



# Foie et paracétamol

Quoi de neuf en HGE  
Le Havre  
3 octobre 2013





# Introduction

- Une des molécules les plus utilisées en France sur prescription médicale et en auto médication
- Risque hépato toxique
  - 1- Cytolyse modérée à doses thérapeutiques
  - 2- « **Mésaventure** » thérapeutique : toxicité observée en cas de prise à dose thérapeutiques plusieurs jours consécutifs. Souvent prise d'alcool associée
  - 3- **Surdosage**: toxicité observée en cas de prise excessive > 10 g en une prise chez l'adulte (>150 mg/kg chez l'enfant)
- Mécanisme dose dépendant

•

•



# Introduction

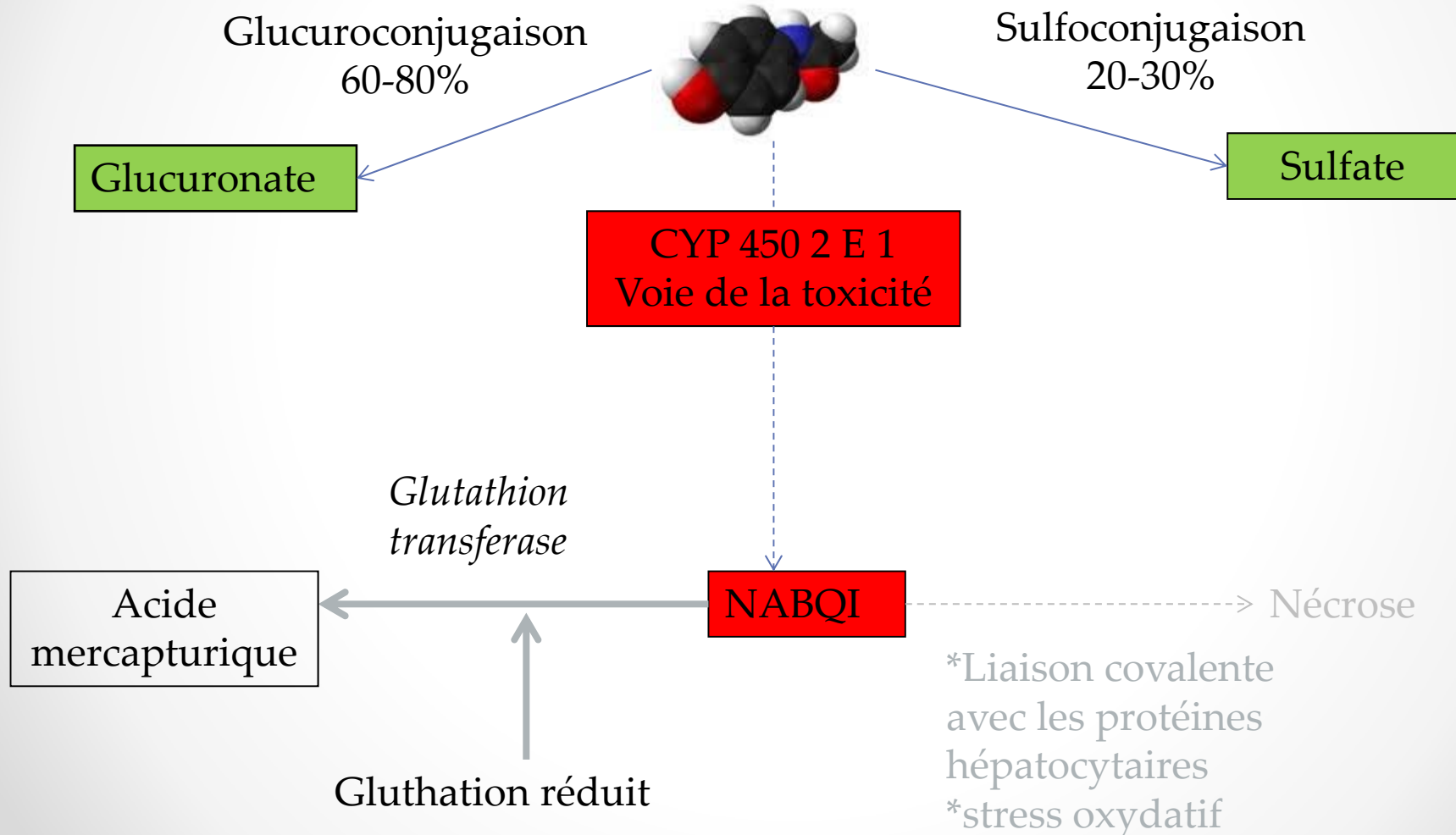
- Hépatite toxique au paracétamol
  - 1<sup>ère</sup> cause de décès par suicide
  - 1<sup>ère</sup> cause d'hépatite fulminante
  - 50 % des hépatites aiguës au Etats Unis \*
- Angleterre
- Plus rarement grave en France du fait de la limitation du conditionnement à 8 g / boîte depuis 1982
- Surdosage peut être favorisé par la prise de préparations conjuguées

