotiques, dans la plupart des cas la source du toxique se trouve en dehors de l'organisme, de telle sorte que des facteurs environnementaux jouent un rôle lors de l'exposition. La biotransformation est une composante essentielle de la désintoxication, mais peut aussi parfois contribuer à l'empoisonnement. (15) L'intoxication par le paracétamol est une intoxication fréquente au regard de la banalisation du médicament comme antalgique/antipyrétique de première intention (en automédication notamment).

A doses thérapeutiques, le paracétamol est métabolisé dans les hépatocytes, principalement par sulfoconjugaison (voie majeure chez l'enfant) et glucuroconjugaison (voie majeure chez l'adulte). Les métabolites sont donc des glucurono- et des sulfoconjugués non toxiques. Cependant, une faible fraction de paracétamol (< 10%) est transformée en un métabolite électrophile fortement réactif (NAPQI) par les CYPs. Le NAPQI est détoxiqué par le glutathion réduit. (22,26)

Le mécanisme de l'intoxication aiguë repose sur la formation de différents métabolites réactifs du paracétamol par le système cytochrome P450 du foie. A doses toxiques, le système protecteur du glutathion est dépassé pour une dose de paracétamol supérieure à 8 grammes. La réserve de glutathion est épuisée en 12 heures, d'où un arrêt de la détoxification du NAPQI. (10) Le métabolite électrophile qu'est le NAPQI est alors produit en quantité importante, s'accumule et est responsable des lésions hépatocytaires. (23,26)

Pour définir précisément quels CYPs sont impliqués dans le métabolisme du paracétamol, une étude a été réalisée sur trois types de souris : des souris CYP2E1-null, des souris de type sauvage et des souris humanisées avec CYP2E1. En ce qui concerne des souris ayant reçu 400 mg/kg de paracétamol, les souris CYP2E1-null n'ont pas développé de toxicité hépatique, alors que les souris de type sauvage ont développé une hépatotoxicité modérée, et les souris humanisées avec le CYP2E1 une hépatotoxicité sévère. Dans une autre étude, les souris avec

le CYP1A2 ont présenté une hépatotoxicité pour des doses supérieures à 600 mg/kg de paracétamol. Il a donc été conclu, d'après ces deux études, que le CYP2E1 et le CYP1A2 étaient responsables de la conversion du paracétamol en NAPQI. Dans une autre étude, il a été prouvé que l'inhibition du CYP2A6 et du CYP2E1 diminuait la formation de NAPQI. En conclusion, les CYP 1A2, 2A6, 2E1, 3A4 sont impliqués dans la formation de NAPQI donc dans l'hépatotoxicité due au paracétamol. (14)

Plusieurs mécanismes, habituellement associés, expliquent la toxicité hépatique des métabolites réactifs du paracétamol :

- La fixation covalente des métabolites réactifs aux protéines hépatiques qu'ils dénaturent : adduits des protéines.
- La dégradation des lipides membranaires entraînant des altérations de la membrane des hépatocytes.
- La perturbation de l'homéostasie calcique responsable d'activations d'enzymes cytolitiques.

En l'absence de remaniements graves du parenchyme hépatique, ces atteintes peuvent être réversibles à l'arrêt de l'exposition. (20) Dans le cas contraire, l'ensemble de ces altérations aboutit à la cytolyse donc nécrose hépatique centrolobulaire (où sont exprimés les CYPs). (18) La toxicité du paracétamol est de type lésionnel : elle est liée à son métabolite responsable de lésions cellulaires et de cytolyse. D'où la gravité extrême de cette intoxication, en relation avec cette cytolyse hépatique qui est irréversible. (23)

Autrement dit, par épuisement des réserves de glutathion, l'action toxique de ces métabolites ne peut plus être évitée, et, par l'intermédiaire de liaisons covalentes qui s'établissent avec des protéines du tissu hépatique, cela conduit à des lésions, et, *in fine*, à des nécroses hépatiques. Des recherches *in vivo* réalisées sur des hamsters ont confirmé que la fixation irréversible des métabolites sur les macromolécules allait de pair avec l'étendue des nécroses du foie. Il y avait accroissement de formation d'une liaison avec des protéines dès que le taux de glutathion était de 30% inférieur à la valeur normale. (15)

De récentes études ont émis que le stress oxydatif était impliqué dans le mécanisme de l'intoxication au paracétamol. Dans ce sens, la paraoxonase-1 (PON1), en tant que molécule endogène de piégeage des radicaux libres, joue un rôle important. Le but était d'évaluer l'influence de l'activité de PON1 sérique et du stress oxydatif chez les patients présentant une intoxication au paracétamol. Les résultats évoquent une possible association entre diminution de l'activité de PON1 et augmentation du stress oxydatif chez ces patients. Donc, la mesure de l'activité de PON1 sérique semble être nécessaire pour évaluer l'évolution du risque de toxicité lié au paracétamol. Il semblerait alors propice de recommander des vitamines (telles que vitamine C et E) qui ont des propriétés anti-oxydatives. (1)

Le mécanisme de la mort cellulaire est initié par la formation d'un métabolite réactif, qui se lie aux protéines mitochondriales favorisant leur dysfonctionnement et l'apparition de stress oxydant. La superoxyde dismutase de manganèse (SOD2) est une enzyme de défense essentielle située dans la matrice mitochondriale. L'objectif d'une étude était d'évaluer les conséquences fonctionnelles d'un déficit partiel en SOD2 sur les mécanismes de signalisation intracellulaire et de mort cellulaire nécrotique après un surdosage en paracétamol. Le traitement des animaux sauvages avec une dose de paracétamol de 200 mg/kg a entraîné une lésion du foie, argumentée par une concentration élevée d'ALAT et une nécrose centrolobulaire. La défense altérée contre la formation de superoxyde mitochondrial chez les souris SOD2⁺ après un surdosage en paracétamol augmente davantage le stress oxydant mitochondrial, ce qui entraîne un dysfonctionnement mitochondrial exagéré et une plus grande nécrose. Donc, après un surdosage en paracétamol, les souris SOD2⁺ ont présenté une amélioration de tous les paramètres du stress oxydant mitochondrial. (1)

Les principales formes d'atteinte hépatique, occasionnées par ces différents mécanismes toxiques sont l'hépatite cytolitique, la cholestase et la stéatose. Nous ne détaillerons ici que la cytolise hépatique car le paracétamol n'est concerné que par ce type d'atteinte hépatique.

La cytolise hépatique équivaut à une nécrose hépatique, au cours de laquelle on relève une augmentation d'ASAT et ALAT. Les effets cytotoxiques touchent les hépatocytes et peuvent s'exprimer par une mort cellulaire par nécrose ou apoptose, ou bien prendre la forme d'autres lésions dégénératives. Les lésions de nécrose peuvent être focales, leur localisation diffère alors selon le toxique et le mécanisme impliqué : elles peuvent être centrolobulaires, intermédiaires ou périportales. Cette localisation spécifique est notamment liée à la répartition des différents systèmes enzymatiques à l'origine de la conversion des substances en agents hépatotoxiques : la présence des cytochromes P450s dans la zone centrolobulaire explique les lésions nécrotiques induites par le paracétamol qui est métabolisé dans cette zone. Au contraire, les lésions peuvent également être diffuses au sein des lobules, avec des plages de nécrose multiples. C'est le cas de très nombreuses atteintes hépatotoxiques médicamenteuses, fréquemment en lien avec un mécanisme toxique idiosyncrasique. (20)

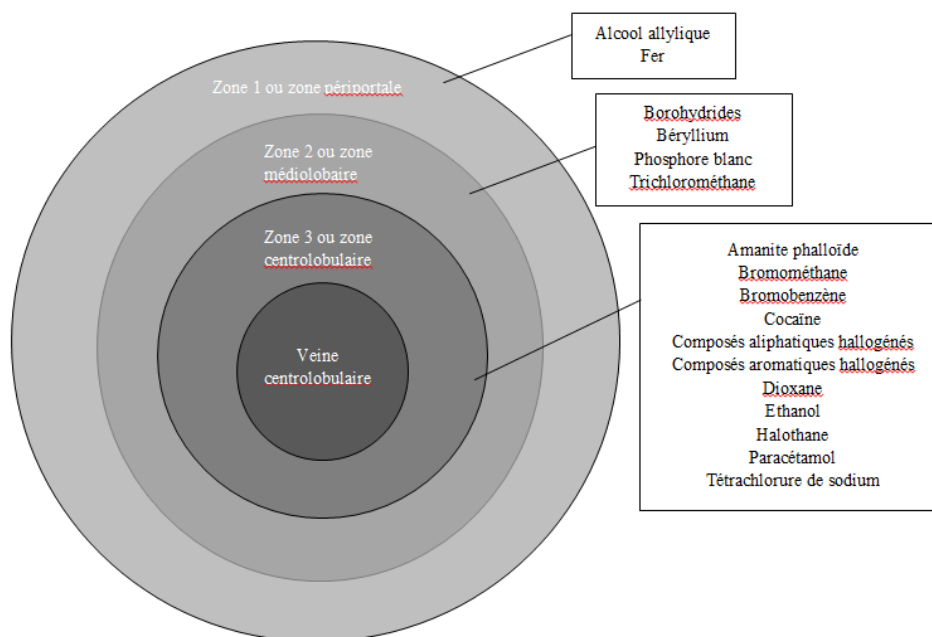


Figure 5 : Localisation histologique préférentielle de certaines atteintes hépatiques toxiques au sein du lobule hépatique, d'après Coumoul (20)

Les cytochromes P450s présents dans la zone 3 ou zone centrolobulaire métabolisent le paracétamol qui induit des lésions nécrotiques.

Au cours de ces dernières décennies, la compréhension des lésions hépatiques consécutives à une intoxication au paracétamol a énormément progressé grâce à des études sur des rongeurs. Pourtant, il existe des différences dans l'évolution dans le temps des lésions entre humains et rongeurs. Un système *in vitro* pertinent pour l'Homme a permis d'étudier le mécanisme d'hépatotoxicité lié au paracétamol : la lignée cellulaire HepaRG. L'exposition de différentes concentrations de paracétamol à plusieurs cellules HepaRG a permis de mettre en avant une déplétion du glutathion, la présence d'adduits protéiques et de stress oxydant mitochondrial, un dysfonctionnement mitochondrial et une libération de lactate déshydrogénase (LDH). L'évolution dans le temps de la libération de LDH s'apparentait à l'augmentation de l'activité plasmatique de l'aminotransférase observée chez l'homme à la suite d'un surdosage en paracétamol. Sur la base de l'absorption d'iodure de propidium et de la morphologie cellulaire, la majorité des lésions sont survenues au sein d'agrégats de cellules ressemblant à des hépatocytes. La progression de la blessure dans ces cellules impliquait de l'oxygène réactif mitochondrial et une formation d'azote réactif. Le paracétamol n'a pas augmenté l'activité de la caspase par rapport aux valeurs témoins non traitées et un inhibiteur pan caspase n'a pas protégé contre les lésions cellulaires induites par celui-ci. Ces données suggèrent que les caractéristiques de la mort cellulaire induite par le paracétamol sont les mêmes dans les cellules HepaRG humaines et les modèles *in vivo* de rongeurs. Par conséquent, les cellules HepaRG constituent un modèle utile pour étudier les mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol chez l'Homme. (1)

Aux doses thérapeutiques recommandées sur une courte durée, l'hépatotoxicité due au paracétamol est rare mais non nulle. A fortes doses, le paracétamol est hépatotoxique. Cependant, un nombre croissant de publications attire l'attention sur une hépatotoxicité à des doses proches des doses thérapeutiques les plus élevées, ce qui amène à s'interroger sur la posologie maximale quotidienne recommandée qui doit en fait être modulée à la lumière de facteurs de vulnérabilité. En revanche, à fortes doses, le paracétamol provoque fréquemment une hépatite cytolytique potentiellement grave. (18) Sa toxicité est majorée en cas d'hépatopathie préexistante et en cas de traitement chronique par le paracétamol. (10)

L'apport d'une dose unique supérieure à 150 mg/kg soit 12 grammes environ, est considérée comme étant toxique pour les adultes, et on doit s'attendre, comme conséquence, à une lésion hépatique. Pour un adulte sain, des concentrations dans le sang supérieures à 200 mg/mL sont considérées comme toxiques. En ce qui concerne les enfants, on considère que la dose létale est, en fonction de l'âge, de 2 à 8 grammes (400 mg/kg de poids corporel), et de 0.5 grammes pour les nourrissons. (17)

Il n'existe pas de corrélation fiable entre la quantité totale de paracétamol ingérée et la gravité des manifestations hépatiques ; cependant, l'hépatotoxicité s'observe habituellement pour des doses d'au moins 150 mg/kg de paracétamol chez l'adulte. La dose hépatotoxique chez l'adolescent est estimée à 150 mg/kg également, et chez l'enfant et le nourrisson elle a été remontée à 200 mg/kg. L'enfant apparaît plus résistant que l'adulte (pour des raisons qui ont été citées précédemment). (18)

Une étude a montré que les enfants âgés et les adultes développaient une toxicité hépatique supérieure aux patients plus jeunes (âge médian : 3,5 ans), lorsqu'ils étaient exposés aux mêmes concentrations de paracétamol au cours d'un traitement aigu. Par contre, chez ces patients plus jeunes, la toxicité hépatique due à une exposition chronique au paracétamol est supérieure à celle observée chez des adolescents (âge médian : 15,2 ans), plus susceptibles de présenter une toxicité hépatique à partir d'une seule dose toxique. La raison de cette différence de toxicité due à l'âge n'est pas complètement élucidée. Chez les enfants plus jeunes chez qui la sensibilité à l'hépatotoxicité induite par le paracétamol est moindre, des différences de métabolisme résultant de la variabilité génétique ou encore l'augmentation des réserves en glutathion peuvent expliquer ces différences. Le déficit en glutathion synthétase engendre une augmentation du NAPQI donc une toxicité hépatique supérieure. (14)

1.4.2 Toxicité rénale

L'insuffisance rénale chronique est marquée par une dégradation progressive de la fonction rénale, une atteinte interstitielle est possible en cas de consommation forte et chronique de paracétamol. Des troubles biologiques peuvent apparaître tels qu'une augmentation de la créatininémie et des désordres hydro-électrolytiques engendrés par cet analgésique. (10)

A fortes doses, le paracétamol peut provoquer une insuffisance rénale organique, mais ceci est rare. Effectivement, l'atteinte rénale peut être asymptomatique, diagnostiquée sur la

créatininémie ; elle peut être évoquée devant une oligo-anurie ou des lombalgies bilatérales. Cette atteinte rénale présente un tableau de néphropathie tubulaire aiguë ; l'absence d'anomalie de la créatininémie trois jours après l'intoxication rend peu probable cette tubulopathie. Elle doit être distinguée des perturbations rénales communément observées lors des insuffisances hépatocellulaires graves. (18)

La toxicité rénale parfois observée (à l'occasion en l'absence d'hépatotoxicité) est généralement secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, vraisemblablement secondaire à la production locale de NAPQI par le CYP2E1. D'autres mécanismes seraient aussi impliqués. La cyclo-oxygénase 2 est une enzyme qui se concentre surtout dans la médulla. Cette enzyme active le paracétamol en métabolites toxiques, notamment le NAPQI. Une autre enzyme, la N-décacétylase, pourrait aussi être impliquée dans la néphrotoxicité secondaire au paracétamol mais les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris.

De plus, il y a génération de radicaux libres par la PGH2 synthétase, ce qui entraîne une toxicité rénale. (11)

Expérimentalement, chez le rat, le métabolisme rénal du paracétamol aboutit à la formation des mêmes radicaux réactifs permettant d'expliquer sa néphrotoxicité. Cependant, l'atteinte rénale peut être d'origine fonctionnelle (hypovolémie), iatrogène (administration de médicaments néphrotoxiques) ou rentrer dans le cadre d'un syndrome hépatorénal (hépatite fulminante). (18)

Malgré tout, dans la majorité des cas, l'atteinte rénale corrèle à la sévérité de l'atteinte hépatique et, dans ces circonstances, le déficit volémique et le développement d'un syndrome hépatorénal sont des facteurs contributifs majeurs. (13)

1.5 Intoxications au paracétamol

1.5.1 Etiologies

Les surdosages en paracétamol pouvant engendrer une intoxication ont pour étiologies un accident de surdosage ou une tentative de suicide. (10)

1.5.2 Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risque de l'intoxication au paracétamol sont décrits tels que l'éthylisme chronique aggravant (car il y a induction du CYP2E1 et consommation du glutathion), l'hypoglycémie, la dénutrition, la présence d'inducteur(s) enzymatique(s). (11)

1.5.3 Critères de gravité

Des critères de gravité à l'intoxication au paracétamol sont cités tels que l'insuffisance hépatique aigüe, le pH inférieur à 7,3 (acidose lactique), les lactates supérieurs à 3,5 mmol/L, la présence simultanée d'encéphalopathie stade III, un INR supérieur à 6,5, une créatininémie supérieure à 300 µmol/L. (11)(10)

1.5.4 Diagnostic clinico-biologique

Le dosage par immunoanalyse est une méthode permettant l'identification du paracétamol. Les taux de prothrombine, ASAT et ALAT sont les marqueurs biologiques utiles. Le prélèvement de sang est analysé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel. Le délai nécessaire à cette technique est inférieur à une heure. Pour que l'analyse soit pertinente pour la prise en charge du patient, le dosage doit se faire 4 heures minimum après l'ingestion. Le suivi toxicocinétique est alors inutile s'il s'agit d'une intoxication *per os* (PO) aigüe. (18)

Peu de concentrations sanguines de toxiques sont de véritables marqueurs de la gravité d'une intoxication. Néanmoins, on peut citer le paracétamol. Parmi les principaux examens de biologie standards nécessaires lors d'une intoxication aigüe au paracétamol, on retient le bilan hépatique complet en urgence : les taux d'ASAT, d'ALAT, les PAL, la GGT, la bilirubine totale et conjuguée, un hémogramme et bilan d'hémostase : le TP, le facteur V, et l'INR (le facteur V reste le plus pertinent). Le bilan biologique peut également contenir un ionogramme plasmatique, une glycémie veineuse ainsi qu'un bilan rénal. (23) Une augmentation du taux d'ASAT et d'ALAT, une diminution du TP, une augmentation de l'INR dans une moindre mesure, témoignent de cette intoxication. (18)

L'intoxication au paracétamol est qualifiée d'intoxication aigüe. Celle-ci présente un intervalle libre de plusieurs heures entre l'ingestion du toxique et l'apparition des premiers symptômes. On peut diviser la progression des manifestations cliniques de cette intoxication en quatre phases.

La phase I, dite de latence, peut se révéler asymptomatique, mais elle est fréquemment caractérisée par des symptômes mineurs et non spécifiques dans les premières heures. Les symptômes sont représentés principalement par des troubles digestifs tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie. Il est possible également de retrouver dans cette phase des malaises ou une diaphorèse. Dans de rares cas et en situation d'ingestion de doses massives, une altération de l'état de conscience (pouvant aller jusqu'au coma) avec acidose métabolique peut se manifester précocement. (13) A ce stade, seuls les tests hépatiques traduiront la cytolyse. L'activité des ALAT et des ASAT s'élève 12 à 24 heures après l'ingestion de doses toxiques. (18)

La phase II constitue la phase d'installation de l'hépatotoxicité. Dans les cas sévères, celle-ci peut apparaître dès la 12^{ème} heure après l'ingestion, mais en moyenne elle se manifeste à 24

heures. Elle est presque universelle 36 heures post-ingestion. (13) Les signes digestifs s'accroissent, des signes de cytolysse hépatique apparaissent. C'est une période intermédiaire au cours de laquelle sont mis en avant des indices d'une lésion hépatique grâce à un bilan enzymatique. Celui-ci témoigne d'une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) : cela implique une nécrose des cellules hépatiques, une diminution des facteurs de coagulation ce qui augmente le taux de prothrombine, une augmentation de bilirubinémie et enfin une diminution du débit urinaire témoignant d'une atteinte tubulaire rénale. Les ALAT et les ASAT sont à leur maximum au troisième jour ; l'activité des ASAT est souvent plus importante que celle des ALAT. La présentation clinique en phase II dépend directement du degré d'hépatotoxicité. On parle d'hépatotoxicité pour des ASAT supérieurs à 1000 UI/L. (18)

La phase III survient généralement 72 à 96 heures post-ingestion ; elle témoigne d'une défaillance hépatique. Toute la gravité de l'intoxication résulte de l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire grave. A ce stade, l'hépatotoxicité est à son maximum. Les signes de cytolysse hépatique s'accroissent : il y a une élévation d'enzymes hépatiques (dont le niveau peut dépasser les 10 000 UI/L). L'hépatite cytolytique est qualifiée de centro-lobulaire. Les douleurs abdominales sont diffuses ou plus localisées dans l'aire hépatique. L'évolution de l'insuffisance hépatocellulaire est le plus souvent favorable mais elle peut se compliquer et aboutir à l'hépatite fulminante marquée par les troubles de la conscience allant de la somnolence jusqu'au coma profond. C'est une conséquence gravissime qui peut se présenter et c'est également la complication redoutée de l'intoxication au paracétamol. L'évolution des hépatites fulminantes au paracétamol peut être spontanément favorable mais, dans certains cas, l'évolution est rapidement mortelle. L'insuffisance hépatique fulminante engendre des conséquences cliniques caractéristiques : la manifestation classique est l'encéphalopathie hépatique. La physiopathologie de l'encéphalopathie dans la défaillance hépatique aiguë n'est pas encore bien élucidée. Au cours de celle-ci, on remarque une augmentation de substances neurotoxiques circulantes (l'ammoniac en fait partie). La défaillance hépatique s'accompagne également de plusieurs perturbations métaboliques dont une hypoglycémie, une hyperammonémie, une acidose métabolique, une coagulopathie (hypocoagulation due à la chute du TP et du facteur V d'où un risque hémorragique). Cette coagulopathie est marquée par une baisse des facteurs de la coagulation au-dessous de 50% de la normale. Un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est généralement présent. Des signes de cholestase apparaissent : l'ictère peut être modéré mais est habituellement absent. A ce stade se manifeste également la néphrotoxicité parfois observée. Elle s'installe en 2 à 5 jours post-ingestion dans la majorité des cas et atteint son maximum 7 jours post-ingestion. La néphrotoxicité est marquée par une insuffisance rénale par néphropathie tubulaire aiguë. En moins d'un mois, la fonction rénale retourne à son niveau de base. Cette atteinte rénale justifie le recours à la dialyse comme mesure temporaire dans 1% des cas mais ceci est plus nécessaire chez les patients en dysfonction multi-systémique et/ou avec d'autres comorbidités. Cette phase peut conduire jusqu'à une myocardopathie, un coma, voire un décès, qui survient généralement dans les 2 à 5 jours post-ingestion mais la zone à risque s'étend jusqu'à 10 à 14 jours selon les circonstances. Le décès est en général secondaire à des complications de la

dysfonction multi-systémique (hémorragie, sepsis, syndrome de détresse respiratoire aigu, etc) ou à un œdème cérébral. (13) (18)

La phase IV, encore nommée phase de récupération, peut se révéler jusqu'au 14^{ème} jour. Elle s'observe chez les patients qui survivent à la phase III. Le temps de récupération varie d'un individu à l'autre en fonction du degré de gravité atteint au stade III. Chez les patients survivants, il est possible qu'une régénération des tissus hépatiques se fasse, elle sera complète. A ce jour, aucun cas de dysfonction hépatique chronique secondaire à une intoxication au paracétamol n'a été décrit. (13) (11) Dans d'autres cas plus graves, des nécroses hépatiques foudroyantes peuvent survenir ainsi que des convulsions, une défaillance cardiovasculaire, une dépression respiratoire puis la mort dans un tableau de coma hépatique. (15)

Dans quelques cas d'intoxications aiguës par le paracétamol, une pancréatite, une myocardite ou une acidose lactique de mécanismes encore mal élucidés ont été observées. (18)

Suite à cette énumération de symptômes clinico-biologiques, il est important de souligner que le retard de diagnostic est fréquent et grave. En 2006, les centres antipoison et de toxicovigilance ont recensé en France 197 042 cas d'exposition humaine à un toxique. 130 463 cas ont été analysés, la plupart des intoxications étant accidentelle (82,5%). Les intoxications volontaires (14,1%) impliquent une majorité d'adolescents et d'adultes (entre 10 et 49 ans) de sexe féminin. Il s'agit généralement de tentatives de suicide (92,6%), le plus souvent à l'aide de médicaments (65,8%), dont particulièrement le paracétamol (9,8%). C'est le médicament le plus fréquemment impliqué dans les intoxications volontaires, car il est présent dans presque tous les foyers. (27)

1.5.5 Pronostic

Le pronostic peut être apprécié en urgence par la mesure de la concentration plasmatique de paracétamol qui est interprétée en fonction du délai qui sépare l'intoxication de l'heure du prélèvement sanguin. Ainsi, 90% des patients présenteront une hépatite grave lorsque la paracétamolémie est au-dessus de 300 mg/L (1984 µmol/L) à la 4^{ème} heure et de 75 mg/L (496 µmol/L) à la 12^{ème} heure. 60% des patients présenteront une hépatite grave lorsque la paracétamolémie est supérieure ou égale à 200 mg/L (1323 µmol/L) à la 4^{ème} heure et à 30 mg/L (198 µmol/L) à la 15^{ème} heure. Ce risque est presque nul si la paracétamolémie est inférieure à 150 mg/L (992 µmol/L) à la 4^{ème} heure et à 25 mg/L (165 µmol/L) à la 15^{ème} heure.

Des abaques réalisés par L.F. Prescott permettent de déterminer la gravité pour des concentrations et des heures de prélèvements différents. Mais une concentration de paracétamol n'a de valeur pronostique que lorsque le délai compris entre le prélèvement et l'intoxication est au minimum de 4 heures ; avant, il n'est pas interprétable. De plus, l'interprétation n'est possible que si la méthode de dosage est spécifique du paracétamol lui-

même et ne dose pas en même temps ses métabolites. Ces abaques ne sont valables qu'en cas d'intoxication aiguë par prise unique de paracétamol. Lorsque l'intoxication résulte de l'ingestion d'une forme retard de paracétamol, d'ingestions aiguës multiples ou chez des sujets particulièrement susceptibles, il est pris en défaut, et il est alors nécessaire de faire deux prises de sang - distantes d'au moins deux heures, pour calculer la demi-vie du paracétamol. La paracétamolémie est mesurée à partir de la 4^{ème} heure post-ingestion. (18)

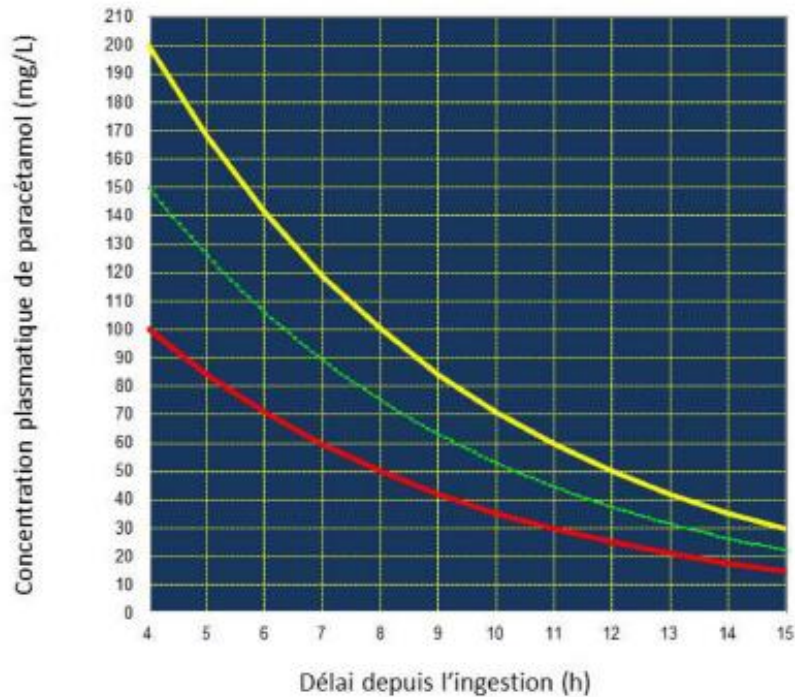


Figure 6 : Estimation du risque toxique par la paracétamolémie en fonction du délai après ingestion. Ligne rouge (100 mg/L à h4) : ligne au-dessus de laquelle est définie une zone d'hépatotoxicité pour les sujets à risque, ligne verte (150 mg/L à h4) : limite définissant la nécessité de traitement, ligne jaune (200 mg/L à h4) : limite inférieure du groupe à haut risque probable, d'après Mégarbane (21)

Un autre élément pronostic péjoratif est l'accroissement de la demi-vie plasmatique du paracétamol au-delà de 4 heures, traduisant l'atteinte hépatique infra-clinique. Les malades ayant une insuffisance hépatique, une encéphalopathie, une insuffisance rénale et une acidose métabolique sont des facteurs de mauvais pronostic. Ils servent de critères d'indication de transplantation hépatique en urgence. (18)

Le risque d'hépatite grave est accru en cas de maladie du foie préexistante, chez la femme enceinte, l'alcoolique chronique, les sujets dénutris, anorexiques ou au cours du jeûne, ou également chez les patients ayant des traitements inducteurs (par exemples phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, traitements antirétroviraux). En cas de survenue d'une insuffisance hépatocellulaire, la mortalité est de 60% sans traitement inducteur, elle passe à 98% en cas de traitement inducteur préexistant en l'absence de traitement spécifique. (18)

Le pronostic suite à une intoxication au paracétamol est analysé suivant différents facteurs tels que :

- Le patient : son âge et ses comorbidités. L'existence d'une atteinte organique rénale et la sévérité des troubles précoces de la coagulation sont péjoratifs pour lui.
- Les caractéristiques du toxique.
- La dose supposée ingérée.
 - o Hépatotoxicité > 150 mg/kg
 - o Risque léthal > 10 g (dose variable suivant plusieurs facteurs)
 Plus basse si induction enzymatique (antiépileptiques...) ou déplétion en glutathion (anorexie, dénutrition, antirétroviraux, alcoolisme chronique).
- Le délai entre ingestion et prise en charge.
- La paracétamolémie (si heure d'ingestion connue) car incidence sur la prise en charge.
- L'évaluation de la demi-vie plasmatique (si heure d'ingestion inconnue) :
 - o > 4 heures : hépatite cytolytique
 - o > 12 heures : insuffisance hépatocellulaire
 - o > 24 heures : insuffisance hépatocellulaire grave.

Lors d'intoxication au paracétamol, la lactatémie est considérée comme critère de sévérité ou de pronostic. A l'admission aux urgences d'un patient intoxiqué, la lactatémie ne fait pas partie du bilan de routine. « Une étude rétrospective récente portant sur 50 décès toxiques, comparés à 100 patients survivants, retrouvait une valeur prédictive de mortalité de la lactatémie à l'admission. La valeur critique optimale était de 3,0 mol/L. » Les toxiques incriminés dans cette étude étaient les psychotropes, le paracétamol et l'alcool en co-ingestion. (13)

Dans le cas d'intoxication au paracétamol, l'élévation de la lactatémie peut avoir plusieurs étiologies, deux principalement. La première énonce une situation d'admission précoce (dans les 8 heures) où il est question d'ingestion d'une dose massive de paracétamol (une dizaine de grammes ou plus). Les patients présentent alors des concentrations plasmatiques très élevées de paracétamol (pouvant dépasser les 1 000 µg/mL), un état de conscience altéré, une acidose métabolique avec accumulation de lactates. Rappelons qu'à ce stade, aucune dysfonction hépatique n'est détectable. D'après des données expérimentales, le NAPQI inhiberait le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale, donc inhiberait la respiration aérobie.

La deuxième situation présente l'apparition tardive d'une acidose lactique (plus fréquemment chez des patients vus et traités tardivement), au moment où une insuffisance hépatique aigüe se déclare. Dans cette situation plus classique, l'élévation de la lactatémie est due notamment à une réduction de la clairance hépatique du lactate. Or, quand la situation se complique d'un choc, la lactatémie peut refléter une respiration périphérique anaérobie due à une hypoperfusion tissulaire. Chez ces patients admis en réanimation, la concentration artérielle de lactate est un facteur de mortalité ; celle-ci étant obtenue après avoir stabilisé le patient (remplissage vasculaire). La concentration en lactates est un marqueur inclus dans les critères modifiés du *King's College*, indiquant ou non la nécessité d'une greffe hépatique. (13)

Dans les insuffisances hépatiques aiguës d'origine toxique, il est indispensable d'analyser les facteurs de coagulation pour estimer la gravité de l'intoxication afin d'apprécier la nécessité de traitements lourds tels que la greffe hépatique. Le paracétamol est un des deux toxiques majoritairement représentés (devant l'amanite phalloïde). Pour caractériser les formes sévères de dysfonction hépatique, on retient comme marqueur fiable le taux de prothrombine. Celui-ci est en baisse, estimé par l'élévation de l'INR supérieur à 7. Aussi, le dosage du facteur V permet de refléter la fonction de synthèse. La baisse du facteur V à des valeurs de 20-30% ainsi que des signes d'encéphalopathie sévère doivent guider le choix vers une greffe hépatique. Ces anomalies de coagulation permettent de surveiller étroitement la régression ou la progression de l'intoxication. C'est pourquoi, on ne doit pas les corriger si la clinique n'est pas inquiétante ou s'il n'y a pas nécessité d'un geste technique invasif. On autorise l'administration de plasma dès lors que la décision de greffe hépatique est prise, dans le but d'amener le patient à l'intervention dans les meilleures conditions. (13)

1.6 Evaluation du risque de toxicité en fonction du mode d'intoxication

Il existe différents modes pour lesquels une intoxication au paracétamol peut survenir. Le clinicien se doit de bien déterminer dès le départ à quel mode il est confronté chez un patient donné car les outils de prédiction du risque d'hépatotoxicité et les critères pour amorcer un traitement seront directement influencés. (13)

1.6.1 Ingestion unique

On parle de toxicité aiguë dans le cas d'ingestion unique de paracétamol : une seule dose, durée de 24 heures à 14 jours. (15)

L'ingestion unique se définit comme la prise en une ou plusieurs ingestions d'une dose totale supérieure à 150 mg/kg ou 7,5 g survenant dans un intervalle de 8 heures ou moins. On utilisera l'heure de la première ingestion, si plusieurs ingestions ont eu lieu dans l'intervalle, pour prédire le risque de toxicité. Le nomogramme de Rumack-Prescott a été développé pour cette situation classique. Ce nomogramme dichotomise les patients à risque ou non d'hépatotoxicité en fonction du dosage et du temps post-ingestion. La ligne inférieure, encore appelée ligne de traitement, se situe à 25% sous la ligne du nomogramme original publié en 1975. Afin de se donner une marge de sécurité, une modification a été faite à la demande de la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis. La ligne inférieure est utilisée pour déterminer les patients nécessitant un traitement, à quelques exceptions près (le Royaume-Uni notamment). Il est primordial d'intégrer que ce nomogramme ne peut être utilisé que si l'intoxication répond au critère d'ingestion unique et que le temps d'ingestion est connu. Tout dosage nécessitant un traitement par antidote se situe au-dessus de la ligne de traitement. (13)

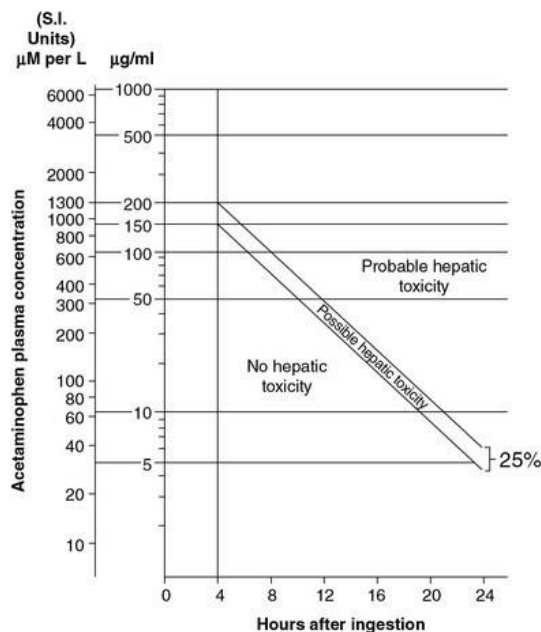


Figure 7 : Nomogramme de Rumack-Prescott, d'après Megarbane, Fortin et Hachelaf (22)

A la 4^{ème} heure post-ingestion, en dessous de 150 µM/L, le risque d'hépatotoxicité est nul. Entre 150 et 200 µM/L, l'hépatotoxicité est incertaine. Au-dessus de 200 µM/L, il y a un risque d'hépatotoxicité. (22)

L'efficacité de ce nomogramme a été démontrée au fil du temps afin d'identifier les patients à risque d'hépatotoxicité. Néanmoins, sa validité n'a jamais été étudiée de façon formelle. La performance à identifier les patients à risque d'hépatotoxicité dépend de la qualité de l'anamnèse ; ce nomogramme n'étant utilisable qu'en cas d'ingestion unique avec temps d'ingestion connu. La majorité des cas rapportés ayant développé une hépatotoxicité malgré un dosage situé sous la ligne de traitement est expliqué notamment par cette variable. Ce nomogramme ne fournit en réalité qu'une évaluation très grossière, dichotomique, du risque d'hépatotoxicité même s'il est très utile pour déterminer la nécessité de traiter. Il ne permet pas de distinguer les patients qui évolueront favorablement de ceux qui développeront une insuffisance hépatique pouvant s'avérer fatale. (13)

A noter qu'il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le niveau optimal qui devrait constituer la ligne de traitement pour les individus jugés à risque particulier d'hépatotoxicité. Dans certains pays, une troisième ligne est utilisée : elle est parallèle mais inférieure à la ligne de traitement, et passe par 100 µg/L (660 µmol/L) à quatre heures. Effectivement, il semble possible que certains individus soient plus à risque de développer une hépatotoxicité suite à l'intoxication au paracétamol. Ceci peut s'expliquer soit par une déplétion des réserves endogènes en glutathion qui permet la détoxification du NAPQI, soit par une induction du CYP2E1 majoritairement responsable de la production de ce métabolite toxique. (13)

La consommation chronique d'éthanol constituerait en ce sens un facteur de risque accru. L'éthanol est à la fois un substrat du CYP2E1 et un inducteur. La consommation chronique de celui-ci peut aussi contribuer à un état de dénutrition ; ce qui entraînerait une réduction des

réserves en glutathion. Après ces considérations, un débat dans la littérature stipule qu'il est nécessaire d'utiliser un seuil de traitement différent. Depuis plusieurs années, des preuves indiquent que la consommation chronique d'éthanol constitue un facteur de risque accru. L'effet protecteur de l'éthanol reste débattu : en effet lors d'une intoxication aigüe, il agit comme substrat du CYP2E1, ce qui réduit le métabolisme du paracétamol par cette voie et la production de NAPQI. C'est pourquoi l'impact d'un tel effet sur la prise en charge des patients intoxiqués à la fois au paracétamol et à l'éthanol reste à définir.

Le rôle des autres molécules inductrices du CYP2E1 dans la potentialisation du risque d'hépatotoxicité reste controversé. Plusieurs molécules sont suspectées telles que l'isoniazide, la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne ; mais il n'y a pas, à ce jour, de preuves solides chez l'homme à propos de ces molécules. Les inquiétudes ont été soulevées suite à des résultats obtenus chez l'animal. Le débat touche aussi les situations où les réserves en glutathion endogène pourraient être diminuées : la malnutrition, l'infection au VIH, la mucoviscidose, les troubles alimentaires. Il est important de noter que l'état nutritionnel impacte les réserves de glutathion. En effet, il s'agit d'un processus complexe et certains croient que les carences alimentaires pourraient entraîner à la fois une diminution du CYP2E1 et des réserves en glutathion. Les connaissances actuelles sont insuffisantes pour conclure, tout comme pour les inducteurs du CYP2E1. D'autres études seront nécessaires pour cibler spécifiquement ces problématiques. (13)

Une dernière situation mérite mention. Dans la littérature, on peut trouver des descriptions de cas où le paracétamol a été ingéré simultanément à des agents qui peuvent ralentir le transit gastro-intestinal (notamment des opioïdes et des anticholinergiques). Dans ces circonstances, des cas d'hépatotoxicité sévères ont été décrits alors que le risque de toxicité ne semblait pas prédit compte tenu des dosages obtenus et analysés d'après le nomogramme. Divers phénomènes ont été exposés : pic retardé, phénomène de double pic de concentration, niveaux non toxiques en fonction du nomogramme mais élevés de façon soutenue, etc. Ces cas reflètent vraisemblablement une situation où l'absorption d'une dose toxique a été ralentie par l'agent co-ingéré ralentissant ou arrêtant le transit. Le nomogramme ne s'applique plus lors d'une situation d'absorption retardée ; au moins deux dosages à 2 voire 4 heures d'intervalle sont recommandés pour vérifier si l'absorption progresse. Un traitement par la N-acétylcystéine devrait être débuté s'il y a un doute ou si l'absorption persiste. (13)

1.6.2 Ingestion échelonnée

La définition stipule qu'il s'agit d'ingestions multiples dans un intervalle se situant entre 8 et 24 heures au cours duquel la dose ingérée est supérieure à 150 mg/kg ou 7,5g. Dans de telles conditions, le nomogramme n'est pas applicable. Il est plus prudent de débiter d'emblée le traitement et de procéder aux analyses sanguines pour vérifier si le traitement est bien indiqué (signes biochimiques d'hépatotoxicité et/ou paracétamol supérieur ou égal à 66 $\mu\text{mol/L}$). (13)

1.6.3 Ingestion incertaine

Il est fréquent d'être confronté à des intoxications polymédicamenteuses où l'histoire est incertaine, notamment lorsque l'anamnèse est incomplète ou non fiable ou encore en raison de l'état clinique du patient (instabilité hémodynamique, altération de l'état de conscience). Il est plus sage de débiter d'emblée le traitement si le patient présente une symptomatologie avec une hépatotoxicité (nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère). S'il n'y a pas de symptômes au départ, on peut procéder aux analyses sanguines et le traitement pourra être débuté si du paracétamol est détecté (supérieur ou égal à 66 $\mu\text{mol/L}$) et/ou s'il y a des signes biochimiques d'hépatotoxicité (toute élévation non expliquée des transaminases et du temps de prothrombine). (13)

1.6.4 Ingestion suprathérapeutique répétée

On s'intéresse de plus en plus à ce mode d'intoxication, encore appelé intoxication « chronique ». En fait, ce mode serait fréquent et son pronostic serait peut-être bien moins bon comparé aux autres modes d'intoxication. D'après plusieurs études, ce sujet reste fortement débattu. Effectivement, en tenant compte de l'usage très répandu du paracétamol dans la population, et ce depuis un bon nombre d'années, les définitions utilisées dans les différentes études sont hétérogènes et le nombre de cas rapportés est très faible. Il est nécessaire d'évaluer le risque en fonction de la dose consommée et du temps d'exposition. Certaines personnes semblent plus à risque de développer une toxicité dans un contexte de consommation suprathérapeutique que d'autres et les facteurs de risque évoqués correspondent aux facteurs modulant la toxicité discutée précédemment (diminution des réserves en glutathion et induction du CYP2E1). (13)

Ce mode d'intoxication se définit comme des ingestions d'une dose cumulative supérieure à 4 g/jour ou supérieure à 90 mg/kg/jour sur un intervalle de plus de un jour. L'évaluation du risque sert à identifier les personnes qui nécessitent un traitement ou celles chez qui une charge en paracétamol reste à métaboliser et/ou celles chez qui des signes d'hépatotoxicité se sont installés.

C'est en cela qu'une étude américaine a montré qu'aucun traitement n'est nécessaire si le paracétamol est indétectable et que les enzymes hépatiques initiales sont normales. Il est nécessaire de souligner l'importance de l'anamnèse si seul le dosage est positif mais que les enzymes sont normales. Ceci peut être le reflet d'une prise récente de paracétamol. L'évaluation du risque devra tenir compte de cette information. On recherche les circonstances exactes qui mènent à ce type d'intoxication pour exclure une intention suicidaire. Face à ce type d'intoxication, les connaissances ne sont pas encore assez nombreuses et des études spécifiques devront éclairer les questions sans réponse pour peaufiner l'évaluation du risque et la prise en charge qui en découle. (13)

Les recommandations de Mégarbane en 2017 énoncent, dans le cas d'administrations répétées de paracétamol, la mesure de la paracétamolémie et des ALAT, et l'administration systématique d'un traitement par la NAC si :

- L'ingestion est supérieure à 10g (ou 200 mg/kg) dans les 24 heures précédentes.
- L'ingestion est supérieure à 6g (ou 150 mg/kg) par 24 heures dans les 48 heures précédentes.
- L'ingestion supérieure à 4g (ou 100 mg/kg) par 24 heures pendant plus de 24 heures en présence de nausées, de vomissements ou de douleurs abdominales. (21)

Tout de même, une étude à propos du mésusage du paracétamol dans le traitement des douleurs dentaires apporte quelques précisions. Sur une période de neuf mois, treize cas de surdosage en paracétamol ont été recensés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Lorraine, France. Dix cas sur treize concernaient des hommes. Des symptômes cliniques bénins ont été relevés chez sept des treize patients. La valeur médiane de la dose supposée ingérée était de 137 mg/kg/24h. L'activité des enzymes hépatiques a été testée chez dix patients : elle était anormale chez quatre d'entre eux. Un traitement à la N-acétylcystéine leur a été administré. L'hépatotoxicité due à l'ingestion répétée de paracétamol a été suspectée chez ces quatre patients. Cependant, aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été relevé. Les patients et les praticiens devraient être mieux informés quant au risque de surdosage non intentionnel de paracétamol. (28)

1.7 Prise en charge des intoxications au paracétamol

Dès l'admission aux urgences, la prise en charge de l'intoxication au paracétamol est bien codifiée. Suite à l'interprétation du nomogramme de Rumack-Priscott, le risque de développer une atteinte hépatique aigüe est évalué, ainsi que la nécessité de traiter par l'antidote spécifique (si l'ingestion du paracétamol est unique et que le délai depuis l'ingestion est connu).