\*Ostapowicz et al., *Ann Intern Med*, 2002

# Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol

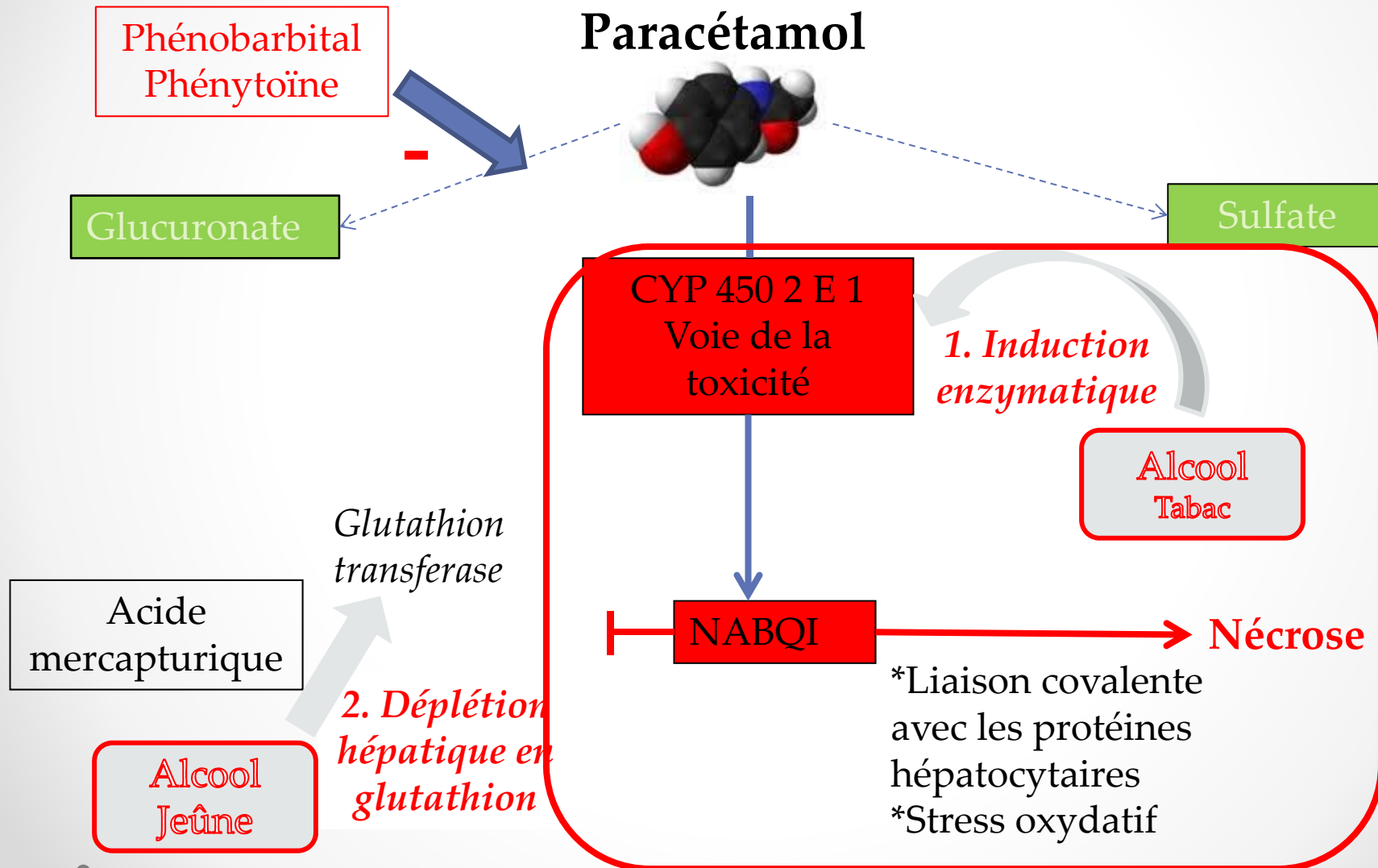
Doses thérapeutiques

## Paracétamol



# Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol

## Différentes Influences délétères





# 1- Cytolyse modérée sous paracétamol

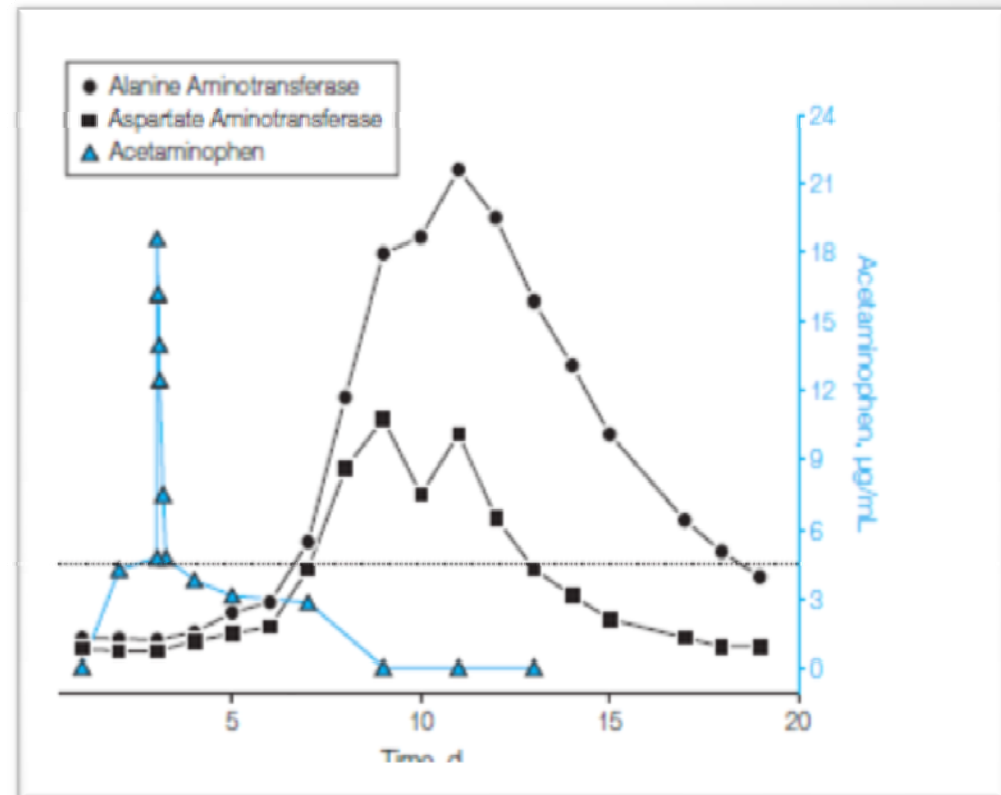
- Peu décrite dans la littérature
  - Absence de retentissement sur fonction hépatocellulaire
  - Modérée, <10N
  - Sujets sains
  - Un peu plus fréquente en l'absence de consommation d'alcool chronique modérée associée.
- Prise de 4g / jour pendant plusieurs jours consécutifs (10 à 14 jours)

Heard et al., *Pharmacotherapy*, 2010  
Watkins et al., *JAMA*, 2006



# 1- Cytolyse modérée sous paracétamol

- Asymptomatique, prédominant sur les ALAT
  - 20 % avec cytolysse > 5 N
- 60 % des patients
- Apparition dès 5 jours de traitement, et régression spontanée quelques jours après l'arrêt



Heard et al., *Pharmacotherapy*, 2010  
Watkins et al., *JAMA*, 2006

## 2- Méaventure thérapeutique au paracétamol



- Consommation chronique d'alcool ➡ effet nocif
  - Préparation cellulaire à la toxicité du paracétamol
    - Induction enzymatique
    - Déplétion en glutathion
  - Mécanismes d'induction enzymatique et de déplétion en glutathion corrigés en 24 heures après la dernière prise d'alcool
- Consommation aigue d'alcool ➡ effet protecteur
  - En présence d'alcool et de paracétamol, compétition entre les deux substrats pour la liaison au site enzymatique, empêchant l'oxydation du paracétamol en NABQI