Il existe différents types de traitements à envisager lors d'intoxications : le traitement symptomatique, le traitement évacuateur (décontamination digestive lors d'ingestion), le traitement spécifique (antidote).

1.7.1 Evaluation diagnostique initiale

Suite à une intoxication au paracétamol, la présentation clinique progresse dans le temps et se distingue par une phase asymptomatique initiale parfois prolongée. Le dépistage prend tout son sens et un dosage de paracétamol devrait être obtenu face à une intoxication involontaire (et sans se limiter aux cas où une exposition au paracétamol est rapportée) ; et ce, d'autant plus dans le cas ici d'une toxine potentiellement mortelle qui ne cause quasiment aucun symptôme au départ et pour laquelle un antidote est disponible et extrêmement efficace s'il

est administré précocement. Le réanimateur impliqué dans des intoxications polymédicamenteuses graves a besoin de ce dépistage très important. Ceci est d'autant plus nécessaire lors de ces intoxications pour lesquelles les répercussions cliniques rapides des autres substances ingérées en même temps pourraient masquer l'intoxication au paracétamol. Celle-ci est quiescente initialement mais pourrait engendrer de lourdes conséquences à moyen terme si elle n'est pas reconnue et si sa prise en charge n'est pas adaptée.

Il est important de rappeler que le résultat du dosage de paracétamol doit être interprété en fonction du mode d'intoxication qui entre en jeu. De plus, le nomogramme de Rumack-Prescott ne peut être utilisé que pour les ingestions uniques avec temps d'ingestion connu. Si ce temps d'ingestion est inconnu, un dosage immédiat est indiqué. S'il est établi, le dosage doit être effectué minimum 4 heures post-ingestion. Avant ce délai de 4 heures, les dosages ne peuvent pas être utilisés pour prédire le risque de toxicité sur le nomogramme. (13) Pour des intoxications chroniques ou des intoxications par d'autres voies que la voie orale, il est nécessaire d'analyser la demi-vie du paracétamol pour évaluer le risque d'atteinte hépatique. Elle est de l'ordre de 2 heures en thérapeutique et peut atteindre 4 à 9 heures lors d'intoxications avec élévation des transaminases. Certains auteurs considèrent qu'une demi-vie de 4 heures et plus est le signe d'une hépatotoxicité liée au paracétamol. (18)

Une fois l'intoxication au paracétamol avérée, elle nécessite une hospitalisation initiale aux urgences : le repos au lit en position demi-assise est recommandé, une voie veineuse périphérique (VVP) est posée, un monitoring cardiorespiratoire est effectué.

La surveillance clinique permet de contrôler les constantes telles que la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la température, la diurèse et la conscience. La surveillance paraclinique permet de faire un bilan hépatique, un bilan d'hémostase, un ionogramme sanguin, un bilan rénal. (23) Si les signes clinico-biologiques témoignent d'une forme grave d'emblée, une hospitalisation en réanimation est indispensable.

Le diagnostic initial devrait comporter un dosage des ALAT et ASAT pour établir un niveau de base, également un INR, un temps de prothrombine, un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer, une mesure de la créatinine. Des dosages appropriés ainsi que le dosage des salicylés devront être réalisés si une co-ingestion est suspectée ou avérée. La nécessité d'effectuer d'autres tests sera discutée en fonction de l'état clinique du patient, de ses comorbidités et de l'anamnèse. (13)

1.7.2 Traitement évacuateur ou de décontamination

Le type de traitement évacuateur utilisé dépend de la voie d'élimination du toxique. Le paracétamol est éliminé par voie digestive. La décontamination digestive peut se faire par irrigation et/ou élimination intestinale, ou encore par administration de produits adsorbants (tels que le charbon activé notamment). (22)

L'irrigation digestive consiste en l'administration entérale de grandes quantités d'eau, de polyéthylène glycol ou de macrogol par sonde nasogastrique. Elle a pour but de diluer le toxique et d'accélérer le transit intestinal. Mais cette méthode n'est indiquée que lors d'ingestion de toxiques à libération prolongée, de formes gastro-résistantes.

L'évacuation intestinale peut se faire à l'aide de purgatifs salins comme le mannitol, le sulfate de sodium ; mais ceux-ci démontrent une faible efficacité. La colestyramine permet l'interruption du cycle entéro-hépatique par fixation aux acides biliaires. (10)

Le charbon activé ou des antidotes locaux peuvent être ajoutés à une solution de lavage. On procède par administration répétée : 50g puis 25g de charbon activé toutes les 4 heures. (10) Le charbon activé est administré par le tube utilisé pour un lavage d'estomac ou par une sonde nasogastrique afin d'absorber les toxiques résiduels dans le tube digestif. (15) Le charbon activé permet de diminuer la biodisponibilité du toxique par adsorption sur un produit inerte puis élimination fécale. Le charbon est utilisé dans l'heure qui suit l'ingestion, en cas d'ingestion de toxique carbo-absorbable. Dans les cas de décontamination digestive pré-hospitalière, le charbon activé est indiqué dans les cas graves même que le patient est conscient, sans détresse vitale. Malgré tout, le charbon fait encore l'objet de discussion et aucune recommandation n'est aujourd'hui validée. (13)

1.7.3 Traitement symptomatique des défaillances d'organe ou de système

Un traitement symptomatique est indispensable dans le but de maintenir les fonctions vitales ; de corriger les troubles hydroélectrolytiques, de l'hémostase, de l'équilibre acidobasique ; de corriger une défaillance organique induite par un toxique. Ce type de traitement est systématique.

Pour illustrer ces propos, voici des exemples de recours à ces défaillances. Une hydratation abondante par voie IV permet de lutter contre l'encéphalopathie hépatique. Si une insuffisance rénale organique est avérée, le furosémide permet de relancer la diurèse et la perfusion d'électrolytes compense les pertes urinaires (rééquilibration hydro-électrolytique). Bien que la diurèse forcée est peu utilisée car peu efficace, dans des cas d'intoxications très graves, l'hémoperfusion sur colonne de résine, surtout en cas d'insuffisance rénale, constitue une mesure additionnelle raisonnable. (15)

S'il y a des troubles de la coagulation, le PPSB (fraction coagulante) est utilisé pour retrouver une coagulation normale. On se sert d'un soluté isotonique glucosé en cas d'hypoglycémie. Si une hépatite fulminante est diagnostiquée, il y aura nécessité d'une transplantation hépatique.

Dans les paragraphes ci-dessous, le traitement symptomatique est détaillé pour chacune des défaillances d'organe ou de système.

Un patient en insuffisance hépatique dans un contexte d'intoxication au paracétamol devrait être pris en charge dans une unité spécialisée et dans un centre capable de pratiquer une greffe

hépatique si cela s'avère nécessaire pour la survie du patient. Dans les cas d'hépatotoxicité au paracétamol et dans le but d'aider les cliniciens à suggérer le transfert en centre spécialisé de greffe hépatique, la *British Society of Gastroenterology* se sert de lignes directrices comme références. Celles-ci proviennent d'opinions d'experts mais leur performance ne fait pas l'objet d'études rigoureuses. Le Danemark lui, utilise des critères différents de la *British Society of Gastroenterology* et ne détaille pas ces critères en fonction des jours post-intoxication. Ces lignes directrices sont résumées dans le tableau suivant. (13)

Tableau IV : Lignes directrices pour référence en centre spécialisé de greffe hépatique dans les cas d'hépatotoxicité au paracétamol, d'après Baud (13)

British Society of Gastroenterology

Jour 2 après intoxication	Jour 3 après intoxication	Jour 4 après intoxication
pH artériel < 7,30	pH artériel < 7,30	
INR > 3	INR > 4,5	Toute augmentation de l'INR
Encéphalopathie	Encéphalopathie	Encéphalopathie
Créatinine > 200 µmol/L	Créatinine > 200 µmol/L	Créatinine > 250 µmol/L
Hypoglycémie		

Danemark

<p>Transfert en centre spécialisé si un des critères suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> INR > 1,7 Créatinine > 300 µmol/L Numération plaquettaire < 50 x 10⁹/l pH < 7,30 après réanimation Présence d'encéphalopathie
--

Lors d'une insuffisance hépatique secondaire au paracétamol, l'hypertension intracrânienne avec engagement est une cause importante de décès. C'est ce qu'on nomme l'encéphalopathie hépatique. La surveillance médicale continue de la pression intracrânienne se révèle fortement nécessaire à titre diagnostique et pour guider les interventions thérapeutiques. Si l'état de conscience est altéré, une imagerie par tomodensitométrie devrait être réalisée pour exclure une hémorragie chez ces patients pouvant présenter une coagulopathie. Le monitoring de cette pression intracrânienne nécessite l'installation de cathéters épiduraux ; aux potentielles conséquences hémorragiques. (13)

Caractéristiques de l'insuffisance hépatique, les troubles de la coagulation sont marqués par un risque hémorragique, habituellement au niveau du tractus digestif supérieur. Ce risque peut être diminué par un traitement prophylactique intraveineux avec des antagonistes des récepteurs histaminiques H₂. Le temps de prothrombine et l'INR ont une valeur pronostique et représentent des critères de greffe hépatique. La présence d'une hémorragie active ou en prévision d'une intervention invasive nécessite de traiter avec des plasmas frais congelés. Chez les patients avec altération de la fonction de synthèse des facteurs de coagulation secondaire à une insuffisance hépatique, l'efficacité de la vitamine K₁ est douteuse. (13)

Afin d'essayer de stratifier le risque de développer des troubles de la coagulation et une atteinte hépatique aigüe, l'idée récemment soumise est d'utiliser le produit de la concentration des transaminases (ALAT et ASAT) et de la concentration plasmatique de paracétamol, à l'admission puis plusieurs heures après le début du traitement antidotique. Mais cette proposition doit être vérifiée sur une plus grande série de patients et dans d'autres contextes (présentation tardive, prise multiple...). (13)

Les déséquilibres métaboliques peuvent être caractérisés par une hypoglycémie, des désordres hydroélectrolytiques, un déséquilibre acidobasique. L'hypoglycémie doit être vivement dépistée. Elle se traite avec des solutions hypertoniques de glucose au besoin. Les désordres hydroélectrolytiques fréquents sont l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypophosphatémie. Le traitement de l'hypokaliémie est important car il engendre une élévation de l'ammonémie (par augmentation de l'ammogénèse par le tubule proximal rénal) pouvant mener à une encéphalopathie. Par ailleurs, l'équilibre acidobasique doit être surveillé régulièrement. (13)

Il est nécessaire de prévenir toute insuffisance rénale, notamment en évitant l'utilisation de médicaments néphrotoxiques, en traitant précocement les infections, en maintenant une perfusion artérielle et une volémie optimales et en ajustant les posologies à la fonction rénale. Pour optimiser la volémie, les thérapies de remplacement rénal continu sont utilisées et bien tolérées. L'hémodialyse peut également être nécessaire en fonction des critères standards. (13)

Pendant la période d'insuffisance hépatique, les complications infectieuses sont responsables d'un bon nombre de décès. D'autre part, elles engendrent fréquemment une aggravation de la fonction rénale et de l'encéphalopathie. Ces signes peuvent être les indices d'une installation d'une complication infectieuse. Le sang, les voies respiratoires et les voies urinaires sont les sites les plus touchés. En effet, il est nécessaire d'appuyer la recherche d'infection fongique et bactérienne. L'antibioprophylaxie reste controversée ; mais si on suspecte une infection, un traitement à large spectre doit être instauré. (13)

Alors que l'atteinte clinique est importante, une partie des patients avec hépatite fulminante secondaire au paracétamol survivront avec un traitement de support et récupéreront une fonction hépatique normale. Les autres patients évolueront vers le décès à moins qu'ils aient la chance de recevoir une greffe hépatique. Les greffons disponibles sont rares et la liste de demandeurs est longue, d'où la nécessité absolue d'identifier parmi les patients en insuffisance hépatique, ceux qui ne survivront pas sans greffe. C'est pourquoi différents modèles ont été développés et différents marqueurs identifiés. A ce jour malgré les recherches, aucun modèle n'offre une performance idéale. Le modèle parfait doit être spécifique, assez sensible et applicable tôt dans le processus pathologique (pour identifier à temps les candidats potentiels à la greffe avant que la procédure soit impossible du fait d'une dysfonction multi-organique). Il ne faut pas qu'une greffe hépatique soit réalisée suivant un protocole alors que ce n'était pas nécessaire. (13)

Aujourd'hui, le modèle pronostique le plus utilisé et le plus reconnu sont les critères du *King's College* de Londres. Lors d'une intoxication au paracétamol, les critères retenus sont l'association d'un taux de créatinine sérique supérieur à 301 $\mu\text{mol/L}$, un temps de prothrombine supérieur à 100 secondes, une encéphalopathie de grade III ou IV ou alors un pH artériel inférieur à 7,3 après réanimation adéquate. Les critères du *King's College* ont été réévalués de nombreuses fois et certains auteurs ont souligné un problème de sensibilité. Mais encore, les patients qui remplissent ces critères sont fréquemment avancés dans leur pathologie et plusieurs d'entre eux développent rapidement une dysfonction multi-organique qui rend alors la greffe impossible. (13)

Pour identifier les patients éligibles à la greffe hépatique, les critères de Clichy sont également utilisés. Les éléments pronostiques principaux caractéristiques à ce modèle sont le dosage du facteur V et l'âge du patient. Les critères retenus sont une encéphalopathie hépatique de grade III ou IV et un facteur V inférieur à 30% chez des patients d'au moins 30 ans ou un facteur V inférieur à 20% chez des patients de moins de 30 ans. L'utilisation du facteur V comme critère est plus onéreux et moins disponible que le taux de prothrombine et l'INR (critères du *King's College*). La réticence est telle qu'on utilise les critères de Clichy à la base lors d'hépatites B fulminantes et non spécifiquement avec le paracétamol en cause. Les critères de Clichy ont moins été réévalués, comparés à ceux du *King's College*. C'est pourquoi leur utilisation ne s'est pas généralisée donc pas autant diffusée. Les critères du *King's College* ont vraisemblablement démontré de meilleurs résultats. (13)

Au cours de la dernière décennie, d'autres critères potentiels de pronostic ont retenu l'attention : les niveaux de lactate et de phosphate. Une étude danoise a été publiée en 2002. Après avoir mesuré les taux de phosphate sérique 48-96 heures post-ingestion, le lien entre hyperphosphatémie et mortalité est révélé. Pourtant, les résultats sont également inférieurs à ceux du *King's College*. Concernant le niveau de lactate, une étude en 2002 a montré qu'il serait intéressant de l'ajouter aux critères du *King's College* alors qu'une étude plus récente datant de 2006 n'a pas trouvé d'avantage à l'y ajouter du fait du faible gain en spécificité. (13) A ce jour, les critères modifiés du *King's College* (prise en compte de la lactatémie) paraissent les plus pertinents.

D'autres modèles encore ont été publiés ces dernières années et d'autres sont encore en étude. Aujourd'hui, les critères du *King's College* restent ceux qui sont le plus étudiés et approuvés. (13) En France, ces critères ont fini par s'imposer, après avoir été longtemps en concurrence avec les critères de Clichy.

1.7.4 Traitement antidotique

1.7.5.1. Généralités

Un traitement spécifique a pour but d'utiliser un antidote pour diminuer l'action du toxique.

Un antidote est un médicament dont l'action spécifique est capable de modifier la cinétique du toxique ou de diminuer son effet au niveau des récepteurs ou des cibles spécifiques. (10) Autrement dit, il s'agit d'une substance qui intervient de manière spécifique dans le mécanisme d'action du toxique et, par-là, allège puis supprime l'effet toxique ou contribue à son élimination accélérée. (15)

De manière générale, les antidotes peuvent avoir différents rôles : former des complexes inertes avec le toxique, neutraliser le toxique avant son action, déplacer le toxique de sa cible, corriger les effets du toxique. L'utilisation d'un antidote améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication. L'antidote peut être utile dans le diagnostic étiologique d'une intoxication. Il est indispensable pour le traitement d'une intoxication potentiellement grave avec un toxique lésionnel : c'est le cas du paracétamol.

1.7.5.2. Indications

La N-acétylcystéine, antidote encore connu sous le nom de Fluimucil[®], est indiquée pour la prévention de l'hépatotoxicité provoquée par le paracétamol ou encore par le tétrachlorure de carbone et les champignons contenant de l'amatoxine (type Amanite phalloïde). La N-acétylcystéine est le dérivé N-acétyl de l'acide aminé L-cystéine. L'efficacité de cet antidote tient à plusieurs mécanismes.

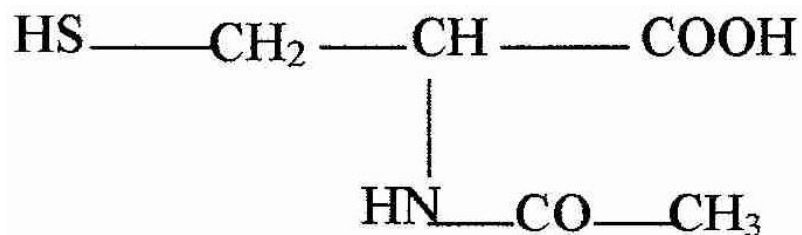


Figure 8 : Formule chimique simplifiée de la N-acétylcystéine, d'après Reichl (15)

1.7.5.3. Mode d'action

La NAC fait partie des antidotes toxico-cinétiques qui neutralisent le toxique avant son action. En effet, elle permet l'accélération d'un métabolisme inactivateur. (22) La NAC agit comme précurseur au glutathion, mais aussi comme un substitut de celui-ci. Elle apporte les radicaux SH qui suppléent à l'insuffisance du système du glutathion. Plus exactement, la NAC permet un apport de cystéine, précurseur de la synthèse du glutathion, qui favorise la détoxification du métabolite toxique, le NAPQI. Elle pénètre dans les cellules hépatiques. De plus, la NAC potentialise la voie de sulfatation qui, en situation de surdosage, est saturée. Mais encore, elle présente un avantage thérapeutique car elle améliore l'apport et la consommation en oxygène, en piégeant les radicaux libres et en améliorant le flux sanguin dans la microcirculation. (13)

1.7.5.4. Modalités d'administration

La NAC est indiquée en cas d'intoxication aiguë au paracétamol (la dose supposée ingérée est supérieure à 125 mg/kg). Elle est préconisée en cas de surdosage au paracétamol avec vomissements, élévation des transaminases et paracétamolémie élevée (22). La paracétamolémie doit être effectuée en urgence, entre la 4^{ème} et la 16^{ème} heure post-ingestion et le résultat de celle-ci est reporté sur le nomogramme de Rumack et Prescott. (23) L'interprétation du nomogramme permet de situer le résultat de la paracétamolémie dans des zones de toxicité possible ou probable.

Cet antidote est présenté sous la forme d'un flacon de 5 grammes (25 mL) qui doit se conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Son délai d'action est de trente minutes. (11) La NAC peut être administrée par voie orale ou par voie veineuse. L'administration de cet antidote par voie orale, causant une odeur et un goût désagréable, nécessite l'absorption concomitante d'un jus de fruit ou de Coca-cola[®] pour une ingestion plus facile. (29)

1.7.5.5. Effets indésirables

Le traitement par NAC est en général sûr et bien toléré. Néanmoins, on peut citer des effets indésirables pouvant survenir ; moins fréquents par voie IV. On note des troubles digestifs tels que nausées, vomissements lors d'administration PO ; une thrombopénie (exceptionnelle), de rares allergies voire un choc anaphylactoïde dose dépendante par voie IV si la perfusion est trop rapide. Ces réactions anaphylactoïdes peuvent aller de l'érythème cutané et d'une sensation de flush à de l'urticaire, de l'angio-œdème, et dans de rares cas, à du bronchospasme et de l'hypotension. Elles sont d'autant plus fréquentes que la vitesse d'administration de la dose de charge est rapide, que la dose calculée est en excès par rapport au poids et que le sujet n'est pas intoxiqué par le paracétamol.

L'allongement de la durée de perfusion initiale de NAC a réduit la fréquence de survenue de ces accidents. Effectivement, il est conseillé de passer la dose de charge sur 1 heure et non pas sur 15 minutes. Les réactions mineures sont bien corrigées par antihistaminiques, c'est pourquoi on poursuit quand même l'administration si l'intoxication est avérée. Dans le cas des réactions plus graves, on interrompt la perfusion de NAC et on débute un traitement symptomatique standard au plus vite : oxygène, bolus liquidien, bronchodilatateurs, épinéphrine, etc. Si le traitement par NAC reste indiqué et que le patient est asymptomatique une heure plus tard, la perfusion pourra être reprise. Il ne faut pas priver un patient de NAC sur la base de l'apparition d'effets secondaires. En reprenant le traitement, si la sévérité de la réaction initiale ou si une seconde réaction survient rendant le traitement par voie IV impossible, il faudra songer à passer au protocole d'administration par voie PO. (13)

Par une liaison covalente avec les facteurs de la coagulation, chez les sujets peu ou pas intoxiqués au paracétamol, la NAC induit une baisse modérée du TP, qui ne descend jamais

en dessous de 45% et qui n'est pas précédée par une augmentation des transaminases. La modulation de la vitesse de perfusion est sans effet sur cet effet secondaire. (18)

Les facteurs de risque de survenue des effets indésirables induits par la NAC concernent particulièrement les patients vus tard, ceux qui sont peu ou pas intoxiqués selon les valeurs de la paracétamolémie, les sujets asthmatiques et ceux avec des antécédents familiaux d'allergie.

1.7.5.6. Contre-indications

La NAC est contre-indiquée en cas d'allergie. De plus, elle est incompatible avec les tétracyclines, l'ampicilline et l'érythromycine. (22)

1.7.5.7. Protocoles d'administration lors d'ingestion unique

Un algorithme de prise en charge extrahospitalière ou hospitalière des intoxications aiguës par paracétamol est proposé.

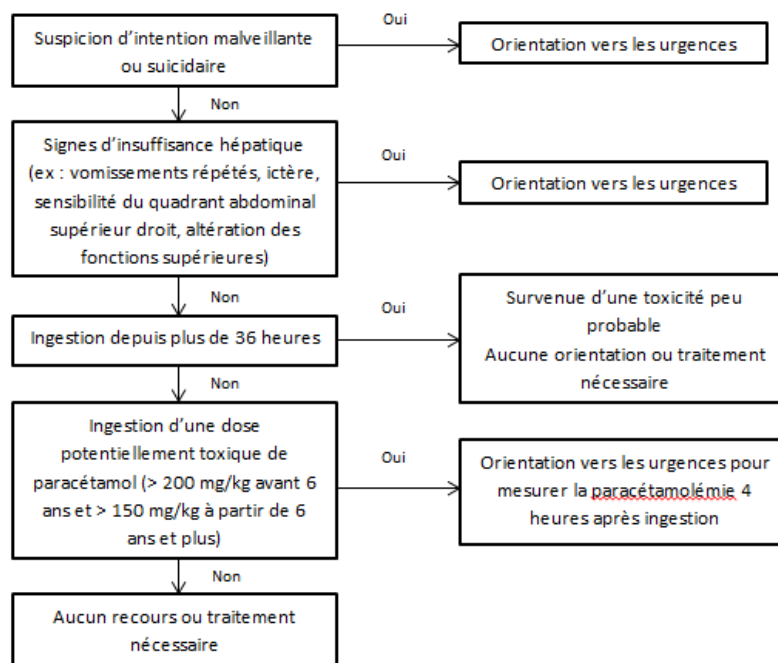


Figure 9 : Algorithme de prise en charge extrahospitalière des ingestions de paracétamol chez des patients (adultes et enfants) ne présentant pas de facteur de risque d'accroissement de la toxicité du paracétamol, d'après Baud et Garnier (18)

Il est nécessaire de préciser que le charbon est donné dans les 2 heures qui suivent l'ingestion de paracétamol, tandis que la NAC n'est débutée en théorie que 4 heures après la prise de paracétamol. Il n'existe donc pas ou peu de chevauchement des deux antidotes.

La NAC n'a jamais fait l'objet d'études prospectives randomisées malgré qu'elle soit considérée comme traitement standard dans la prévention de l'hépatotoxicité suite à l'intoxication par le paracétamol. Néanmoins, de nombreuses études démontrent que son efficacité concernant cette prévention est quasiment complète en ingestion unique si le traitement est initié 6 à 8 heures post-ingestion. Donc, l'efficacité de cet antidote est fortement influencée par le temps écoulé entre l'ingestion et le début du traitement. (13) Les études expérimentales et cliniques ont montré un effet protecteur de la NAC administrée précocement et une diminution de cet effet protecteur lorsque l'administration est tardive. La NAC est à débiter le plus tôt possible, sans attendre le résultat de paracétamolémie, et à maintenir jusqu'à ce que le paracétamol soit indétectable dans le sang, que les enzymes hépatiques et les facteurs de la coagulation se normalisent. (23)

En revanche, en fonction de son interprétation pronostique, ce dosage guidera la poursuite du traitement. Il est important de retenir qu'il ne faut pas retarder l'initiation du traitement si le résultat du dosage de paracétamol n'est pas disponible pour interprétation dans un délai de 6 à 8 heures post-ingestion en cas d'ingestion unique. Il est préférable d'initier le traitement et de le cesser au besoin si l'interprétation du nomogramme révèle qu'il n'y a pas de risque d'hépatotoxicité.

La NAC présente des bénéfices même chez les patients qui se présentent tardivement et qui démontrent d'emblée des signes d'hépatotoxicité : elle conserve encore une efficacité lorsqu'elle est administrée 12 à 24 heures après une intoxication grave, voire 72 heures. Une étude randomisée contrôlée a montré qu'en comparaison avec les patients recevant un traitement de support seulement, les patients en insuffisance hépatique fulminante secondaire au paracétamol traités avec NAC ont révélé une réduction de la mortalité. (13)

La NAC est administrée par voie intraveineuse (IV) en cas de troubles de la conscience, de nausées et vomissements chez la personne intoxiquée, ou encore si elle a eu recours à du charbon activé. En effet, ce dernier inactive la NAC qui doit alors être injectée en IV si le charbon actif est utilisé. Un cycle complet de trois perfusions doit être administré par voie veineuse, chez l'adulte et chez l'enfant :

- 1^{ère} perfusion : 150 mg/kg de NAC dans 3 mL/kg (maximum 250 mL) de sérum glucosé isotonique à passer en une heure.
- 2^{ème} perfusion : 50 mg/kg de NAC dans 10 mL/kg (maximum 500 mL) de sérum glucosé isotonique, à passer les 4 heures suivantes.
- 3^{ème} perfusion : 100 mg/kg de NAC dans 20 mL/kg (maximum 1000 mL) de sérum glucosé isotonique les 16 heures suivantes.

A la fin de ce cycle de 3 perfusions, on jugera si le traitement peut être cessé suivant l'état clinique du patient et les résultats d'analyses biochimiques et de coagulation. Au besoin, la 3^{ème} perfusion peut être répétée plusieurs fois à la fin du premier cycle si l'INR est anormal, si les enzymes hépatiques sont élevées ou encore si la paracétamolémie est d'au moins 66 µmol/L ; et tant que la clinique le justifie. Si l'INR est anormal, on devra patienter jusqu'à ce

que celui-ci diminue de 25% par rapport à sa valeur maximale (aucun traitement par vitamine K1 ou facteurs de coagulation n'ayant été administré).

Pour cesser définitivement le traitement, il faudra en plus noter une amélioration clinique, une stabilisation ou une diminution des enzymes hépatiques sur deux prélèvements effectués à 4 heures d'intervalle environ, un dosage de paracétamol négatif. (13)

Si le patient est vu après 24h post-ingestion et qu'il est atteint d'hépatite cytolytique, le protocole sera le même (un cycle de trois perfusions), suivi de 300 mg/kg/24h en continu jusqu'à guérison ; c'est-à-dire disparition du paracétamol dans le plasma, baisse des ASAT et amélioration de l'INR.

Enfin, lors des intoxications massives (< 50 g ingérés), les transaminases peuvent augmenter en dépit de la NAC administrée précocement et l'administration de NAC doit être poursuivie jusqu'à la survenue d'une baisse de ces transaminases et d'une réaugmentation du TP.

Une étude prospective randomisée récente montre qu'un protocole d'administration de la NAC sur 12 heures est aussi efficace et surtout mieux toléré. Il associe une dose de charge de 100 mg/kg diluée dans 200 mL de glucose isotonique perfusée sur 2 heures suivie d'une dose de 200 mg/kg diluée dans 1000 mL de glucose isotonique perfusée sur 10 heures. (18)

Il existe aujourd'hui de nombreux protocoles d'administration de la NAC dont trois sont explicités. Sont résumés ici les différents protocoles d'administration de la NAC : deux par voie veineuse dont un avec la nouvelle méthode (avec une durée plus courte de traitement et moins d'effets indésirables de la NAC) et un par voie orale (qui n'a pas été modifié). (18)

Tableau V : Protocole d'administration de la N-acétylcystéine chez l'adulte (chez l'enfant, les doses sont les mêmes mais les volumes de dilution sont plus faibles), d'après Baud et Garnier (18)

Voie d'administration	Posologie	Dose totale (mg/kg)	Durée (h)
Intraveineuse (ancienne méthode)	150 mg/kg dans 500 mL de G5% sur 15 min + 50 mg/kg sur 4h + 100 mg/kg sur 16h	300	21
Intraveineuse (nouvelle méthode, recommandée)	100 mg/kg dans 200 mL de G5% sur 2h + 200 mg/kg dans 1L de G5% sur 10h	300	12
Orale	140 mg/kg + 70 mg/kg toutes les 4h, jusqu'à un total de 17 doses	1330	72

Les tendances vont vers :

- Une perfusion plus lente de la dose de charge sur 1 puis 2 heures et non plus 15 minutes ; ce débit peut encore être diminué en cas de survenue, devenues très rares, de manifestations anaphylactoïdes.
- Une réduction de la durée totale du traitement qui atteint 72 heures lors de l'administration par voie orale mais qui est réduite aujourd'hui à 12 heures dans la dernière version du protocole par voie veineuse proposée par le centre antipoison d'Edimbourg, sans modification de la dose totale administrée de NAC par voie veineuse.
- La nécessité de surveiller la paracétamolémie 2 heures avant la fin de la perfusion en cas de prise massive de paracétamol que l'on peut chiffrer à 12 g, atteignant aujourd'hui 50 g, pour laquelle le traitement nécessite d'être prolongé de 24 heures à la même dose de 300mg/kg/j perfusée en continu durant les 24 heures suivantes.

Chez l'enfant, le protocole d'injection de NAC est le même que chez l'adulte. Cependant, les volumes de dilution sont plus faibles. Il est indispensable d'adapter les quantités de NAC administrées en fonction du poids du jeune patient. Si ce n'est pas le cas, l'enfant risque de développer une hyponatrémie dilutionnelle, pouvant entraîner des convulsions. (13)

Chez la femme enceinte, la toxicité du paracétamol non traitée apparaît supérieure à la toxicité potentielle de la NAC. Dans une étude prospective menée sur des femmes enceintes, il n'a pas été observé de malformation fœtale résultant du paracétamol ou de la NAC. En revanche, au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, le retard de traitement par la NAC a été associé à une fréquence plus grande de mort fœtale et d'avortement spontané.

La NAC peut également être administrée par voie PO. Celle-ci est normalement aussi efficace que la voie IV mais moins pratiquée actuellement. On utilise cette voie d'administration s'il n'y a pas de vomissements ou d'utilisation de charbon activé. Le schéma d'administration est tel qu'on utilise une dose de charge de 140 mg/kg puis 70 mg/kg toutes les 4 heures, pendant 72 heures.

La NAC est administrée par voie IV dans la majorité des pays. Cependant, il persiste un débat dans la littérature américaine quant à la différence d'efficacité entre les deux voies d'administration : intraveineuse et *per os* (PO), surtout pour les patients avec critères de gravité. Ceux qui défendent le traitement par voie PO, indiquent que la dose totale de NAC reçue pendant le traitement de 72 heures dépasse largement celle reçue pendant le traitement standard de 21 heures par voie IV. De plus, la voie entérale confère l'avantage que la NAC se concentre de façon rapide et massive dans l'organe visé, du fait du très fort effet de premier passage hépatique.

A ce jour, il n'existe pas d'étude ayant comparé le traitement IV prolongé (avec répétition de la 3^{ème} perfusion) avec le traitement PO pour les patients qui manifestent une hépatotoxicité. Des études sur des patients comparables en termes de gravité seront nécessaires afin de se

prononcer définitivement à ce sujet. De plus, il n'y a rien dans la littérature actuelle qui appuie l'utilisation concomitante de NAC par voie IV et PO (malgré que pour des patients plus critiques, ceci a déjà été évoqué). (13)

1.7.5.8. Protocole d'administration lors d'intoxication chronique

Pour les autres modes d'intoxication que l'ingestion unique, il est parfois indiqué de traiter d'emblée avant d'avoir les résultats des analyses biochimiques, d'autant plus si le patient présente des symptômes en lien avec une hépatotoxicité.

Un algorithme de prise en charge extrahospitalière des ingestions répétées de paracétamol à doses supratherapeutiques est proposé. (18)

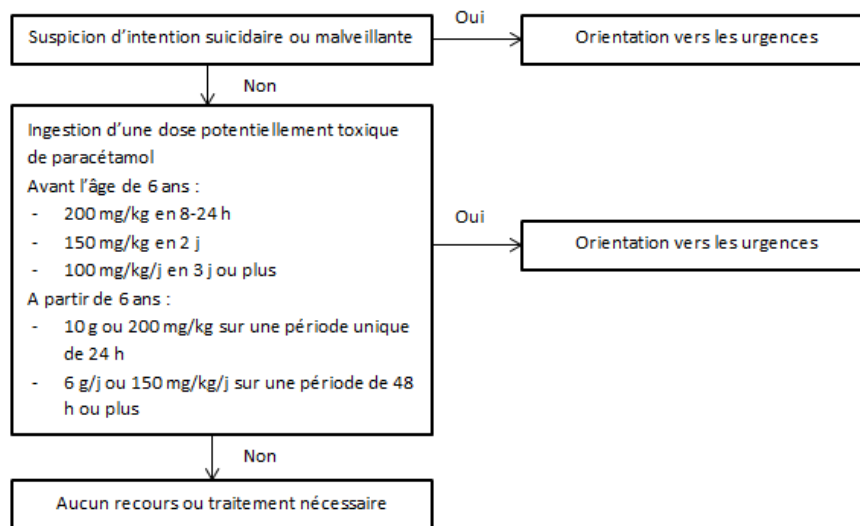


Figure 10 : Algorithme de prise en charge extrahospitalière des ingestions répétées de paracétamol à doses supratherapeutiques, d'après Baud et Garnier (18)

Il est aujourd'hui établi que des doses journalières supérieures ou égales à 4 grammes chez l'adulte peuvent induire une hépatotoxicité (chez des sujets non alcooliques) et cela après une durée de traitement de moins de 3 semaines.

Lorsque l'intoxication résulte d'une prise répétée de trop fortes doses de paracétamol, les indications du traitement par la NAC sont mal définies ; les suivantes sont reconnues :

- Une dose quotidienne pendant plusieurs jours supérieure à la dose quotidienne recommandée (3 g/j chez l'adulte, 40-60 mg/kg/j chez l'enfant)
- Une augmentation des ASAT au 1^{er} bilan hépatique
- Des vomissements persistants
- Une paracétamolémie mesurée à l'admission dans des zones supratherapeutiques (thérapeutique : 10 à 30 mg/L).

Certains proposent que l'association de l'activité des ASAT inférieure à 50 UI/L avec une paracétamolémie inférieure ou égale à 10 mg/L ne nécessite pas de traitement.

En revanche, une activité des ASAT supérieure à 50 UI/L ou une paracétamolémie supérieure à 10 mg/L nécessite l'instauration du traitement par la NAC.

Lors des intoxications chroniques, la NAC est administrée par voie veineuse en perfusion continue, la posologie est de 300 mg/kg/j en continu sans dose de charge jusqu'à ce que la paracétamolémie devienne indétectable, que les transaminases baissent et que les facteurs de la coagulation d'origine hépatique remontent.

Du fait de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement par la NAC lorsqu'on évite d'administrer la dose de charge en 15 minutes (ce que préconisaient nos collègues anglo-saxons), celui-ci est débuté dès l'admission du patient ayant ingéré une dose toxique : 10 g chez l'adulte, 200 mg/kg chez le petit enfant, ou moindre mais en présence de facteurs de vulnérabilité : déplétion en glutathion, induction du cytochrome 2E sans attendre le résultat de la paracétamolémie. Celui-ci permet ensuite de décider de la poursuite du traitement. Le protocole d'administration de NAC peut être interrompu si la paracétamolémie réalisée à 4 heures ou au-delà après ingestion n'est pas toxique, en tenant compte des situations qui abaissent le seuil toxique de la paracétamolémie. A noter que les recommandations récentes font état de la nécessité de répéter 4 à 6 heures après la première paracétamolémie une nouvelle mesure en cas d'ingestion simultanée de ralentisseurs du transit et notamment de médicaments ou substances à effet anticholinergique.

C'est un début d'administration précoce, moins de 8 heures après l'intoxication, qui permet de prévenir l'apparition de lésions hépatiques sévères. Une prise en charge tardive et/ou un début de traitement tardif engagent le pronostic vital et s'accompagnent d'atteintes hépatiques plus fréquentes et plus sévères. (18)

Dans ces situations, la gravité des lésions hépatiques peut ne pas être maîtrisée par la NAC. Il serait recommandé de poursuivre la perfusion continue de NAC jusqu'à l'amélioration des paramètres de cytolyse et de l'INR, en l'absence de transfusion de fractions plasmatiques coagulantes. En raison de cinétiques de décroissances différentes, il paraît plus intéressant de suivre la cinétique des ASAT, à décroissance rapide, que celle des ALAT, à décroissance lente, pour déterminer le moment de l'arrêt de la perfusion de NAC.

Le risque d'hépatotoxicité augmente pour les patients traités entre la 10^{ème} et la 24^{ème} heure. Au-delà de la 24^{ème} heure, la NAC est administrée si le paracétamol est détectable, s'il y a une cytolyse hépatique ou en cas d'acidose métabolique liée au paracétamol. (18)

Dans les cas graves, si le pronostic vital est engagé, une transplantation hépatique est nécessaire. (10)

1.7.5 Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est discutée en cas d'hépatite fulminante ; elle relève des centres spécialisés.

Les indications ont été précisées par le *King's College* de Londres. Ils réunissent :

- Un pH artériel < 7,3 après réanimation adéquate (et sans égard au degré d'encéphalopathie).
- L'association d'une encéphalopathie de grade III ou IV, d'un temps de prothrombine > 100 secondes et d'un taux de créatinine sérique > 301 $\mu\text{mol/L}$.
- L'ajout d'un critère d'hyperlactacidémie > 3,0 mmol/L persistant après réhydratation, remplissage vasculaire, qui permet d'en améliorer la sensibilité.
- Une hyperphosphatémie, qui a aussi une valeur pronostique péjorative.

En France, les critères de Clichy sont étudiés à une moindre mesure, ils comprennent :

- Une encéphalopathie hépatique de grade III ou IV.
- Un facteur V > 20% chez des patients de moins de 30 ans ou < 30% chez des patients d'âge supérieur ou égal à 30 ans. (18)

Finalement, on peut dire que « l'accès à une transplantation urgente pour des patients en insuffisance hépatique fulminante suite à une intoxication volontaire dans un but suicidaire pose plusieurs questions éthiques, notamment dans le contexte de pénurie de greffons. » Le risque de récurrence de geste suicidaire et la non-observance suite à une greffe sont deux critères qui inquiètent et font réfléchir afin de pratiquer une greffe. On note deux contre-indications relatives à la greffe : l'abus de substances et/ou les problèmes psychiatriques chroniques. Par contre, le geste suicidaire en soi n'est pas considéré comme une contre-indication à la greffe. (13)

2. Génétique et polymorphisme génétique

2.1. Définitions de génétique

La génétique est définie comme « la science qui étudie l'hérédité et ses variations dans les organismes, que ce soit les caractères génétiques d'un organisme, d'une espèce ou d'un groupe, en incluant les mécanismes qui les affectent. » (30)

L'ADN, encore appelé acide désoxyribonucléique, est le matériel héréditaire chez l'homme et dans presque tous les organismes. L'ADN contient une information qui est stockée sous la forme d'un code composé de quatre bases chimiques : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C), la guanine (G). Les informations disponibles pour la construction et le maintien d'un organisme sont déterminées par la séquence ou l'ordre de ces bases. (31)

Un gène est défini comme l'unité fonctionnelle et physique de base de l'hérédité. Un gène est constitué d'ADN, et chaque chromosome contient de nombreux gènes. Les scientifiques donnent un nom unique à chaque gène.

Les allèles sont des formes du même gène avec de petites différences dans leur séquence de bases d'ADN.

Le matériel génétique de notre corps s'appelle un génome. L'ADN est constitué de très longues cellules encapsulées avec des protéines appelées histones. Les complexes d'ADN et de protéines sont connus sous le nom de chromatine. L'ADN est enroulé autour de protéines histones formant des unités répétées de nucléosome qui ressemblent à des perles sur une chaîne. La chromatine est ensuite condensée pour former un chromosome. Les humains ont 46 chromosomes stockés dans le noyau. Le noyau d'un nucléosome est composé d'ADN enroulé autour d'un octamère d'histone constitué de 2 copies des principaux types d'histones H2A, H2B, H3 et H4. Ce complexe organisé de protéines ADN permet aux cellules de réguler quels gènes sont exprimés. (32)

L'influence du contrôle génétique de la biotransformation des médicaments a été reconnue dès 1959 donnant ainsi naissance à une nouvelle discipline, la pharmacogénétique. Mais c'est surtout depuis 1977 que la pharmacogénétique a connu un grand développement avec la découverte d'un polymorphisme génétique touchant l'oxydation de certains médicaments par le cytochrome P450. La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. (33) Elle concerne certaines enzymes du métabolisme, certaines protéines d'efflux etc. La pharmacocinétique se manifeste par des différences dans la capacité des individus à métaboliser les médicaments et peut impacter le transport des médicaments. Elle permet également de préserver l'espèce par des mutations randomisées.

La pharmacogénomique, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la

susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population. (33)

Le génotype est caractérisé par le patrimoine héréditaire d'un individu, dépendant de l'ensemble des gènes. Le génotypage est représenté par la mise en évidence d'altérations génétiques. Le génotype suffit à établir le statut métaboliseur. Le génotypage permet d'appréhender le phénotype.

Le phénotype est défini comme l'ensemble des caractères apparents d'un individu. Le phénotypage permet de caractériser une anomalie en termes d'activité enzymatique.

L'ARNm est un intermédiaire pour la synthèse des protéines.

Les microARN, encore connus sous le nom de miR, représentent une classe d'ARN non codants de nucléotides endogènes conservés au cours de l'évolution. Ils se lient aux régions 3' non traduites (3'-UTR) et provoquent une dégradation de l'ARNm ou une répression traductionnelle. Les miR régulent les enzymes qui métabolisent les xénobiotiques chez l'Homme. (34)

2.2. Définition du polymorphisme génétique

« Le polymorphisme est la coexistence au sein d'une population de deux phénotypes, ou plus, attribuable le plus souvent à la présence de deux allèles (ou plus) du même gène. » (35)

Autrement dit, le polymorphisme est une altération génétique ou une variation commune de l'ADN. Cette dernière appellation s'explique par le fait que les polymorphismes surviennent dans 1% de la population au moins. Les différences normales entre les personnes sont expliquées par ces polymorphismes ; par exemples la couleur des cheveux, le groupe sanguin ou encore la couleur des yeux. Dans ces cas, les polymorphismes n'ont pas d'effet négatif sur la santé mais certaines variations peuvent influencer le risque de développer certains troubles. (31)

2.3. Sources de polymorphisme génétique interindividuelles

Il existe plusieurs sources de variation de l'activité des gènes. Elles sont regroupées suivant celles qui sont liées au patient et celles qui sont liées à la prise concomitante de médicaments.

Les sources liées au patient comprennent :

- Les différences physiologiques telles que le sexe, l'âge, le poids, l'état nutritionnel, l'état de grossesse ou non.

- Le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme (existence de métaboliseurs lents et rapides) et le polymorphisme des différentes protéines de transport.
- Les différences d'origine pathologique comme par exemples l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale ou cardiaque.
- Les facteurs environnementaux tels que l'exposition au soleil, à un stress, au froid.

Les sources de polymorphisme génétique liées à la prise concomitante de médicaments sont en partie les mécanismes d'induction et d'inhibition des cytochromes P450. (10)

2.4. Différents polymorphismes

Chez l'homme, différents types de variations de l'ADN sont observés :

- Des séquences répétées en tandem : les microsatellites correspondent à de courtes répétitions de nucléotides en tandem et les minisatellites sont des répétitions en tandem d'un nombre variable de séquences nucléotidiques.
- Des insertions, délétions, translocations, inversions de fragments.
- Des mutations ponctuelles formées de substitution (remplacement d'une base par une autre), insertion (introduction d'une ou plusieurs paires de bases supplémentaires) ou délétion (perte d'une paire de bases ou plus) d'un nucléotide. Le nom de polymorphismes ou SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) est donné à ces mutations ponctuelles, lorsque leur fréquence est supérieure à 1% dans la population générale. (36)

Les mutations ponctuelles sont le type de variation génétique le plus fréquent. Ces dernières années, des millions de SNP ont été rapportés dans le génome humain. Chaque SNP représente une différence dans un nucléotide. Par exemple, le nucléotide C peut être remplacé par le nucléotide T dans un SNP. Les SNP surviennent normalement dans tout l'ADN d'une personne : ils peuvent se trouver dans un gène ou proche de celui-ci, dans une région régulatrice. (31)

La plupart de ces différences génétiques n'ont pas d'effet sur le développement ou la santé. Cependant, elles peuvent se révéler importantes pour étudier la santé humaine. Des SNP peuvent prédire :

- La sensibilité d'une personne à des facteurs environnementaux.
- Le risque de développer certaines maladies.
- La réponse d'une personne à certains médicaments. (31)

3. Impact des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme sur la toxicité du paracétamol

3.1. Ontogenèse de plusieurs enzymes métaboliques

Un facteur important influe sur la différence de réponse au paracétamol : l'ontogenèse de plusieurs enzymes métaboliques. Les changements ontogéniques dynamiques des systèmes et de la physiologie cellulaire ont confronté les populations pédiatriques à des défis importants concernant l'application de la pharmacogénomique. On s'intéresse à l'ontogenèse des voies de régulation impliquées dans la « disposition » du paracétamol, et à la variabilité entre les populations pédiatriques, adolescentes et adultes. Une stratégie basée sur la biologie des systèmes pour comprendre la voie de régulation ontogénique ainsi que l'interaction entre l'âge et les variations génétiques sont nécessaires pour discuter de la question.