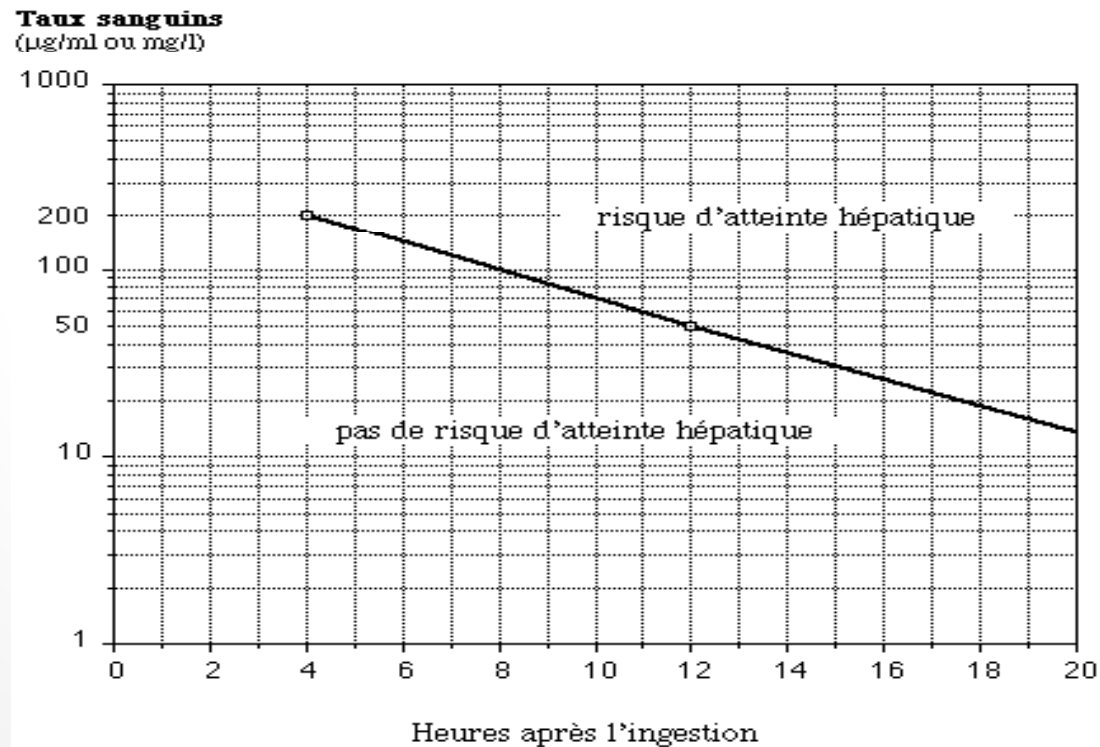
### 3- Surdosage – Expression clinicobiologique

- Hépatite aiguë cytolytique
  - Signes cliniques aspécifiques, souvent asymptomatique les 24 premières heures, sans préjuger de la gravité
  - Nausées, vomissements dans les premières heures
  - Puis douleurs de l'HCD et ictère
- Hépatite aiguë sévère si TP < 50 %
- Hépatite aiguë fulminante si TP < 50 % et encéphalopathie hépatique
  - Insuffisance hépato cellulaire peut entraîner
    - Encéphalopathie hépatique
    - Hypoglycémie
    - Troubles de l'hémostase +/- syndrome hémorragique
  - Nécrose tubulaire aiguë avec IRA et acidose métabolique
    - Conséquences de la diminution de la clairance hépatique de l'acide lactique et d'une hypoxie tissulaire



## 3- Surdosage - Prise en charge

- Evaluation du risque d'atteinte hépatique
  - Paracétamolémie 4 heures après l'ingestion
  - Evaluation de la demi vie par deux dosages de paracétamolémie à 4 heures d'intervalle si heure d'ingestion inconnue.
  - Utilisation du normogramme de Prescott



# 3- Surdosage - Prise en charge



- **Antidote** – N – Acétyl cystéine IV (Fluimucil<sup>®</sup>)
  - en fonction du normogramme de Prescott
  - ou si dose ingérée > 8 g en l'absence de paracétamolémie
- **Arrêt de tous les traitements hépato toxiques et de l'alcool** jusqu'à normalisation des tests hépatiques
- Transplantation hépatique en super urgence à proposer en cas d'hépatite fulminante



# Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol

## Action de la N-Acétyl cystéine

### Paracétamol



Glucuronate

Sulfate

CYP 450 2 E 1  
Voie de la toxicité

*Glutathion  
transferase*

Acide  
mercapturique

NABQI

Liaison covalente

Nécrose

Glutathion réduit

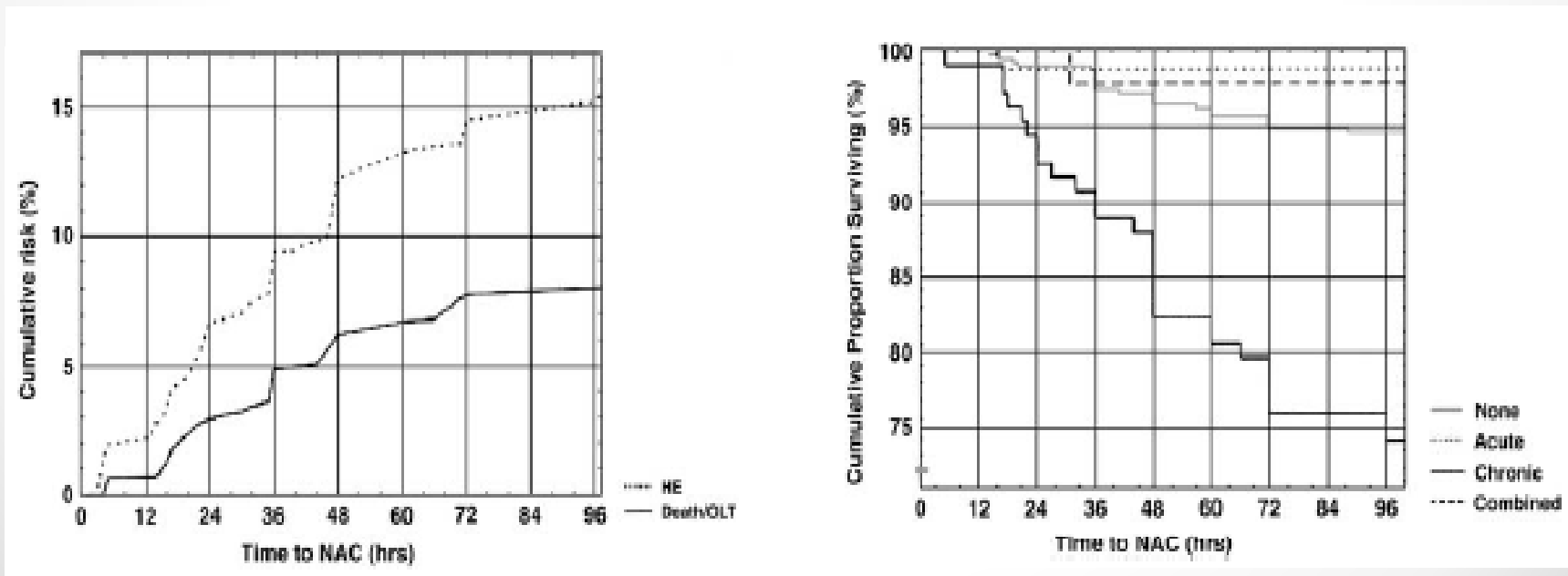
N Acétyl cystéine

+



### 3- Surdosage - Prise en charge

- Délai entre l'intoxication et l'administration de NAC directement corrélé au taux de mortalité
- Survie diminuée dans le groupe des consommateurs chroniques d'alcool



Schmidt et al., *Hepatology*, 2002

# Foie et paracétamol

## Take home messages



- Risque hépatique lié au paracétamol dans deux situations :  
**surdosage** (souvent volontaire) et **mésaventure thérapeutique**
- **Prudence** en cas de **co prescription** avec des inducteurs enzymatiques type phénobarbital
- Alcool et paracétamol
  - Vigilance dans la prescription de paracétamol chez le **buveur excessif**
  - Influence délétère de l'alcool dans les hépatites liées à un surdosage
- L'utilisation précoce de la N-Acétyl cystéine permet de réduire voire d'éviter la toxicité hépatique liée au paracétamol