3.1.1. Les enzymes de phase I

Tout au long du développement de l'enfant à l'adulte, l'expression des enzymes du cytochrome P450 change. De nombreuses enzymes P450 contribuent à l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, mais une enzyme est particulièrement importante : la CYP2E1.

Une étude sur les profils d'expression des protéines du développement a été menée. Grâce à une analyse par Western Blot de 238 échantillons de foie humain, les profils d'expression du CYP2E1 hépatique ont été déterminés. Dans ces échantillons, il a été observé que les taux néonataux de CYP2E1 étaient inférieurs à ceux des nourrissons âgés de 31 à 90 jours. Chez les fœtus du troisième trimestre, les taux de protéine CYP2E1 ne correspondaient qu'à 10% des taux provenant d'échantillons de nourrissons de plus de 90 jours. Chez les nourrissons, les taux de CYP2E1 étaient inférieurs à ceux relevés chez les enfants plus âgés et chez les adultes. La variation était de 80 fois supérieure entre les échantillons néonataux et 4 fois supérieure entre les échantillons des autres groupes d'âge.

Dans une autre étude, il a été relevé que les nourrissons de moins de 90 jours avaient une clairance des substrats du CYP2E1 diminuée par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes, ce qui engendrerait une diminution de la formation du métabolite toxique du paracétamol, le NAPQI. Donc, ceci accorderait potentiellement moins de risque d'hépatotoxicité aux nourrissons plus jeunes.

D'autres études montrent que les taux de CYP2E1 sont indétectables dans le foie fœtal, mais sont croissants de la naissance à l'âge adulte. Ces niveaux d'expression enzymatique influent évidemment le métabolisme du paracétamol suivant les groupes d'âge. (14)

3.1.2. Les enzymes de phase II

Les enzymes UGT étant responsables de la glucuronidation du paracétamol, les différences au niveau de cette glucuronidation peuvent modifier le niveau de sensibilité de la toxicité au paracétamol suivant les individus. Le niveau d'expression de l'UGT hépatique est modifié de la naissance à l'âge adulte.

Une augmentation progressive de la glucuronidation du paracétamol suivant l'âge a été décrite à partir de la naissance.

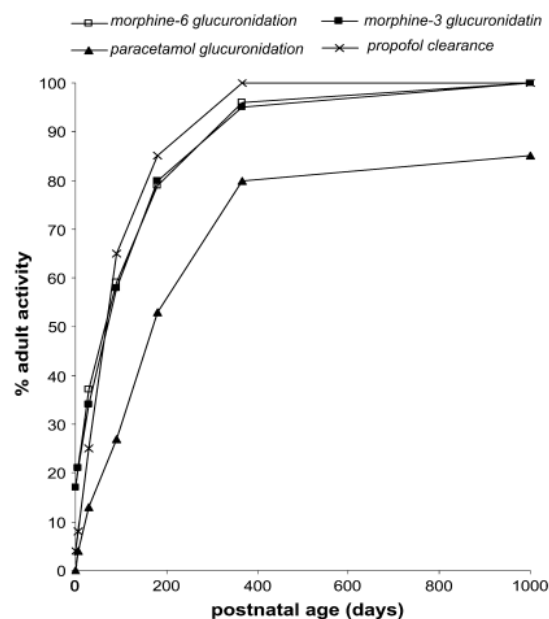


Figure 11 : Activité de glucuronidation liée à l'âge, par rapport à un niveau d'activité adulte (100%), d'après Allegaert et al. (37)

L'induction de l'activité de l'UGT est reflétée par une augmentation progressive de glucuronidation du paracétamol, ainsi qu'une augmentation progressive d'élimination urinaire globale de paracétamol au cours d'administrations répétées. Diverses covariables de variabilité interindividuelle ont été documentées, sur la base d'études *in vitro* et *in vivo*, concernant la maturation de la glucuronidation ; par exemples, l'âge gestationnel (semaines de grossesse à la naissance), l'âge postnatal (jours écoulés depuis la naissance), l'âge post-menstruel (somme de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal). Chez les nouveau-nés, la maturation de glucuronidation s'opère principalement en fonction de l'âge. (37)

Dans le foie des enfants, UGT1A1 et UGT1A6 ne se développent pas de la même manière. Dans une étude sur l'expression de l'UGT à des âges différents, il a été relevé qu'il n'y avait pas d'expression des gènes UGT1A et UGT2B dans le foie fœtal à 20 semaines de grossesse, alors qu'UGT1A1 et UGT1A6 étaient présents dans tous les échantillons de foies pédiatriques et adultes. L'expression d'UGT1A9 et d'UGT2B4 est moindre dans le foie de l'enfant ; la régulation de l'expression de l'UGT1A9 se poursuit au-delà de l'âge de 2 ans. Dans cette

même étude, il a été constaté que les changements d'expression de l'UGT1A1 et de l'UGT1A6 ne se produisaient pas après l'âge de 6 mois. Les gènes de l'UGT s'expriment après la période fœtale et la régulation de l'expression de ces gènes a lieu entre 6 et 24 mois.

A l'opposé, des études mentionnent que SULT1A1 s'exprime à des niveaux comparables dans les foies humains fœtaux et postnataux.

L'expression constante de SULT face à l'expression croissante d'UGT argumente la notion de rapports croissants glucuronide/sulfate des nouveau-nés prématurés jusqu'à l'âge adulte. (14)

3.2. Polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme

En ce qui concerne le métabolisme du paracétamol chez l'Homme, les polymorphismes génétiques font partie des facteurs importants entraînant des réponses toxiques différentes chez les individus. La pharmacogénétique dans le traitement par le paracétamol est étudiée dans la population. Cependant, un consensus sur la gestion pharmacogénétique du paracétamol n'a pas été établi.

Les différences de pharmacocinétique et de toxicité ont été étudiées. Toutefois, les études concernant la variabilité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique à propos du paracétamol restent limitées malgré que des approches pharmacogénomiques et pharmacogénétiques aient été adaptées pour comprendre la différence interindividuelle des phénotypes pharmacologiques de nombreux médicaments.

Il est compliqué d'attribuer ces approches aux populations pédiatriques en raison de la faible disponibilité des échantillons, de la physiologie dynamique et de la surveillance des phénotypes. Il faut prendre en compte les différences liées à l'âge ainsi que les différences au sein même de la population pédiatrique. La variabilité entre patients adultes et pédiatriques est examinée, et entre enfants d'âges différents également.

Concernant la variabilité phénotypique entre les patients, les progrès réalisés pour comprendre l'expression génique liée à l'âge et le rôle des allèles génétiques sont expliqués. Les défis seront exposés, tout comme les nouvelles opportunités dans la recherche pharmacogénomique du paracétamol. (14)

3.2.1 Les enzymes de phase I

Des enzymes sont produites à partir des gènes du cytochrome P450. Il existe environ 60 gènes du CYP chez l'homme. Les polymorphismes (encore appelés variations communes) des gènes du cytochrome P450 peuvent affecter la fonction des enzymes. C'est surtout au niveau de la décomposition des médicaments qu'on observe les effets des polymorphismes. En effet, les

médicaments peuvent être métabolisés lentement ou rapidement, et ce, suivant le polymorphisme et le gène. Par exemple, la décomposition d'un médicament rapidement métabolisé est plus rapide et dans ce cas, pour que le médicament soit efficace, il sera peut être nécessaire d'augmenter la dose. (31)

L'hypothèse émise est que les différences interindividuelles d'activité des CYPs entraîneraient des différences de sensibilité à la toxicité des médicaments, particulièrement les médicaments activés par métabolisme pour former des métabolites toxiques. Les activités des CYPs varient avec des facteurs génétiques principalement (des facteurs environnementaux peuvent également rentrer en compte). (38)

La nature polymorphe des gènes du CYP affecte la réponse au médicament et les réactions indésirables. Les principaux allèles polymorphes du CYP sont présentés. Aussi, la régulation de microARN (miR) du CYP a été décrite.

3.2.1.1. CYP1A2

La base de données de nomenclature d'allèles de CYP, PharmVar, décrit plusieurs allèles variants du CYP1A2, pouvant provoquer une altération de l'expression des gènes ou de l'activité de l'enzyme. (39) Des polymorphismes ont été déterminés mais aucun n'a été testé pour sa relation avec le métabolisme du paracétamol. (14)

3.2.1.2. CYP2A6

La variation interindividuelle du CYP2A6 montre des différences ethniques importantes. Il a été démontré que des variants génétiques influencent son expression, son activité. Plusieurs polymorphismes ayant une signification fonctionnelle ont été identifiés. Les allèles CYP2A6 *2, *4, *5, *20 entraînent une suppression de l'enzyme. La délétion du CYP2A6 (CYP2A6 *4) a une fréquence plus élevée chez les Asiatiques que chez les Caucasiens et les Africains. Huit autres allèles conduisent à des diminutions d'activité enzymatique : CYP2A6 *6, *7, *10, *11, *12, *17, *18, *19. Donc, il y a une grande variation interethnique dans la capacité à métaboliser. (40)

3.2.1.3. CYP2E1

L'ethnicité et l'âge postnatal, mais pas le sexe, ont été retenus comme facteurs significatifs affectant l'expression développementale du CYP2E1. L'appartenance ethnique influe l'expression du CYP2E1. La teneur en protéines du CYP2E1 est plus élevée chez les Américains d'origine hispanique et les Européens du Nord que chez les Afro-Américains. De telles différences peuvent expliquer la variabilité du métabolisme du paracétamol. (14)

Dans une petite étude de cohorte, un polymorphisme de longueur de fragment de restriction RsaI du promoteur du CYP2E1 (rs2031920) a été associé à la demi-vie du paracétamol chez des sujets humains.

Les polymorphismes du CYP2E1 sont rares dans la région codante, et la plupart d'entre eux semblent ne pas avoir d'effet direct sur l'activité enzymatique. (35) Tout de même, trois polymorphismes affectant les régions codantes ont été établis. L'un d'eux, R76H ou CYP2E1 *2 (rs72559710) témoigne d'une activité catalytique réduite. Dans les populations chinoises, il a été identifié à une faible fréquence. Cependant, il n'a pas été retrouvé dans d'autres groupes ethniques. Une étude *in vitro* démontre que CYP2E1 *2 diminue l'expression des protéines et l'activité catalytique de l'enzyme. (14)

Le polymorphisme CYP2E1 *1D (un variant répété) amène à une activité métabolique grandissante du CYP et explique les différences d'appartenance ethnique dans l'expression développementale du CYP2E1. Étant donné la fréquence beaucoup plus élevée de CYP2E1 *1D dans les populations dérivées de l'Afrique noire, il est probable que cet allèle explique une partie de la variabilité de l'oxydation de paracétamol liée à la race.

Les Afro-Américains de génotype CYP2E1 *1D/*1D avaient une clairance d'oxydation inférieure à celle des *1C/*1D (de 42%) et des *1C/*1C (de 44%). Par conséquent, les Afro-Américains oxydent le paracétamol plus lentement que les Américains d'origine européenne, ce qui peut s'expliquer en partie par le polymorphisme CYP2E1 *1D. (41) Cette différence peut être partiellement expliquée par le polymorphisme CYP2E1 *1D, plus répandu dans les populations noires d'origine africaine.

Un SNP rs4512750 situé dans la région flanquante du CYP2E1 est fortement associé à l'expression de l'ARNm du CYP2E1 dans le foie. L'analyse *in silico* a démontré que ce polymorphisme était en déséquilibre de liaison (DL) fort avec deux polymorphismes (rs2480256 et rs2480257) situés au niveau de la CYP2E1 3'-UTR (région non traduite) ; qui pourraient modifier le ciblage des microARN (miR).

Dans une étude, la possibilité que des miR soient impliqués dans la modulation de l'expression du CYP2E1 par des SNP, a été examinée. Le but était de savoir si les SNP de la région non traduite 3'-UTR du CYP2E1 affectaient sa régulation par les miR. Les analyses de génotypage et de séquençage ont révélé que le SNP 1556T>A dans la région 3'UTR était en déséquilibre de liaison avec le SNP 1561A>G. Ce dernier SNP est lié à une diminution d'expression de l'ARNm du CYP2E1. Il a été démontré que le CYP2E1 humain est régulé de manière génotypique par miR-570. Effectivement, les niveaux de miR-570 sont en corrélation inverse avec les niveaux de protéine du CYP2E1. Auparavant, il avait déjà été démontré que le miR-378 régulait le CYP2E1 de façon négative, c'est-à-dire qu'il diminuait l'expression du CYP2E1. Ces résultats suggèrent que la régulation à la baisse indépendante du génotype par miR-378 et dépendante du génotype par miR-570 ont un impact sur les niveaux d'expression du CYP2E1 dans le foie. Les SNP dans la 3'-UTR du CYP2E1, les taux de miR-378 et de

miR-570 dans le foie humain seraient des facteurs de causalité de la variabilité interindividuelle de l'expression du CYP2E1 dans le foie. (34)

Or, aucune étude n'a testé l'association entre ces polymorphismes et le métabolisme ou la toxicité du paracétamol. (14)

Un SNP promoteur du CYP2E1 (rs2031920 C>T) est associé à une altération du métabolisme du paracétamol. Il est retrouvé fréquemment dans les populations d'Asie de l'Est, mais rarement dans les autres groupes ethniques. Les porteurs de l'allèle T variant homozygote de rs2031920 présentent un taux d'élimination du paracétamol doublé comparé aux individus CT et CC, ce qui implique une augmentation d'activité due au génotype mineur homozygote et des taux hépatiques de CYP2E1 plus élevés. Des niveaux élevés de CYP2E1 entraînent une augmentation de production de NAPQI et pourraient augmenter le risque d'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez les individus homozygotes TT. (42)

3.2.1.4. CYP3A4

Le CYP3A4, enzyme majeure du cytochrome P450, est impliquée dans le métabolisme du paracétamol. Le CYP3A4 semble être l'isoforme le plus abondant et le plus actif des P450s humains. Aujourd'hui, aucun lien entre polymorphismes et activité du CYP3A4 n'a été démontrée, même si plusieurs polymorphismes ont été observés dans la région du gène impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments.

Le CYP3A4 n'existe pas chez le fœtus. Tout de même, la contribution du CYP3A4 au cours du métabolisme est très élevée chez l'adulte. La recherche de variants alléliques dans le codage des régions du CYP3A4 a été effectuée, et 20 variants ont été décrits ; certains d'entre eux représentant des protéines d'activité diminuée. Le variant allélique décrit comme le plus important du CYP3A4 est le CYP3A4 *1B. Celui-ci est capable d'influencer l'expression génique. (40)

Le CYP3A4 est plus inductible avec des facteurs de transcription impliqués, comme le facteur nucléaire hépatocytaire 3-alpha (FoxA2), le récepteur du prégnane X (PXR) et le récepteur α activé par les proliférateurs de peroxyzomes. Auparavant, des études ont émis que les polymorphismes de ces facteurs pourraient faire varier indirectement la transcription du CYP3A4, par exemples : PPARA (rs4253728), PXR -6944CC (rs2472677), -6513CC (rs6438546) et -4356TT (rs13059232), ainsi que FOXA2 (rs1212275) et -415 (CGG)_n. Mais la relation entre ces polymorphismes et le métabolisme du paracétamol n'est pas explorée. Cependant, une grande inductibilité du CYP3A4 augmente la production de NAPQI et donc pourrait augmenter le risque de toxicité hépatique induite par le paracétamol. En conséquence, il paraît important d'étudier la place de ces polymorphismes dans la pharmacogénétique du paracétamol. (14)

Une étude a évalué l'activité du CYP3A4 concernant la bioactivation du paracétamol dans les hépatocytes humains de nombreux donneurs. L'activité du CYP3A4 est quantifiée et la cytotoxicité du paracétamol est évaluée dans les lots d'hépatocytes humains, grâce à la CI_{50} .

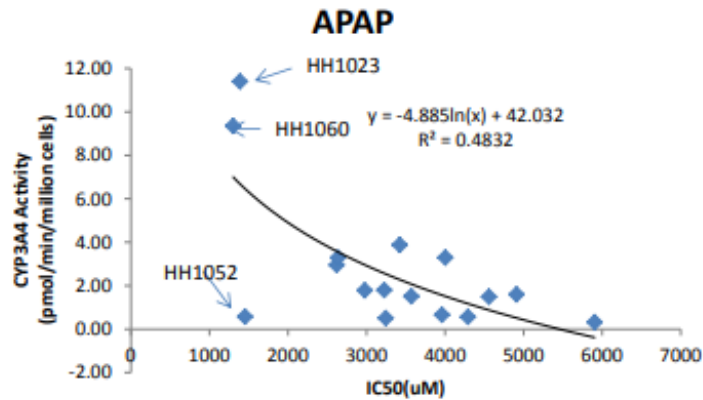


Figure 12 : Activité du CYP3A4 de lots d'hépatocytes en fonction des valeurs de la CI_{50} , d'après Utkarsh et al. (38)

Les deux lots d'hépatocytes (HH1023 et HH1060) avec les activités de CYP3A4 les plus élevées ont les valeurs de CI_{50} les plus basses : la corrélation est non linéaire. Ces lots sont donc très sensibles à l'hépatotoxicité du paracétamol.

Le CYP3A4 s'est révélé être le CYP le plus sensible aux médicaments hépatotoxiques ; c'est pourquoi son activité élevée constitue un facteur de risque de formation de métabolites toxiques d'où une lésion hépatique d'origine médicamenteuse, dose-dépendante. (38)

3.2.1.5. CYP3A5

Le CYP3A5 a une expression plus faible que le CYP3A4. Le CYP3A5 est transcrit dans le foie à des niveaux similaires à tous les stades de développement, bien qu'il soit exprimé de manière polymorphe. (40)

Des allèles influençant nettement l'activité du CYP3A5 ont été identifiés : CYP3A5 *3 (rs776746) et CYP3A5 *7 (rs41303343).

Dans une étude récente, il a été prouvé que des individus porteurs de l'allèle A (CYP3A5 *1), polymorphisme du CYP3A5, développaient une formation importante de NAPQI à partir du paracétamol par rapport aux individus porteurs de l'allèle G (CYP3A5 *3), sans activité du CYP3A5. (14) L'allèle mineur A, également appelé CYP3A5 *1, code un CYP fonctionnel alors qu'une protéine non fonctionnelle est produite à partir des gènes du CYP3A5 contenant l'allèle majeur G (rs776746 ; CYP3A5 *3). Le variant du CYP3A5 (rs776746 G>A) est donc associé à l'hépatotoxicité due au paracétamol.

L'allèle CYP3A5 *1 a été observé plus fréquemment dans les cas de surdosage intentionnel en paracétamol par rapport à tous les patients en insuffisance hépatique (avec en plus ceux en surdosage non intentionnel de paracétamol et ceux avec une autre cause que l'intoxication au paracétamol). (42) Cette découverte est compatible avec la bioactivation accrue du paracétamol par l'enzyme CYP3A5. L'allèle CYP3A5 *1 mérite une exploration approfondie, en tant que marqueur génomique potentiel d'un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol. (43)

Bien que la capacité du CYP3A5 à métaboliser le paracétamol n'ait pas été rapportée, une étude récente a montré que le CYP3A4 recombinant avait la capacité de bioactivation du paracétamol la plus élevée sur neuf CYPs hépatiques humains testés (autres que le CYP3A5), y compris le CYP2E1 et le CYP1A2. Étant donné le degré élevé de chevauchement de la sélectivité du substrat entre les enzymes CYP3A, il est probable que le CYP3A5 pourrait oxyder le paracétamol, et cette hypothèse devrait être vérifiée dans des études ultérieures. (43)

3.2.2. Les enzymes de phase II

3.2.2.1. UGT1A

Les polymorphismes des gènes codant pour les enzymes UGT pourraient expliquer la variabilité interindividuelle de la glucuronidation du paracétamol et le risque variable d'atteinte hépatique suite à un surdosage en paracétamol.

Les gènes UGT1A ont une organisation génomique unique sous la forme d'un tableau en tandem d'exons 1 suivi par les exons communs 2-5. En général, le déséquilibre de la liaison sur l'ensemble du locus UGT1A est élevé. (14)

Le polymorphisme c.1091 C>T, engendrant la substitution d'acide aminé de p.P364L sur l'exon 4 commun, a été étudié ; et plus particulièrement son effet sur la glucuronidation du paracétamol. Les activités enzymatiques portant la mutation des isoformes de l'UGT1 (UGT1A1, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10) ont été examinées, avec le paracétamol comme substrat. L'activité de glucuronidation vis-à-vis du paracétamol de p.P364L-UGT1A1, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9 et 1A10 était respectivement de 50,3%, 46,4%, 17,2%, 44,1%, 5,0% et 42,8% du type sauvage. p.P364L pourrait réduire l'activité des isoformes de l'UGT1. Pour tous les UGT1 testés ayant une activité sur le paracétamol, les activités de glucuronidation des UGT p.P364L étaient significativement inférieures à celles du type sauvage. UGT1A3 et 1A4 n'avaient aucune activité détectable. (44)

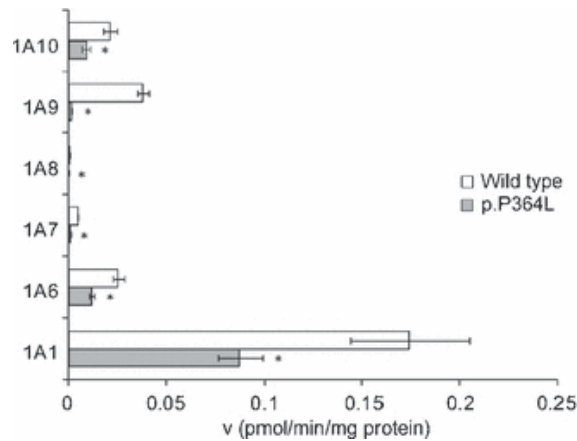


Figure 13 : Activités de glucuronidation du paracétamol par les UGT sauvages et p.P364L des UGT, d'après Mimura et al. (44)

Les colonnes indiquent la vitesse du type sauvage (blanc) et de p.P364L (gris) à une concentration en paracétamol de 20 mM. La vitesse de tous les p.P364L d'UGT1 était significativement inférieure à celles du type sauvage.

La p.P364L réduit l'activité de plusieurs UGT1. Cette mutation exon commune affecte l'activité de tous les UGT1 ; ayant des répercussions sur le métabolisme des médicaments et notamment du paracétamol. C'est une mutation courante dans la population japonaise, facteur de risque d'hépatotoxicité due au paracétamol. (44)

Dans une étude, des échantillons de banques de foies humains ont été génotypés pour les enzymes majeures de la glucuroconjugaison du paracétamol (UGT1A1, 1A6, 1A9, 2B15) et phénotypés pour l'activité de glucuroconjugaison du paracétamol. Il a été observé une association potentielle entre les SNP (rs10929303 C>T, rs1042640 C>G et rs8330 C>G) de la région UGT1A -3'UTR et l'augmentation d'activité de glucuronidation du paracétamol dans des microsomes hépatiques humains. Ces SNP ont un grand potentiel de changement de la disposition du paracétamol, qui est glucuronidé par plusieurs isoformes de l'UGT1A, car la 3'-UTR est partagée par tous les gènes de l'UGT1A. Les SNP UGT1A-3'UTR sont associés à des activités de glucuronidation plus élevées de paracétamol.

L'allèle variant rs8330 augmente l'activité de glucuronidation en modifiant l'épissage du transcrit primaire UGT1A, entraînant la rétention préférentielle de l'exon 5A par rapport à l'exon 5B. La traduction d'ARNm de l'UGT1A contenant l'exon 5B produit une protéine UGT1A tronquée, appelée variante de l'isoforme 2 (UGT1A *2), qui manque d'activité enzymatique et qui réprime l'activité enzymatique par rapport à l'isoforme de type sauvage. (14,42)

Les génotypes ont ensuite été mis en corrélation avec les activités de glucuronidation mesurées dans les mêmes échantillons de banque de foie à des concentrations de paracétamol représentant des concentrations plasmatiques typiquement associées à un usage thérapeutique (0,1 mM), à un surdosage (40 mM) et à une concentration intermédiaire (2 mM).

Tableau VI : Association de polymorphismes UGT avec l'activité de la glucuronidation du paracétamol microsomal mesurée à trois concentrations de substrat différentes dans 42 échantillons de banques de foies humains, d'après Court et al. (45)

Genotype		n	Acetaminophen Glucuronidation (pmol/min/mg Protein)								
			0.1 mM			2 mM			40 mM		
			Mean	S.D.	P Value	Mean	S.D.	P Value	Mean	S.D.	P Value
UGT1A9 -275T>A (rs6714486)	T/T	37	16.0	11.7	0.57	935	558	0.89	3272	1541	0.97
	T/A	5	19.7	17.1		885	420		3299	2026	
	A/A	0									
UGT1A9*22 (rs45625337)	*1/*1	16	12.3	6.7	0.10	782	401	0.056	2915	1299	0.053
	*1/*22	20	18.4	16.0		901	591		3142	1745	
	*22/*22	6	20.6	6.2		1414	470		4679	944	
UGT1A6*2	*1/*1	21	13	7.6	0.30	884	550	0.69	3157	1591	0.69
	*1/*2	14	19	17		762	595		2801	1572	
	*2/*2	7	9.9	3.5		771	415		2807	1182	
UGT1A1*28 (rs34815109)	*1/*1	6	10.4	3.6	0.18	774	455	0.8	2839	1292	0.77
	*1/*28	14	20.7	15.9		942	610		3310	1521	
	*28/*28	22	15.3	10.5		963	529		3372	1720	
UGT1A 1813C>T (rs10929303)	C/C	34	13.5	11.5	0.07	722	481	*0.01	2704	1271	*0.001
	C/T	11	19.9	13.3		1113	502		3787	1652	
	T/T	3	22.1	5.9		1551	540		5621	1197	
UGT1A 1941C>G (rs1042640)	C/C	33	13.7	11.7	0.17	733	484	*0.046	2710	1291	*0.01
	C/G	13	19.5	13.0		1118	563		3919	1772	
	G/G	2	19.1	3.6		1353	590		5041	921	
UGT1A 2042C>G (rs8330)	C/C	31	12.9	11.6	*0.035	718	490	*0.016	2681	1294	*0.002
	C/G	14	19.8	12.4		1037	499		3602	1569	
	G/G	3	22.1	5.9		1551	540		5621	1197	
UGT2B15*2 (rs1902023)	*1/*1	8	22.6	19.8	0.30	1284	778	0.32	4067	1857	0.14
	*1/*2	27	13.3	7.8		767	462		2830	1500	
	*2/*2	13	15.6	12.1		804	411		3202	1336	

*P < 0.05 for ANOVA on log transformed data.

Le tableau montre que seuls les SNP 3'UTR du gène UGT1A (rs10929303, rs1042640 et rs8330) sont associés à des activités de glucuronidation du paracétamol.

Les SNP UGT1A-3'UTR peuvent engendrer un déséquilibre d'expression allélique. L'analyse des niveaux d'ARNm spécifiques à l'allèle est possible, étant donné que les SNP UGT1A-3'UTR sont présents dans le transcrit d'ARNm mature. Il s'agit de déterminer s'il existe un déséquilibre de l'allèle, qui permettrait de vérifier la présence d'un élément expliquant l'augmentation de la glucuronidation induite par l'UGT1A. Les résultats montrent une tendance à la hausse des niveaux d'ARNm d'allèle variant par rapport à l'allèle de référence. Ces taux d'ARNm variant plus élevés n'étaient statistiquement significatifs que pour rs1042640, même si rs8330 s'est rapproché de la signification statistique. (45)

Les SNP UGT1A-3'UTR sont associés à une insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol. La glucuronidation, principal mécanisme d'élimination du paracétamol, devrait protéger contre les effets hépatotoxiques du paracétamol si celle-ci est plus élevée.

Des échantillons d'ADN ont été utilisés pour comparer les fréquences du génotype du SNP de l'UGT1A-3'UTR chez des patients qui avaient développé une insuffisance hépatique aiguë non intentionnellement avec utilisation chronique de paracétamol, intentionnellement avec une surdose aiguë de paracétamol, ou pour d'autres causes.

Tableau VII : Comparaisons des fréquences génotypiques du polymorphisme de nucléotide simple UGT1A-3'UTR, déterminées chez des patients (N = 261 au total) qui avaient développé une insuffisance hépatique aiguë soit involontairement par suite d'une utilisation chronique de paracétamol (n = 79), soit intentionnellement suite à un surdosage aigu de paracétamol (n = 79), ou d'autres causes que le paracétamol (n = 103), d'après Court et al. (45)

Genotype		Acetaminophen						Other Causes		
		Unintentional			Intentional			N	(%)	P Value
		N	(%)	P Value	N	(%)	P Value			
rs10929303	C/C	57	(72)	*0.025	43	(54)	0.094	62	(60)	0.61
	C/T+T/T	22	(28)		36	(46)		41	(40)	
rs1042640	C/C	57	(72)	*0.045	47	(59)	0.41	61	(59)	0.28
	C/G+G/G	22	(28)		32	(41)		42	(41)	
rs8330	C/C	56	(71)	*0.027	42	(54)	0.13	60	(58)	0.50
	C/G+G/G	23	(29)		36	(46)		43	(42)	

n = number of patients with each genotype group.
 * P < 0.05 for χ^2 test comparing differences in genotype numbers for the indicated acute liver failure group compared with the summed genotype numbers for the other two acute liver failure groups using the dominant effect genetic model (homozygous reference versus heterozygotes plus homozygous variant genotypes).

Des différences de fréquence de génotype ont été trouvées entre ces sous-groupes de patients présentant une insuffisance hépatique aiguë induite par le paracétamol. Plus exactement, tous les génotypes de variants d'UGT1A-3'UTR étaient sensiblement sous-représentés dans le sous-groupe non intentionnel d'hépatotoxicité par le paracétamol par rapport aux deux autres sous-groupes.

La fréquence des allèles rs8330 varie selon les populations d'origine géographique différente. Comme les phénotypes (glucuronidation du paracétamol et risque d'hépatotoxicité induite par le paracétamol) qui ont été associés au SNP rs8330 peuvent varier d'une population à l'autre en fonction de leur origine géographique, les fréquences d'allèle mineur déterminées pour rs8330 ont été comparées dans cette étude.

Tableau VIII : Comparaison des fréquences d'allèle mineur (FAM) de rs8330 déterminées pour les sujets de la présente étude avec les valeurs publiées ou les valeurs de base de données de différentes populations humaines, d'après Court et al. (45)

Sample Source	Population	No. of Alleles	MAF	Reference
Unintentional acetaminophen-induced acute liver failure patients	White American	158	0.16	This study
Intentional acetaminophen-induced acute liver failure patients	White American	158	0.26	This study
Acute liver failure patients from causes other than acetaminophen	White American	206	0.22	This study
Tufts liver bank samples	White American	96	0.21	This study
French Canadian cohort	French Canadian	508	0.22	Menard et al., 2009
1000Genomes	European	758	0.22	1000 Genomes ^b
Hapmap	Utah residents from Northern & Western Europe	120	0.23	dbSNP ^a
1000Genomes	Admixed American	362	0.25	1000 Genomes ^b
1000Genomes	African	492	0.39	1000 Genomes ^b
Hapmap	Yoruba in Ibadan, Nigeria	120	0.50	dbSNP ^a
Patients given irinotecan or antiarrhythmics	Japanese	602	0.11	Saeki et al., 2006
Seon-Young Kim, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology	Korean	178	0.13	dbSNP ^a
1000Genomes	East Asian	572	0.13	1000 Genomes ^b
Hapmap	Japanese in Tokyo, Japan	88	0.16	dbSNP ^a
Hapmap	Han Chinese in Beijing	90	0.16	dbSNP ^a

SNP, single nucleotide polymorphism.
^a dbSNP project data: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8330.
^b 1000 Genomes Project data: <http://browser.1000genomes.org>.

Des différences géographiques importantes avec les basses fréquences ont été observées pour les populations d'Asie de l'Est (0,11–0,16), avec des fréquences élevées pour les populations africaines (0,39 et 0,50) et des fréquences intermédiaires pour les populations ancestrales européennes («blanches») (0,21–0,25). Conformément à la race ou à l'appartenance ethnique rapportée des donneurs d'échantillon d'ADN utilisés dans cette étude, la fréquence des allèles pour les échantillons de la banque de foies humains était de 0,21, les sujets avec insuffisance hépatique aigüe intentionnelle induite par le paracétamol 0,22, et les sujets avec insuffisance hépatique aigüe provenant d'autres causes 0,26, ressemblant le plus à celles d'autres populations ancestrales européennes ; alors que les sujets avec insuffisance hépatique aigüe non intentionnelle avaient une fréquence considérablement plus basse (0,16).

Cette étude est une des premières à identifier des polymorphismes génétiques associés à la variabilité interindividuelle de la glucuronidation du paracétamol dans le foie humain. Seuls les SNP situés dans l'UGT1A-3'UTR sont associés à une glucuronidation variable du paracétamol. Ces SNP ont plus d'impact sur la disposition des médicaments (tels que le paracétamol) que ceux situés dans des gènes individuels de l'isoforme UGT1A. Parmi les trois SNP UGT1A-3'UTR, le SNP rs8330 est probablement le biomarqueur le plus pertinent de la glucuronidation du paracétamol sur une large gamme de doses de paracétamol (cliniques à toxiques). L'association de la glucuronidation du paracétamol avec le génotype était la plus forte pour le rs8330, ce qui suggère que ce dernier pourrait être le SNP causal plutôt qu'un autre variant lié sur le même bloc d'haplotype UGT1A-3'UTR. Nous n'avons trouvé aucune preuve que les SNP de l'UGT1A-3'UTR aient une influence sur la stabilité de l'ARNm ou sur l'efficacité de la traduction, notamment en modifiant les sites de liaison des microARN ou d'autres régulateurs post-transcriptionnels. Cependant, le dosage de l'ARN hépatique hétérozygote par allèle a suggéré l'existence d'un déséquilibre statistiquement significatif (bien que faible) avec des taux d'ARNm plus élevés des allèles variants par rapport aux allèles de référence. (45)

Les comparaisons avec les données publiées suggèrent que la fréquence de l'allèle rs8330 chez les patients présentant une toxicité non intentionnelle par paracétamol était inférieure à celle attendue pour une population blanche d'origine européenne. Comparées aux populations européennes, les données relatives à rs8330 prévoient également que les populations africaines devraient avoir des taux de glucuronidation de paracétamol plus élevés associés à une fréquence plus élevée de rs8330, tandis que les populations de l'Asie de l'Est présentant une fréquence plus faible de rs8330 devraient avoir des taux de glucuronidation de paracétamol plus faibles.

L'allèle variant rs8330 G démontre un effet protecteur par l'amélioration de la glucuronidation du paracétamol et de la désintoxication ; et garantit un risque d'hépatotoxicité diminué dû à la glucuronidation accrue du paracétamol. A l'inverse, cela impliquerait que les non-porteurs de cet allèle, c'est-à-dire le génotype rs8330 CC, courraient un risque accru d'hépatotoxicité au paracétamol non intentionnelle. (43) Des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier la relation entre les polymorphismes génétiques, le métabolisme du paracétamol et la sensibilité à la toxicité du paracétamol dans différentes populations humaines. (45)

3.2.2.2. UGT1A1

Des variants alléliques peuvent être responsables d'un changement de fonction d'une enzyme qui métabolise un médicament, influant sur la clairance. Dans cette étude de 2007, des ensembles de microsomes hépatiques ont été isolés de sujets génotypés afin d'évaluer le potentiel de certains médicaments à devenir substrats sélectifs de l'UGT1A1 ; et ainsi prévoir la modification de la pharmacocinétique chez des patients présentant un polymorphisme de l'UGT1A1. Le paracétamol a montré des taux de métabolisme similaires, indépendamment du génotype de l'UGT1A1. Il ne semble pas exister de modèle relatif au génotype pour sa glucuronidation. (46)

Il a été démontré que les variants de l'UGT1A isoforme 2 (UGT1A *2) exprimés dans les lignées cellulaires diminuent l'activité de glucuronidation des enzymes de l'isoforme 1 (UGT1A *1), mais aucun effet sur la glucuronidation du paracétamol n'avait été rapporté.

Des expériences similaires ont été menées pour déterminer si le variant UGT1A1 *2 inhibait également la glucuronidation du paracétamol induite par UGT1A1 *1 en utilisant des lignées de cellules HEK293 exprimant de manière stable UGT1A1 *1 seul ou les deux UGT1A1 *1 et UGT1A1 *2. (45)

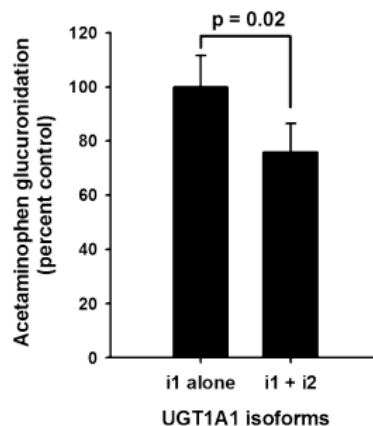


Figure 14 : Effet répressif du variant UGT1A *2 sur l'activité de glucuroconjugaison du paracétamol à médiation UGT1A *1, d'après Court et al. (45)

Les données ont été exprimées en pourcentage d'activités dans les lignées cellulaires et ont été ajustées pour tenir compte du contenu relatif en UGT1A1 *1 de chaque lignée cellulaire. Cette figure montre les activités de glucuronidation du paracétamol mesurées dans des lignées de cellules HEK293 exprimant de manière stable UGT1A1 *1 seul ou les deux UGT1A1 *1 et UGT1A1 *2.

Une expression stable a tendance à entraîner des niveaux de protéines exprimés inférieurs, probablement plus proches des niveaux observés dans les hépatocytes humains. UGT1A1 *2 a également entraîné une inhibition significative de la glucuronidation induite par UGT1A1 *1, bien que l'effet ait été légèrement moindre, se rapprochant d'une diminution de 30%. L'effet

répressif évident de la co-expression du variant *2 sur la glucuronidation du paracétamol induite par la forme *1 de UGT1A1 a été démontré. Les deux variants d'isoformes de l'UGT1A sont des répresseurs de la glucuronidation du paracétamol. (14,45)

La diversité génétique explique la variabilité interindividuelle de l'UGT1A1 ; d'où une différence de glucuronidation suivant les individus. L'étude vise à analyser l'effet de deux SNP (rs10929303 et rs8330) du gène UGT1A1 sur le statut de glucuronidation du paracétamol chez des individus en bonne santé. Le génotype de type sauvage associé à des phénotypes rapides de glucuronidation était le plus fréquent pour les deux SNP. Une distribution bimodale et trimodale permet de différencier l'activité de glucuronidation suivant différents groupes ethniques ; c'est-à-dire que les individus peuvent être classés en glucuronidateurs lents et rapides (distribution bimodale) ou glucuronidateurs lents, intermédiaires et rapides (distribution trimodale). Généralement, un SNP dans UGT1A1 entraîne une expression et une activité enzymatique réduites de l'UGT, prédisposant à un état clinique appelé ictère (retrouvé dans le syndrome de Crigler-Najjar). Le polymorphisme UGT1A1 *28 est associé à une diminution de glucuronidation de la bilirubine par les UGT hépatiques (observée dans le syndrome de Gilbert), entraînant également une altération du métabolisme du paracétamol. (47) Le concept émergent de « médecine de précision » pourrait être approuvé grâce à la caractérisation phénotypique et génotypique d'UGT1A1 dans une population en bonne santé.

Le statut de glucuronidation de l'UGT1A1 a été déterminé après une dose orale unique de 1000 mg de paracétamol chez des participants en bonne santé. La concentration de paracétamol et de glucuronide-paracétamol a été mesurée une heure et demie après la prise, grâce aux échantillons de sang prélevés. Le rapport métabolique glucuronide-paracétamol / paracétamol a été calculé chez les hommes et les femmes. Dans cette étude, les sujets volontaires ont été génotypés. Les deux SNP rs8330 et rs10929303 ont été étudiés dans la région 3' non traduite du gène UGT1A1 et des allèles mutants ont été identifiés comme étant des allèles ayant une substitution aux positions des nucléotides 2042 et 1813, respectivement.

Les principaux génotypes du SNP rs10929303 sont C/C et C/T et ceux du SNP rs8330 sont C/C et C/G, respectivement chez l'homme et la femme. La distribution des fréquences allélique et génotypique des deux SNP a été étudiée chez les deux sexes. Il en résulte que ces fréquences alléliques et génotypiques ne diffèrent que peu entre hommes et femmes. La concordance entre le génotype et le phénotype révèle un degré d'association exceptionnel entre ces deux caractères, chez les hommes comme chez les femmes pour les deux SNP. Entre ces deux sexes, aucune association de phénotypes glucuronidateurs spécifiques n'a été observée. (48)

Le polymorphisme génétique de la famille UGT1A attribue une activité diminuée de l'UGT, pathologique. La capacité de conjugaison de la bilirubine par UGT1A1 est entraînée par les allèles mutants du gène UGT1A1. Le polymorphisme de l'UGT1A1 contribue à la susceptibilité de l'individu à diverses pathologies, du fait du processus altéré d'inactivation et de détoxification des xénobiotiques. (48)

L'objectif principal de l'étude était d'analyser la concordance entre le phénotype glucuronidation et le génotype UGT1A1. Effectivement, les résultats ont montré une bonne association entre le génotype de l'UGT1A1 pour les deux SNP (rs10929303 et rs8330) et la capacité de glucuronidation du paracétamol. La population étudiée a présenté une distribution phénotypique trimodale de la capacité de glucuronidation des individus (à l'aide du rapport glucuronide-paracétamol/paracétamol) ; les volontaires ont donc été classés en glucuronidateurs lents, intermédiaires et rapides. (48)

Pour conclure cette étude, les phénotypes UGT1A1 codés par des allèles de type sauvage (C/C) pour les deux SNP (rs10929303 et rs8330) sont classés en tant que glucuronidateurs rapides, sur la base de leur statut de glucuronidation du paracétamol plasmatique. Les individus avec des allèles homozygotes mutants pour les deux SNP (T/T pour rs10929303 et G/G pour rs8330) ont présenté un phénotype glucuronidateur lent. Mais encore, les participants avec des allèles hétérozygotes ont été classés comme glucuronidateurs intermédiaires. (48)

Le métabolisme du paracétamol serait altéré par le polymorphisme UGT1A1 *28, caractéristique du syndrome de Gilbert ; mais ceci reste controversé suivant les études. (24) Le syndrome de Gilbert est représenté par une hyperbilirubinémie chronique non conjuguée. Le métabolisme du paracétamol a été étudié chez des sujets atteints de ce syndrome, par rapport à des sujets témoins. La formation de glucuronide-paracétamol était inférieure de 31 % et la bioactivation était 1,7 fois supérieure par rapport aux témoins normaux. La glucuronidation était inversement corrélée à la bioactivation chez tous les sujets, signifiant qu'une diminution de la voie majeure du métabolisme peut engendrer une toxicité supérieure des médicaments. Les personnes atteintes du syndrome de Gilbert expriment une glucuronidation moindre ; donc une sensibilité accrue à l'hépatotoxicité du paracétamol. (44) Dans une étude plus récente que la précédente, les patients atteints de ce syndrome pourraient être plus exposés à des effets secondaires inattendus suite à la prise de paracétamol ou d'autres médicaments substrats de l'UGT1A1. (49)

3.2.2.3. UGT1A6

Chez les nouveau-nés, les observations *in vivo* énoncent la faible activité de glucuronidation du paracétamol. En plus de cette activité phénotypique à faible glucuronidation, les observations *in vivo* de la glucuronidation du paracétamol, principalement par l'UGT1A6, présentent une grande variabilité interindividuelle. (37)

La contribution d'UGT1A6 *2 est modeste lors de la glucuronidation du paracétamol. Les microsomes hépatiques humains exprimant UGT1A6 *2/*2 ont participé à une glucuronidation plus importante du paracétamol qu'UGT1A6 *1/*1. (24)

Trois régions SNP codant pour UGT1A6 [S7A (rs6759892), T181A (rs2070959) et R184S (rs1105879)] ont été retenues pour avoir un effet quantifiable sur la glucuronidation. En

comparaison à l'UGT1A6 *1, l'UGT1A6 *2 présentait des valeurs de clairance intrinsèque deux fois plus élevées. Ces SNP expliqueraient 15 à 20% de la variabilité de la glucuronidation des UGT, 13 fois supérieure. Néanmoins, l'importance de ces allèles dans la pharmacogénétique du paracétamol doit être validée. (14)

Les effets de l'UGT1A6 *2 ont été évalués sur la glucuronidation du paracétamol par UGT1A6 *1, transitoirement dans les cellules HEK293.

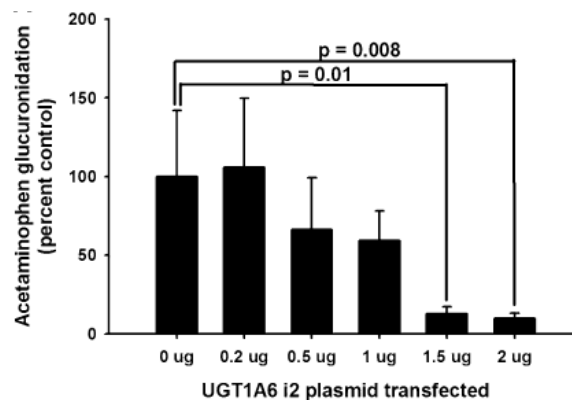


Figure 15 : Effet répressif du variant UGT1A *2 sur l'activité de glucuroconjugaison du paracétamol à médiation UGT1A *1, d'après Court et al. (45)

Cette figure montre les activités de glucuronidation de paracétamol mesurées dans des cellules HEK293 transfectées de manière transitoire avec des plasmides codant UGT1A6 *1 (2 μ g) et des quantités croissantes de UGT1A6 *2 (0 à 2 μ g). Les données ont été exprimées en pourcentage d'activités dans les puits témoins sans UGT1A6 *2.

Il existe un profond effet dépendant de la dose de UGT1A6 *2 sur la glucuronidation du paracétamol, une inhibition de près de 90% étant observée avec des quantités de 1,5 μ g ou plus de plasmide cotransfecté. L'effet répressif évident de la co-expression du variant *2 sur la glucuronidation du paracétamol induite par la forme *1 de l'UGT1A6 a été démontré. (45)

3.2.2.4. UGT1A9

La variabilité pharmacogénétique de l'UGT1A9 (spécifiquement rs3832043) pourrait jouer un rôle dans le métabolisme différentiel du paracétamol, alors qu'on pensait auparavant que l'UGT1A9 avait peu de conséquences chez le nouveau-né. Une étude très récente de 2018 sur des nouveau-nés a montré que l'incorporation du génotype dans la région promotrice du gène UGT1A9 (rs3832043, T₉ > T₁₀) a permis de modifier la clairance du métabolite glucuronide formé. Les sujets avec le polymorphisme UGT1A9 T₁₀, indiquant l'insertion d'un nucléotide supplémentaire à la thymidine, ont présenté une diminution de la clairance du glucuronide-paracétamol de 42% par rapport à leurs homologues de type sauvage. Le génotype T₁₀ de l'UGT1A9 est donc associé à une diminution de glucuronidation du paracétamol. La fréquence allélique de l'allèle T₁₀ est relativement élevée (de 40%) dans la plupart des groupes ethniques, mais nettement plus élevée (de 60%) chez les personnes d'origine japonaise. (50)

T275A et C2152T dans la région promotrice du gène UGT1A9 ont été reconnus pour altérer l'activité de glucuronidation du paracétamol. Ils ont été affiliés à une importante activité enzymatique ; mais étant donné leur prévalence allélique faible (12% et 8% respectivement) dans le petit échantillon étudié, un échantillon de plus grande taille est nécessaire afin d'évaluer leur impact sur la glucuronidation du paracétamol. (24)

3.2.2.5. UGT2B15

La variation du niveau de glucuronidation a été associée à une variabilité interindividuelle du polymorphisme de l'UGT2B15. L'association entre phénotype (glucuronidation du paracétamol) et génotype (UGT2B15) a été examinée dans une population en bonne santé. Les phénotypes et génotypes ont été classés selon le modèle trimodal : glucuronidation lente, intermédiaire, rapide. Un génotype UGT2B15 a représenté un glucuronidateur rapide en présence d'allèle de type sauvage. Dans cette étude, l'association entre génotype et phénotype a permis d'analyser le statut de glucuronidation du paracétamol. (51)

Le polymorphisme faux-sens (rs1902023 ; G>T) dans le gène UGT2B15, appelé UGT2B15 *2, influence significativement la glucuronidation du paracétamol ; ce qui permet de confirmer le rôle *in vivo* de l'UGT2B15 dans la glucuronidation du paracétamol. (24) La clairance plasmatique du paracétamol variait selon le génotype UGT2B15 *2 directement proportionnelle au nombre d'allèles T variants. UGT2B15 *2 est associé à des rapports de concentration glucuronide/paracétamol moins élevés dans l'urine et dans le sang. De plus, UGT2B15 *2 est associé à une augmentation des concentrations plasmatiques d'adduits protéiques du NAPQI, et celles-ci sont corrélées négativement à la glucuronidation du paracétamol. Les transporteurs de rs1902023 peuvent métaboliser plus lentement le paracétamol, entraînant une augmentation de disponibilité du paracétamol pour le métabolisme oxydatif en NAPQI, et les lésions hépatiques qui en découlent. (41)

Le génotype UGT2B15 *2 était la seule variable prédictive de la clairance plasmatique de paracétamol, de la clairance de la glucuronidation et des concentrations plasmatiques d'adduits protéiques à partir de paracétamol. Cela est probablement dû au fait que l'UGT2B15 *2 provoque une diminution de la glucuroconjugaison de paracétamol, ce qui entraîne une disponibilité accrue de paracétamol pour le métabolisme oxydatif du NAPQI, qui se lie ensuite à des protéines qui peuvent ensuite être détectées dans le plasma. À l'appui de cela, les concentrations plasmatiques d'adduits de protéines paracétamol étaient très fortement et négativement corrélées à la glucuronidation de paracétamol. (41)

3.2.2.6. SULT

Le sulfate est essentiel dans la biotransformation de plusieurs composés par sulfatation (conjugaison de sulfotransférases). Une capacité de sulfatation dégradée altère le

métabolisme. Etant donné le rôle du sulfate dans le métabolisme du médicament et l'augmentation de la sensibilité à l'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez les souris SLC13A1, l'hypothèse émise est que les individus porteurs de variants ont des taux élevés d'aminotransférases dans le foie. SLC13A1 code le transporteur du sulfate. Le but est d'étudier les associations entre les génotypes (les quatre SNP de SLC13A1) modifiant le sulfate et les phénotypes cliniques pertinents (comprenant les taux d'aminotransférases). (52)

Deux SNP faux-sens (N174S et R237C) et deux SNP non-sens (R12X et W48X) dans SLC13A1 seraient associés à une altération de sulfate sérique. On note un effet de réduction du sulfate de R12X et de W48X sur SLC13A1. R12X est la seule variante à perte de fonction. N174S était associé à un sulfate sérique supérieur. Aucune association n'a été remarquée entre R237C et sulfate sérique. L'importance accrue des deux SNV, R12X et W48X de SLC13A1, témoigne que ces deux loci sont des déterminants génétiques de sulfate sérique. Cette étude démontre également le potentiel de caractérisation de variants rares qui entraînent une perte de fonction. (52)

Compte tenu du rôle du sulfate dans le métabolisme du médicament, l'association entre les porteurs de SNP non-sens de SLC13A1 et les niveaux d'aminotransférases ont été évaluées. Les taux d'ALAT et d'ASAT étaient largement supérieurs chez les porteurs de SNP non-sens de SLC13A1 par rapport aux non porteurs ; ce qui suggère une atteinte des cellules hépatiques. En accord avec le rôle du sulfate dans la détoxification des xénobiotiques et la protection contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, les porteurs de SNP non-sens SLC13A1 avaient des taux d'aminotransférases plus élevés par rapport aux non porteurs. (52)

L'augmentation des taux d'aminotransférases observée dans les SLC13A1 non-sens confirme que les porteurs de SNP sont compatibles avec une susceptibilité accrue aux médicaments métabolisés par sulfatation. Ceci est dû à une diminution de transport entrant de sulfate dans les cellules, entraînant une diminution de la capacité à détoxifier les xénobiotiques. (52)

Chez certains patients plus sensibles aux effets indésirables du paracétamol, il est possible que l'on retrouve les SNPs décrits ci-dessus. Cependant, la faible fréquence de ces mutations dans la population générale n'en fait pas des marqueurs appropriés quant à l'évaluation du risque de toxicité du paracétamol.

3.2.2.7. SULT1A1

SULT1A1 catalyse la sulfatation du paracétamol. Les polymorphismes génétiques du gène humain SULT1A1 définissent trois allèles : SULT1A1 *1, *2, *3. Les fréquences alléliques varient selon les populations ethniques. (53)

La variante SULT1A1 *2 a rarement été étudiée dans le contexte de la pharmacocinétique des médicaments. Par conséquent, des études futures sont nécessaires pour évaluer les

associations de sulfatation de paracétamol avec d'autres variants de *SULT1A1*, en particulier les SNPs de *SULT1A1*. (41)

3.2.2.8. GST

L'étude a été faite chez 104 patients en surdosage de paracétamol : les polymorphismes des gènes codant pour trois enzymes différentes de la GST sont analysés. Une association entre gène *GST-1* et glutathion a été trouvée. En effet, des souris dépourvues de gène *GST-1* ont montré une résistance à l'hépatotoxicité due au paracétamol, du fait de taux plus élevés de glutathion. (45)

Une autre étude avait pour but d'identifier le rôle des gènes de la glutathion S-transférase (GST) chez des patients intoxiqués au paracétamol ; ainsi que de déterminer si les variants génétiques des gènes *GST-M1*, *P1* et *T1* de la GST reflétaient des facteurs de risque chez ces patients (étant associés à un faible TP). Autrement dit, les patients intoxiqués au paracétamol ont été génotypés dans le but de rechercher si un génotype en particulier serait associé au risque d'engendrer un faible TP et d'être intoxiqué au paracétamol. Les variants alléliques étudiés étaient *GSTT1*, *GSTM1* et *GSTP1*. Pour se faire, le temps de prothrombine (TP) est étudié car c'est un marqueur sensible de pronostic de survie chez ces patients. C'est d'ailleurs le meilleur indicateur de survie selon les critères du *King's College Hospital* en cas de transplantation de foie suite à une lésion hépatique due à un surdosage en paracétamol. Des valeurs de TP diminuées indiquent un mauvais pronostic alors que des valeurs stables ou augmentées font preuve de bon pronostic. Aucune association significative entre TP et génotypes *GSTP1* et *GSTM1* n'a été trouvée. Par contre, une association limite a été détectée entre TP élevé et génotype de délétion homozygote *GSTT1* ; par rapport à deux copies fonctionnelles du gène. Soit le génotype de délétion homozygote *GSTT1* pourrait être associé à un bon pronostic chez les patients intoxiqués au paracétamol et traités tardivement par la NAC (après 12 heures post-ingestion), avec une diminution du risque de maladies hépatiques ou de décès. L'association a une signification statistique limite qui doit être confirmée avant de mettre en place un génotypage GST dans la procédure des patients intoxiqués au paracétamol. Néanmoins, ces tests deviennent de moins en moins chers et peuvent facilement être réalisés en laboratoire en quelques heures. (54)

Les fréquences du variant homozygote du génotype *GSTP1* (Val/Val) chez les patients intoxiqués au paracétamol étaient plus faibles que dans la population en bonne santé ; ce qui indique que le génotype *GSTP1* Val/Val peut réduire le risque d'intoxication au paracétamol. On devrait s'attendre à trouver une association entre ce génotype et le niveau de TP ; mais ce n'est pas le cas. La petite taille de l'échantillon constitue une limite à cette étude et de plus, une faible fréquence de ce génotype a été observée. Il serait nécessaire de faire des études supplémentaires, et sur un échantillon plus grand afin de vérifier ces résultats. Sans connaître les mécanismes mis en cause, il a été décrit que les porteurs du génotype variant homozygote *GSTP1* peuvent avoir un risque d'intoxication au paracétamol moindre. (54) Et les souris *GSTP1* *-/-* et *GSTM1* *-/-* présentent une résistance accrue à la toxicité du paracétamol. (55)

L'isoforme pi de la GST (GSTP) appartient à la famille de la GST, des enzymes qui catalysent la conjugaison d'espèces électrophiles avec du glutathion réduit (GSH), jouant un rôle important dans la détoxification de ces métabolites électrophiles. Le GSTP aurait un rôle dans la signalisation cellulaire et protégerait contre la toxicité induite par le paracétamol. Chez la souris, il a été démontré que la suppression de GSTP entraîne une diminution de la sensibilité à l'hépatotoxicité au paracétamol. La toxicité serait accrue en l'absence de GSTP, due à une diminution de capacité de conjuguer le NAPQI avec le glutathion. Le GSTP1 semble être le plus efficace des GST dans la conjugaison du NAPQI. Le rôle de GSTP1 dans la signalisation cellulaire a été décrit, plus particulièrement son augmentation de régulation des mécanismes de défense antioxydants, important concernant la toxicité du paracétamol. (56)

On note une différence protéique majeure entre GSTP1, GSTP2 et souris nulles et de type sauvage : la protéine anti-oxydante (AOP2). Un polymorphisme dans le gène AOP2 entraîne deux variants de la protéine, montrant une altération marquée de pi. Afin d'évaluer une éventuelle association entre polymorphisme de l'AOP2 et sensibilité à l'hépatotoxicité au paracétamol, la toxicité du paracétamol a été étudiée dans un groupe de souris nulles pour GSTP1/2. Ces souris semblaient exprimer le variant aspartate plus abondamment que les types sauvages. Le but était d'identifier les souris porteuses de l'un ou l'autre des variants d'AOP2 et de corréliser leur statut génétique avec la toxicité, évaluée par l'élévation des transaminases. Mais, bien que l'AOP2 joue un rôle dans la défense, il semble peu probable que les variants d'AOP2 présentent une activité différentielle concernant la protection contre la toxicité du paracétamol. L'étude a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre étendue des lésions hépatiques et génotype AOP2 chez les souris déficientes en GSTP1/2. Les variants de cette protéine ne sont pas impliqués dans la résistance au paracétamol. On retient l'effet protecteur du GSTP dans la suppression de l'hépatotoxicité au paracétamol. (56)

Une étude évalue les rôles potentiels des enzymes de transsulfuration (essentielle à la formation de cystéine) dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol : la cystathionine γ -lyase (CTH) et la cystathionine β -synthase (CBS) ; à l'aide de gènes hémizygotés CBS +/- et CTH +/- et de souris homozygotés knock out CTH -/-. Après injection de paracétamol, les taux d'ALAT et d'ASAT étaient très élevés chez les souris CBS +/-, CTH +/- et CTH -/- mais pas chez les souris de type sauvage. De plus, il a été démontré que le GSH hépatique s'épuisait fortement chez les souris CTH -/- traitées par paracétamol. Le polymorphisme ou la suppression de l'un ou l'autre des gènes de transsulfuration peut conférer des différences d'activité des gènes ainsi qu'une vulnérabilité accrue à l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. Les enzymes de transsulfuration CBS et CTH sont essentielles pour maintenir des niveaux de GSH hépatiques capables de protéger contre l'hépatotoxicité liée au paracétamol. (55)

Un système modèle basé sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes a permis de s'interroger sur le fait qu'une variation génétique en aval de la formation de NAPQI pourrait faire varier le risque d'hépatotoxicité. Autrement dit, les associations entre SNP et cytotoxicité induite par le NAPQI ont été étudiées. L'étude se concentre sur le NAPQI plutôt sur le paracétamol. La

contribution de la voie du GSH, importante pour la détoxification du NAPQI, a été étudiée afin d'observer d'éventuelles variations de toxicité du NAPQI. Les gènes de la voie du GSH ne semblaient pas être des biomarqueurs utiles à la variation de cytotoxicité dépendante du NAPQI. Le glutathion n'est pas un biomarqueur sensible pour prédire l'évolution de la lésion hépatique. (57,58)

Dans cette étude, la résistance relative des souris femelles C57BL / 6 aux dommages hépatiques induits par le paracétamol par rapport aux souris mâles C57BL / 6 a été exploitée, afin d'identifier la ou les causes de la sensibilité. Pour se faire, les chercheurs utilisent des souris hétérozygotes (HZ) ou nulles (KO) pour la sous-unité modificatrice du glutamate-cystéine ligase (Gclm), afin de titrer la toxicité relative aux souris de type sauvage (WT). Gclm est important pour la synthèse *de novo* efficace du glutathion (GSH). Du paracétamol à une concentration de 300 mg/kg a été administrée aux souris, recueillies à 0, 0,5, 1, 2, 6, 12 et 24 heures. Des souris mâles ont présenté une nette élévation du taux d'ALAT sérique au bout de 6 heures. Les souris KO femelles présentaient des dommages hépatiques induits par le paracétamol comparables à ceux des souris mâles. Au contraire, les souris femelles WT et HZ ont présenté une toxicité minimale à chaque instant. Des souris mâles et femelles appariées aux génotypes présentaient des adduits de protéines de paracétamol comparables, les souris Gclm KO conservant des adduits significativement plus importants. L'ATP était épuisé chez les souris qui présentaient une toxicité, suggérant une altération de la fonction mitochondriale. Effectivement, la peroxiredoxine-6, dépendante du GSH, a été rarement adduite par le paracétamol dans les mitochondries chez les souris femelles, mais préférentiellement adduite chez les souris mâles. Ces résultats renforcent les mécanismes parallèles de toxicité dans lesquels l'appauvrissement continu en GSH et l'addition de peroxiredoxine-6 au paracétamol entraînent l'effondrement de la fonction des mitochondries et la mort des hépatocytes. En conclusion, l'association de peroxiredoxine-6 sensibilise les souris mâles C57BL / 6 à la toxicité du paracétamol. (1)

Des analyses génomiques des associations SNP- CI_{50} ont été effectuées pour tenter d'identifier de nouveaux marqueurs potentiels de risque d'hépatotoxicité due au NAPQI. D'importantes variations individuelles dans les valeurs de CI_{50} du NAPQI ont été remarquées ; cependant, aucune différence entre les groupes ethniques ou entre les sexes. Parmi les 15 principaux SNP identifiés, 10 étaient situés dans la même région du chromosome 3 et présentaient un déséquilibre de liaison (DL) élevé.

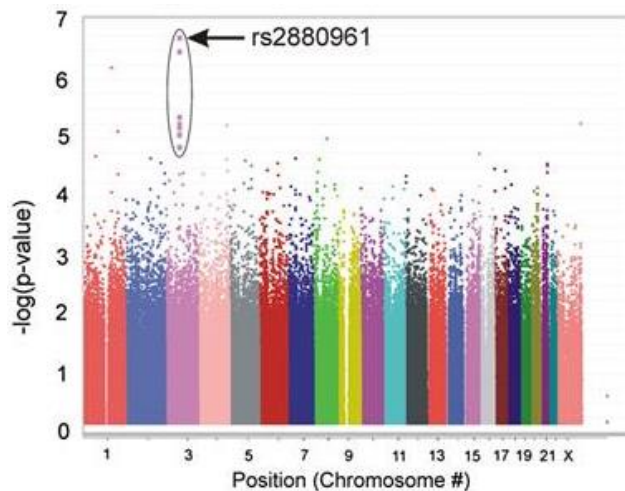


Figure 16 : Données de SNP *versus* CI₅₀, d'après Moyer et al. (57)

L'axe des ordonnées représente le $-\log_{10}$ (valeur p) de l'association, tandis que l'axe des abscisses indique l'emplacement chromosomique de l'ensemble des SNP.

L'association la plus forte détectée implique un groupe de SNP en DL sur le chromosome 3. Plus exactement, l'association de l'effet inhibiteur de la croissance (CI₅₀) du NAPQI avec le génotype rs2880961 a montré qu'il était le signal le plus fort, le plus associé du chromosome 3. Des études ultérieures seront nécessaires pour confirmer l'association de rs2880961 et des SNP environnants avec la toxicité du NAPQI. Seuls 45 SNP ont des valeurs significatives, en comparaison aux 716 SNP identifiés au départ, dont 24 se trouvant dans la cassette de liaison à l'ATP. Les mécanismes en jeu restant flous, il serait nécessaire de les comprendre pour élucider la pertinence possible de cette région du chromosome 3 qui engendrerait une hépatotoxicité liée au paracétamol. (57)

3.2.3. Autres polymorphismes génétiques

3.2.3.1. NADPH oxydase 4

Le rôle de l'enzyme NADPH oxydase 4 (Nox4) a été étudié car c'est une espèce qui génère de l'oxygène réactif dans le métabolisme de l'homocystéine, qui génère la cystéine. Les taux de glutathion sont déterminés à partir de la disponibilité de la cystéine. Chez la souris, l'ablation de Nox4 entraîne une augmentation du flux d'homocystéine. Donc les souris déficientes en Nox4 ont des taux d'homocystéine plasmatique réduits, entraînant une diminution des taux de cystéine et de glutathion hépatiques. Cela conduit à une diminution significative de la production de cystéine et des réserves de GSH hépatiques. (59)

Les souris déficientes en Nox4 présentent des niveaux d'activité d'ALAT et d'ASAT fortement élevés au cours du traitement par le paracétamol, correspondant à une atteinte hépatique importante. Elles présentent une sensibilité accrue aux lésions hépatiques induites par le paracétamol, ce qui peut être corrigé par l'administration de NAC.

Des SNP dans des gènes associés à la concentration plasmatique en homocystéine ont été identifiés, notamment la NADPH oxydase 4. La faible biodisponibilité de la cystéine due à la réduction du flux d'homocystéine est la cause sous-jacente des faibles taux de GSH hépatiques chez les souris déficientes en Nox4. (59)

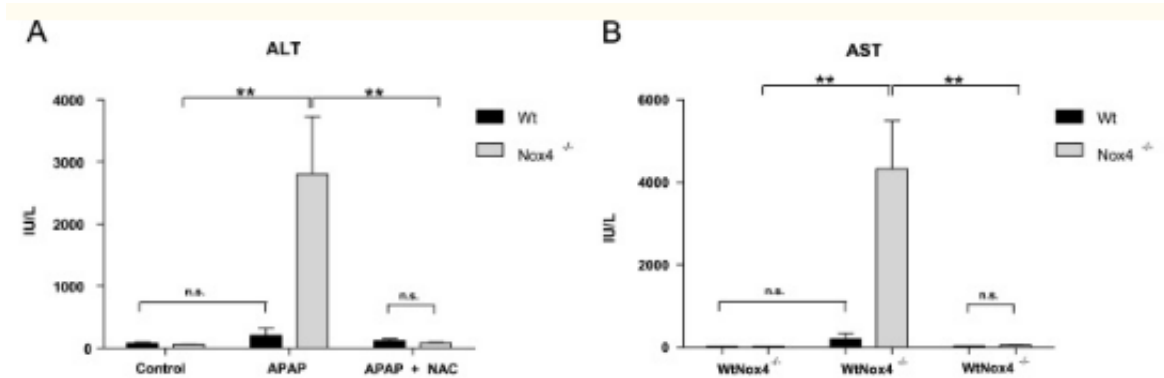


Figure 17 : Taux d'aminotransférases présentés chez des animaux déficients en Nox4 et des animaux sauvages suite à l'administration de paracétamol puis de paracétamol et de NAC, d'après Murray et al. (59)

L'administration concomitante de NAC avec du paracétamol a inversé la plupart des dommages associés au traitement par paracétamol, comme en témoigne la diminution des taux d'ALAT et d'ASAT. (59)

Dans des conditions physiologiques, les espèces réactives de l'oxygène dérivées de la NADPH oxydase 4 régulent la répartition du flux métabolique de l'homocystéine, ce qui impacte les niveaux de cystéine et de glutathion hépatiques. La protection de l'organisme vis-à-vis des toxines environnementales, et notamment du paracétamol, passe par la cystéine. (59)

3.2.3.2. ABCG2

La protéine ABCG2 est un transporteur d'efflux, exprimé dans divers tissus. ABCG2 médie l'efflux cellulaire d'une grande variété de xénobiotiques, y compris des métabolites sulfates et glucuronides du paracétamol. L'effet du génotype de la protéine G2 de la cassette de liaison à l'adénosine triphosphate a été étudié. La relation entre le génotype d'ABCG2, c.421C>A, et les valeurs de l'ASC du paracétamol et ses métabolites sulfates et glucuronides n'est pas statistiquement significative bien qu'il ait été démontré que l'allèle c.421A d'ABCG2 soit associé à une activité de transport réduite d'ABG2. Le génotype ABCG2 n'a pas démontré d'effet sur la pharmacocinétique du paracétamol. (25)

3.2.3.3. CD44, CD59, LY86, CAPN8

Un panel de 36 souches de souris consanguines a été utilisé pour modéliser la diversité génétique présente chez l'Homme, afin d'identifier les polymorphismes génétiques susceptibles d'engendrer une atteinte hépatique. Des facteurs génétiques peuvent affecter de manière indépendante la libération d'ALAT et le moment de la lésion hépatocellulaire induits par le paracétamol. Des gènes candidats tels que CD44, CD59A, LY86, CAT et CAPN8 (son orthologue humain est CAPN10) pourraient être liés à la diffusion de réponses au stress induites par le système immunitaire ou oxydant, suite à l'exposition au paracétamol. Au final, seulement CD44, CD59A, LY86 semblent contenir des polymorphismes reconnus être bien corrélés avec le degré de libération d'ALAT.

Au cours de deux études avec administration de paracétamol à des doses thérapeutiques sur 7 et 14 jours, un génotype C/T du SNP CD44 (rs1467558) a été associé à une élévation du taux d'ALAT au cours du traitement. Dans la protéine CD44, ce polymorphisme est non synonyme, codant pour un changement d'acide aminé d'un résidu isoleucine (allèle C) à un résidu de thréonine (allèle T). Au cours des 7 premiers jours de traitement, un polymorphisme dans CAPN10 (rs3749166) chez les individus ayant l'allèle G/A a montré une tendance à être plus sensible aux élévations de taux d'ALAT. Aucune corrélation entre polymorphismes génotypés dans les gènes LY86 (rs5874047) ou CD59 (rs10538602) et augmentation de l'ALAT sérique n'a été démontrée.

Les personnes homozygotes pour l'allèle variant de CD44 (rs1467558) étaient surreprésentées parmi les patients qui ont été involontairement en surdosage de paracétamol, par rapport à tous les autres sujets avec insuffisance hépatique aigüe. Cette découverte confirme l'étude précédente qui a révélé une élévation des taux d'enzymes hépatiques sériques chez des volontaires sains présentant le génotype CD44 rs1467558AA et qui avaient consommé de fortes doses de paracétamol pendant deux semaines au maximum. (43)

L'étude expérimentale à partir d'une population de souches de souris permet de prédire les biomarqueurs génétiques sensibles à la toxicité liée au paracétamol dans la population humaine. Ceci contourne les limites des études de pharmacogénétique chez les hommes. La variation de la réponse immunitaire est un facteur important déterminant la susceptibilité à la toxicité du paracétamol ; des gènes candidats de cette voie étaient associés à des lésions en réponse au paracétamol. Effectivement, CD44 joue un rôle dans la variabilité de sensibilité à l'hépatotoxicité au paracétamol. Par conséquent, il est possible que les variants de CD44 affectent de manière significative la nécrose du foie par le biais d'effets sur la signalisation des leucocytes via la modulation des cytokines. (58) CD44 rs1467558 mérite d'être approfondi, en tant que marqueur génomique potentiel d'un risque accru d'insuffisance hépatique aigüe induite par le paracétamol. (43)

3.3 Autres facteurs de variation de l'activité des gènes

3.3.1 Le comportement

3.3.1.1 L'addiction

Les patients ayant développé une insuffisance hépatique aigüe induite par le paracétamol présentent une fréquence plus élevée de certains variants génétiques associés à des troubles liés à l'utilisation de drogues. Ces patients sont connus pour leur vulnérabilité à l'impulsivité et aux comportements à haut risque. Les variants concernent en partie une réactivité modifiée au stress. (60)

Récemment, il a été démontré que des scores d'impulsivité plus élevés (sur l'échelle d'impulsivité de Barratt) ont été détectés chez des patients en surdosage (intentionnel et involontaire) au paracétamol par rapport aux populations témoins. Ces quinze dernières années, il a été démontré qu'un comportement addictif, notamment l'impulsivité lié au stress, était en relation avec plusieurs SNP. Les variations de ces gènes altèrent la capacité du sujet à réagir à des situations stressantes et peuvent être en relation avec un comportement addictif. (60)

Deux SNP, ayant déjà été associés à des troubles liés à l'utilisation de drogues, ont montré une association significative de génotype avec les patients présentant un surdosage au paracétamol : rs2282018 dans le gène de l'arginine vasopressine (AVP) et rs11174811 dans le gène du récepteur 1A de l'arginine vasopressine (AVPR1A). Ces SNP se trouvent dans un intron et dans la région non traduite en 3' sur le chromosome 12. Les allèles communs, T pour le SNP rs2282018 d'AVP et C pour le SNP rs11174811 d'AVPR1A, sont les allèles à risque. Aucune différence n'a été observée lorsque le groupe de surdosage non intentionnel a été comparé au groupe de surdosage intentionnel. Ceci peut s'expliquer par le fait que les groupes sont associés à des troubles de l'impulsivité et à l'usage de drogues. (60)

Ainsi, les patients connus pour leur penchant à l'impulsivité et aux comportements à haut risque ont développé une insuffisance hépatique aigüe due au paracétamol et présentent une fréquence plus élevée de certains variants génétiques associés à des troubles liés à l'utilisation de drogues. (60)

3.3.1.2 L'alimentation

Un essai alimentaire contrôlé durant deux semaines avait pour but de voir si la supplémentation en inducteurs alimentaires tels que les agrumes, le soja et les crucifères modulaient la glucuronidation du paracétamol, en comparaison à un régime sans fruits et légumes. Le génotype de l'UGT1A6 et celui de l'UGT2B15 ont été étudiés. (24)

Concernant le génotype UGT1A6, seule une relation modeste entre sa conjugaison, le régime alimentaire et le paracétamol a été remarquée. Cependant, de fortes associations entre génotype de l'UGT2B15, conjugaison du paracétamol et régime alimentaire ont été observées. Ce régime alimentaire contrôlé a permis de repérer une augmentation de l'activité des UGT ; aux répercussions mineures sur la pharmacocinétique salivaire du paracétamol mais augmentant significativement l'excrétion urinaire du glucuronide-paracétamol et diminuant l'excrétion du sulfate-paracétamol. (24)

Les femmes ont été plus sensibles au régime fruits et légumes pendant les deux semaines, car elles ont excrété un pourcentage plus élevé de glucuronide-paracétamol. Cette différence ne peut pas s'expliquer par des quantités variables de fruits et légumes ; celles-ci ayant été données en fonction du poids corporel. (24)

L'activité de l'UGT peut être modifiée par une sélection de fruits et légumes connus ; conduisant à une sulfatation moindre et une glucuronidation plus importante. (24)

Conclusion

Le surdosage en paracétamol et l'hépatotoxicité qui en résulte constituent un problème médical courant et potentiellement mortel. Etre en mesure d'identifier les individus susceptibles de développer des effets indésirables est un défi majeur.

Les polymorphismes au sein de gènes codant pour des enzymes métaboliques des xénobiotiques, et plus particulièrement du paracétamol, sont des biomarqueurs génétiques prometteurs permettant d'identifier les individus présentant un risque de développer des effets indésirables, comme une toxicité hépatique ; et de contribuer à améliorer les soins prodigués aux patients.

De nombreux polymorphismes génétiques ont été identifiés, modifiant l'activité des enzymes métabolisant les médicaments, notamment CYP, UGT et SULT, mais seul un nombre limité a été associé expérimentalement directement à l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.

La majorité des données ont été générées à l'aide de modèles *in vitro* ou animaux ; peu de données chez l'Homme étudient la toxicité hépatique induite par le paracétamol. Et malheureusement, aucune étude d'association pangénomique à grande échelle n'a été réalisée à ce jour concernant l'hépatotoxicité du paracétamol.

Cependant, les études permettent de fournir un point de départ solide pour la validation de ces résultats et la poursuite des recherches sur les biomarqueurs potentiellement prometteurs du paracétamol. A terme, ces polymorphismes génétiques devront être examinés expérimentalement pour déterminer s'ils sont impliqués de manière complexe dans le métabolisme du paracétamol ou s'il s'agit simplement de faux positifs en raison de limitations expérimentales. L'identification de ceux-ci fournira des cibles potentielles pour améliorer la prévention, le pronostic et le traitement. De plus, la compréhension des mécanismes responsables de l'association entre génotypes et toxicité permettrait de mettre au point de nouvelles modalités de traitement et/ou de nouveaux protocoles de traitement du surdosage en paracétamol.

Les utilités cliniques de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique sont de plus en plus importantes pour optimiser les soins individuels des patients. La promesse d'une médecine personnalisée et l'accumulation de connaissances sur la variation génomique humaine constituent de puissants catalyseurs pour la recherche en pharmacogénétique. Les recherches actuelles sur les biomarqueurs pharmacogénétiques sont largement axées sur des études chez l'Homme. Bien que l'utilisation de l'information génétique n'ait pas encore été appliquée officiellement au dosage du paracétamol, les études présentées ci-dessus constituent le fondement de la recherche dans les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et nécessitent qu'on s'y intéresse plus précisément.

Une formulation de paracétamol à libération prolongée a déjà été mise sur le marché en Nouvelle-Zélande et en Australie. Néanmoins, cette formulation semble présenter un danger en cas de surdosage : l'absorption est prolongée et le pic plasmatique est retardé ; ce qui amènerait à modifier les biomarqueurs prédictifs de toxicité, les indications et la durée du traitement par la NAC. A ce jour, il n'existe aucune recommandation internationale quant à la prise en charge de ce type d'intoxication. La Société européenne de toxicologie clinique (*EAPCCT*) a refusé l'introduction sur le marché de formes à libération prolongée de paracétamol ; compte tenu des risques toxicologiques.

Une formulation de paracétamol incluant la NAC a montré son efficacité dans un modèle murin. A ce jour, cette formulation n'existe pas pour l'Homme. Il pourrait être pertinent de l'envisager dans le futur pour prévenir systématiquement la toxicité hépatique lors d'ingestion massive.

Bibliographie

1. [En ligne]. NCBI. Acétaminophène | C₈H₉NO₂ - PubChem; [cité le 5 nov 2018]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983#section=Top>
2. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Dafalgan 500mg, comprimé effervescent sécable; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62815944&typedoc=R&ref=R0294481.htm>
3. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Doliprane 500mg, comprimé effervescent; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65196753&typedoc=R&ref=R0314023.htm>
4. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Efferalganmed 500 mg, comprimé effervescent sécable; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68605422&typedoc=R&ref=R0294479.htm>
5. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Claradol 500 mg, comprimé effervescent sécable; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65018843&typedoc=R&ref=R0294129.htm>
6. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Paracétamol Biogaran 500mg, comprimé effervescent; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60170046&typedoc=R&ref=R0308260.htm>
7. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Paracétamol Mylan Pharma 500mg, comprimé effervescent; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67888330&typedoc=R&ref=R0287628.htm>
8. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Paracétamol Teva Santé 500mg, comprimé effervescent; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64290776&typedoc=R&ref=R0328321.htm>
9. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Paracétamol EG 500mg, comprimé effervescent; [cité le 5 janv 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69546215&typedoc=R&ref=R0166794.htm>
10. Visseaux C. Toxicologie: conforme au programme du CNCI. Paris, France : Vernazobres-Gregg; **2011**. 129 p.
11. Menu E, Mehring M. Toxicologie. Bruxelles, Belgique; **2015**. 107 p.

12. [En ligne]. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Doliprane; **2011** [cité le 10 sept 2018]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60234100&typedoc=R&ref=R0189465.htm>
13. Baud F, Hantson P, Thabet H, rédacteurs. Intoxications aiguës. Paris, France; **2013**. 368 p.
14. Krasniak AE, Knipp GT, Svensson CK, Liu W. Pharmacogenomics of acetaminophen in pediatric populations: a moving target. *Front Genet.* **2014**;5:314.
15. Reichl F-X. Guide pratique de toxicologie. Bruxelles, Belgique : De Boeck; **2010**. Partie 2, Toxicologie spécifique. 80-81 p.
16. [En ligne]. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Dafalgan; **2007** [cité le 14 nov 2018]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60605961&typedoc=R&ref=R0140332.htm>
17. Visseaux C, Calcagno F, Pisano P. Médicaments: conforme au programme du CNCI. Paris, France : Vernazobres-Gregg; **2011**. 282 p.
18. Baud F, Garnier R, rédacteurs. Toxicologie clinique. Paris, France : Lavoisier Médecine Sciences; **2017**. 1654 p.
19. [En ligne]. CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : Paracétamol; [cité le 6 janv 2019]. Disponible: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=parac%C3%A9tamol>
20. Coumoul X. Toxicologie. Malakoff : Dunod.; **2017**.
21. Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf? **2017**;13 p.
22. Mégarbane B, Fortin J-L, Hachelaf M, Baud F. Les intoxications: prise en charge initiale. Ganges, France : Urgences pratiques publications; **2008**. 104 p.
23. Tabaa YA, Bardy G. Toxicologie. Paris, France : Vernazobres-Gregg; **2012**. Chapitre : Toxicologie des antalgiques : Paracétamol. 109-112 p.
24. Navarro SL, Chen Y, Li L, Li SS, Chang J-L, Schwarz Y, et al. UGT1A6 and UGT2B15 Polymorphisms and Acetaminophen Conjugation in Response to a Randomized, Controlled Diet of Select Fruits and Vegetables. *Drug Metab Dispos.* 1 sept **2011**;39(9):1650-7.
25. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Paracetamol in Elderly Patients. *Clin Pharmacokinet.* 1 févr **2011**;50(2):121-9.
26. Loichot C. Métabolisme des médicaments. Strasbourg ; **2004** [En ligne]. [cité le 29 déc 2016]. Disponible: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_5_Metabolisme_des_medic.pdf





27. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées au centre antipoison français en 2006. *Rev Prat.* **2008**;58(2):7.
28. Clement C, Scala-Bertola J, Javot L, Royer-Morrot MJ, Gillet P, Trechot P, et al. Misuse of acetaminophen in the management of dental pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept **2011**;20(9):996-1000.
29. Centre Antipoisons Belge [En ligne]. Traitement des intoxications au paracetamol; **2018** [cité le 13 nov 2018]. Disponible: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/traitement-des-intoxications-au>
30. Passarge E, Mowszowicz I, Wirth J. Atlas de poche de génétique. Paris : Flammarion médecine-sciences; **2008**.
31. [En ligne]. U.S. National Library of Medicine. Cytochrome p450 - Référence génétique - NIH; **2018** [cité le 24 sept 2018]. Disponible: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genefamily/cytochromep450>
32. Al Aboud NM, Jialal I. Genetics, Epigenetic Mechanism. Dans: StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; **2018**.
33. [En ligne]. INSERM. Tests génétiques : questions scientifiques, médicales et sociétales; [cité le 11 déc 2018]. Disponible: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/107/Chapitre_4.html#titre_n1_1
34. Nakano M, Mohri T, Fukami T, Takamiya M, Aoki Y, McLeod HL, et al. Single-Nucleotide Polymorphisms in Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) 3'-Untranslated Region Affect the Regulation of CYP2E1 by miR-570. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* oct **2015**;43(10):1450-7.
35. Elouardi R. Polymorphisme génétique du cytochrome P450 2E1 et susceptibilité à l'alcool [thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré ; **2000** [En ligne]. [cité le 24 sept 2018]. Disponible: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2000_ELOUARDI_RACHIDA.pdf
36. Jeannesson E. Profils génétiques de lignées cellulaires humaines [thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré ; **2007** [En ligne]. [cité le 24 sept 2018]. Disponible: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2007_JEANNESSON_ELISE.pdf
37. Allegaert K, Vanhaesebrouck S, Verbesselt R, van den Anker JN. In vivo glucuronidation activity of drugs in neonates: extensive interindividual variability despite their young age. *Ther Drug Monit.* août **2009**;31(4):411-5.
38. Utkarsh D, Loretz C, Li AP. In vitro evaluation of hepatotoxic drugs in human hepatocytes from multiple donors: Identification of P450 activity as a potential risk factor for drug-induced liver injuries. *Chem Biol Interact.* 5 août **2016**;255:12-22.
39. [En ligne]. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller N, Leeder S, Whirl-Carrillo M, Klein T. *PharmVar*; [cité le 7 janv 2019]. Disponible: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP1A2>

40. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* déc **2007**;116(3):496-526.
41. Court MH, Zhu Z, Masse G, Duan SX, James LP, Harmatz JS, et al. Race, Gender, and Genetic Polymorphism Contribute to Variability in Acetaminophen Pharmacokinetics, Metabolism, and Protein-Adduct Concentrations in Healthy African-American and European-American Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* sept **2017**;362(3):431-40.
42. Heruth DP, Shortt K, Zhang N, Li D-Y, Zhang LQ, Ye SQ. Genetic Association of Single Nucleotide Polymorphisms with Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 oct **2018**;367(1):95-100.
43. Court MH, Peter I, Hazarika S, Vasiadi M, Greenblatt DJ, Lee WM, et al. Candidate gene polymorphisms in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* janv **2014**;42(1):28-32.
44. Mimura Y, Maruo Y, Ohta Y, Sato H, Takeuchi Y. Effect of Common Exon Variant (p.P364L) on Drug Glucuronidation by the Human UDP-Glucuronosyltransferase 1 Family. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 1 déc **2011**;109(6):486-93.
45. Court MH, Freytsis M, Wang X, Peter I, Guillemette C, Hazarika S, et al. The UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A Polymorphism c.2042C>G (rs8330) Is Associated with Increased Human Liver Acetaminophen Glucuronidation, Increased UGT1A Exon 5a/5b Splice Variant mRNA Ratio, and Decreased Risk of Unintentional Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 mai **2013**;345(2):297-307.
46. Zhang D, Zhang D, Cui D, Gambardella J, Ma L, Barros A, et al. Characterization of the UDP Glucuronosyltransferase Activity of Human Liver Microsomes Genotyped for the UGT1A1*28 Polymorphism. *Drug Metab Dispos.* 1 déc **2007**;35(12):2270-80.
47. [En ligne]. Flockhart DA. Drug Interactions : Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine; **2007** [cité le 20 nov 2018]. Disponible: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>
48. Mehboob H, Tahir IM, Iqbal T, Saleem S, Perveen S, Farooqi A. Effect of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A Polymorphism (rs8330 and rs10929303) on Glucuronidation Status of Acetaminophen. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc.* sept **2017**;15(3):1559325817723731.
49. Rauchschwalbe SK, Zühlsdorf MT, Wensing G, Kuhlmann J. Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype. *Int J Clin Pharmacol Ther.* févr **2004**;42(2):73-7.
50. Linakis MW, Cook SF, Kumar SS, Liu X, Wilkins DG, Gaedigk R, et al. Polymorphic Expression of UGT1A9 is Associated with Variable Acetaminophen Glucuronidation in Neonates: A Population Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Study. *Clin Pharmacokinet.* oct **2018**;57(10):1325-36.
51. Mehboob H, Iqbal T, Jamil A, Khaliq T. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase (UGT2B15) and glucuronidation of paracetamol in healthy population. *Pak J Pharm Sci.* mai **2016**;29(3 Suppl):1037-41.

52. Tise CG, Perry JA, Anforth LE, Pavlovich MA, Backman JD, Ryan KA, et al. From Genotype to Phenotype: Nonsense Variants in SLC13A1 Are Associated with Decreased Serum Sulfate and Increased Serum Aminotransferases. *G3 GenesGenomesGenetics*. 13 juill **2016**;6(9):2909-18.
53. Nagar S, Walther S, Blanchard RL. Sulfotransferase (SULT) 1A1 Polymorphic Variants *1, *2, and *3 Are Associated with Altered Enzymatic Activity, Cellular Phenotype, and Protein Degradation. *Mol Pharmacol*. 1 juin **2006**;69(6):2084-92.
54. Buchard A, Eefsen M, Semb S, Andersen SE, Morling N, Bendtsen F, et al. The role of the glutathione S-transferase genes GSTT1, GSTM1, and GSTP1 in acetaminophen-poisoned patients. *Clin Toxicol Phila Pa*. janv **2012**;50(1):27-33.
55. Hagiya Y, Kamata S, Mitsuoka S, Okada N, Yoshida S, Yamamoto J, et al. Hemizyosity of transsulfuration genes confers increased vulnerability against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 janv **2015**;282(2):195-206.
56. Kitteringham NR, Powell H, Jenkins RE, Hamlett J, Lovatt C, Elsby R, et al. Protein expression profiling of glutathione S-transferase pi null mice as a strategy to identify potential markers of resistance to paracetamol-induced toxicity in the liver. *Proteomics*. févr **2003**;3(2):191-207.
57. Moyer AM, Fridley BL, Jenkins GD, Batzler AJ, Pellemounter LL, Kalari KR, et al. Acetaminophen-NAPQI Hepatotoxicity: A Cell Line Model System Genome-Wide Association Study. *Toxicol Sci*. 3 janv **2011**;120(1):33-41.
58. Harrill AH, Watkins PB, Su S, Ross PK, Harbourt DE, Stylianou IM, et al. Mouse population-guided resequencing reveals that variants in CD44 contribute to acetaminophen-induced liver injury in humans. *Genome Res*. 9 janv **2009**;19(9):1507-15.
59. Murray TVA, Dong X, Sawyer GJ, Caldwell A, Halket J, Sherwood R, et al. NADPH oxidase 4 regulates homocysteine metabolism and protects against acetaminophen-induced liver damage in mice. *Free Radic Biol Med*. déc **2015**;89:918-30.
60. Randesi M, Levran O, Correa da Rosa J, Hankins J, Rule J, Kreek MJ, et al. Association of Variants of Arginine Vasopressin and Arginine Vasopressin Receptor 1A With Severe Acetaminophen Liver Injury. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. mai **2017**;3(3):500-5.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 1^{er} Février 2019

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Clémence GERARD</p> <p><u>Sujet</u> : Parosétamol : comment le polymorphisme génétique modifie sa toxicité ?</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Olivier JOUBERT, Maître de Conférences Directeur : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités Juges : Mme. Justine FIOCCA, Pharmacien Mme. Barbara WEBER-VASSEUR, Pharmacien</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 18/12/18</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p>M. JOUBERT M. Ferrari</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 2.01.2019</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p></p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 10 JAN. 2019</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p></p> <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 16589</p>

N° d'identification :

TITRE

**PARACETAMOL :
COMMENT LE POLYMORPHISME GENETIQUE MODIFIE SA TOXICITE ?**

Thèse soutenue le 1^{er} Février 2019

Par Clémence GERARD

RESUME

Le paracétamol est l'analgésique le plus prescrit et délivré dans le monde. Il possède également des propriétés antipyrétiques.

Aux doses thérapeutiques recommandées sur une courte durée, la toxicité engendrée par le paracétamol est rare mais non nulle. Par contre, un surdosage peut engendrer des lésions hépatiques.

La toxicité du paracétamol varie selon les individus : des facteurs génétiques contribuent à la modification de son métabolisme et peuvent être à l'origine de cette variabilité.

Il est nécessaire d'identifier ces marqueurs génétiques d'hépatotoxicité afin d'améliorer la prévention, le pronostic et le traitement d'une intoxication au paracétamol.

L'identification de polymorphismes génétiques permet de repérer les individus présentant un risque de développer des effets indésirables importants et d'améliorer les traitements suite à l'intoxication au paracétamol.

MOTS CLES : Paracétamol, Métabolisme, Intoxication, Toxicité, Polymorphisme génétique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Luc FERRARI	Institut Jean Lamour UMR 7198 CNRS-	Expérimentale <input type="checkbox"/>
	Université de Lorraine	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
	Centre AntiPoison et de ToxicoVigilance Hopital Central Nancy	Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle