



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 automédication
- **Risque hépatotoxique**
 - **1- Cytolyse modérée à doses thérapeutiques**
 - **2- « Méaventure » 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

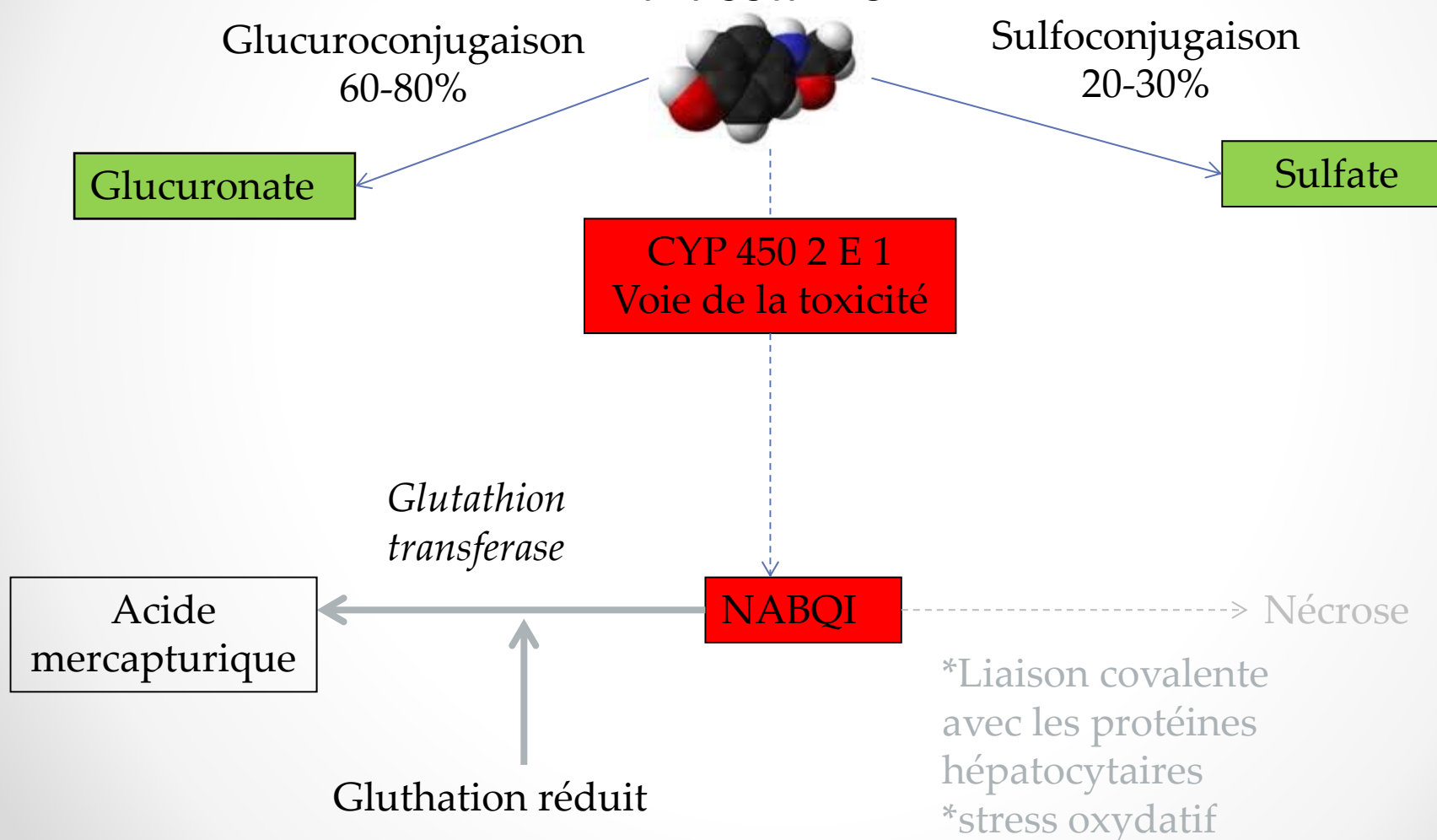
- Hépatite toxique au paracétamol
 - 1^{ère} cause de décès par suicide
 - 1^{ère} cause d'hépatite fulminante
 - 50 % des hépatites aiguës aux Etats Unis *
- Plus rarement grave en France du fait de la limitation du conditionnement à 8 g / boîte depuis 1982
- Surdosage peut être favorisé par la prise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

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

Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol

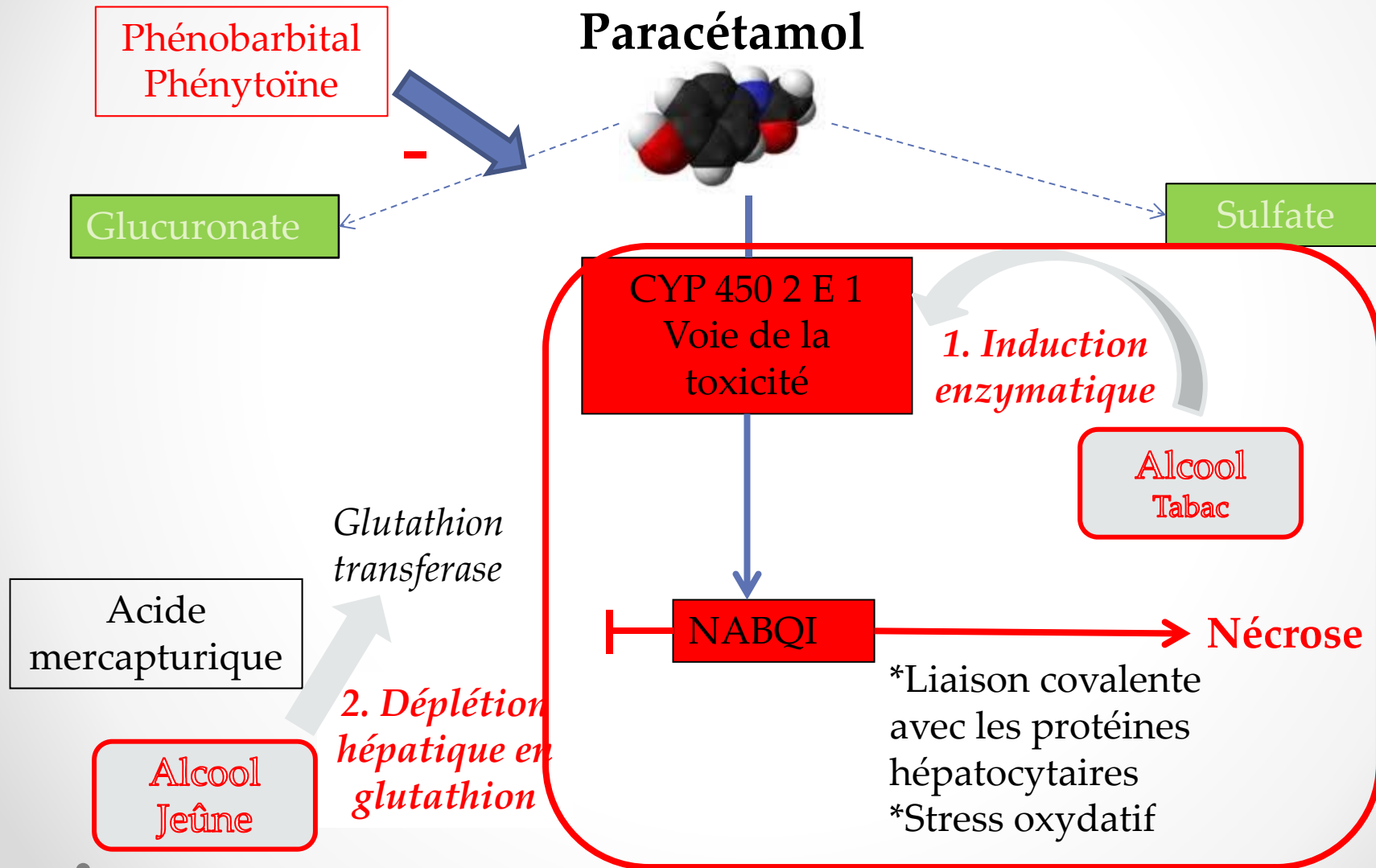
Doses thérapeutiques

Paracétamol



Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol

Différentes Influences délétères





1- Cytolyse modérée sous paracétamol

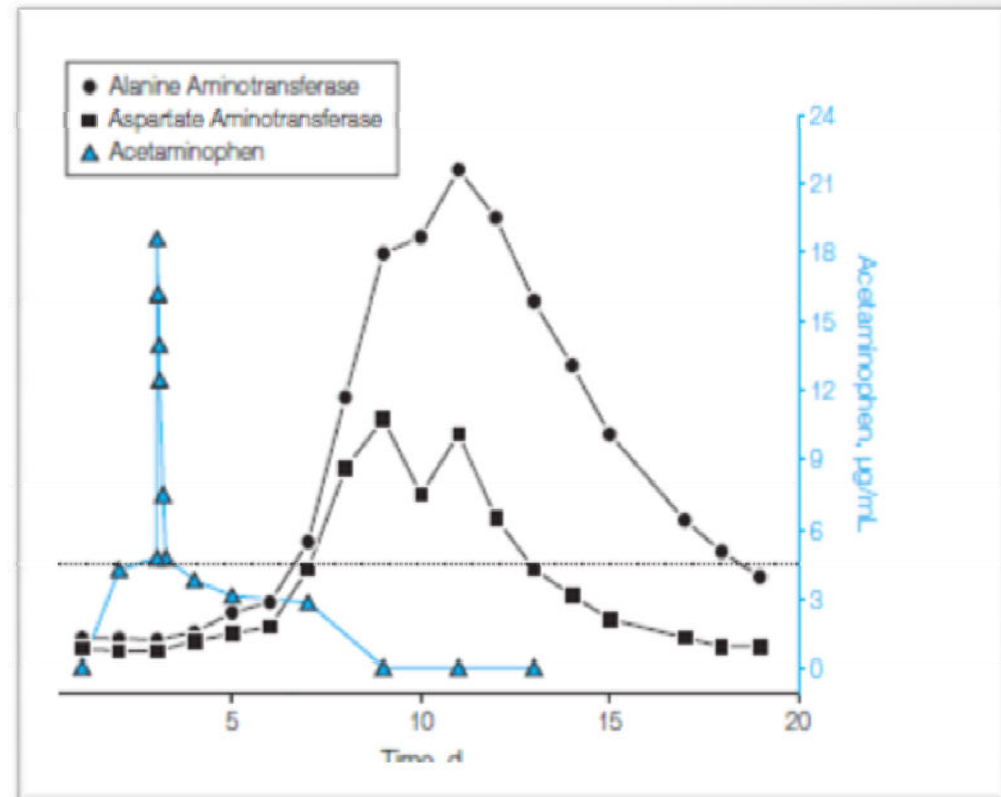
- Peu décrite dans la littérature
 - Absence de retentissement sur fonction hépatocellulaire
 - Modérée, <10N
 - Sujets sains
 - Un peu plus fréquente en l'absence de consommation d'alcool chronique modérée associée.
- Prise de 4g / jour pendant plusieurs jours consécutifs (10 à 14 jours)

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- Mésaventure 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 aiguë 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 NABQ1



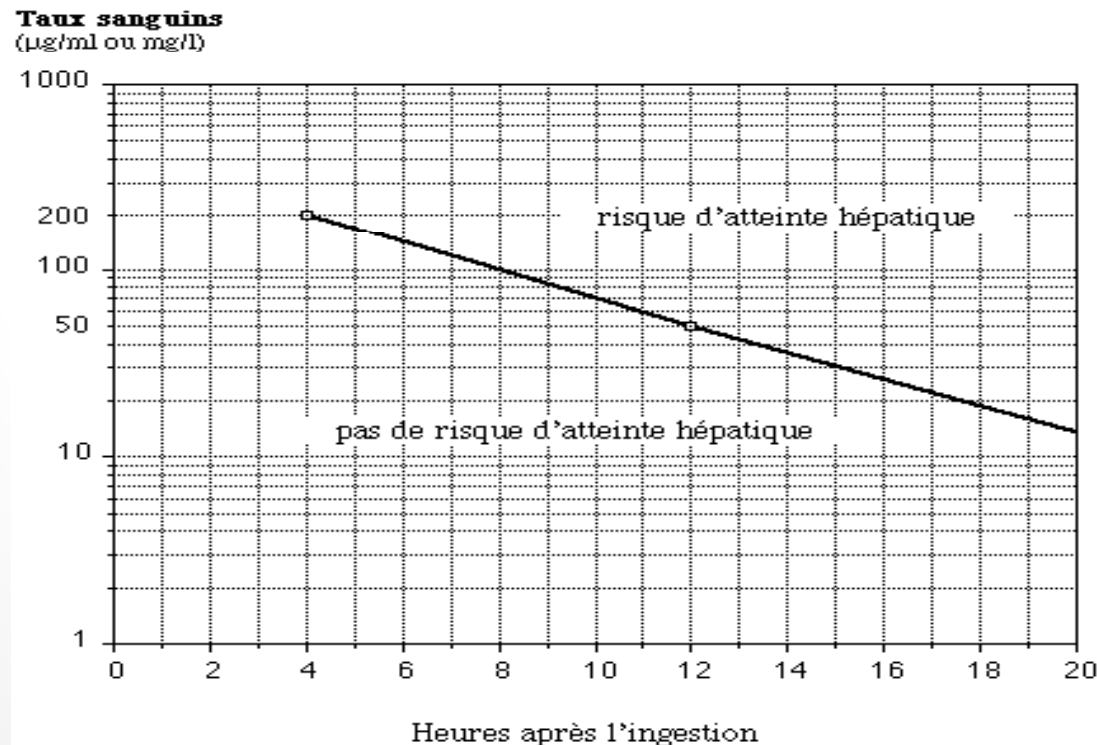
3- Surdosage – Expression clinicobiologique

- Hépatite aiguë cytolytique
 - Signes cliniques spécifiques, souvent symptomatique les 24 premières heures, sans préjuger de la gravité
 - Nausées, vomissements dans les premières heures
 - Douleurs de l'HCD et ictere
- Hépatite aiguë sévère si TP < 50 %
- Hépatite aiguë fulminante si TP < 50 % et encéphalopathie hépatique
 - Insuffisance hépatocellulaire 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 – Ac é tyl c yst é ine IV (Fluimucil®)**
 - en fonction du normogramme de Prescott
 - ou si dose ingérée > 8 g en l'absence de paracétamolémie
- **Arrêt de tous les traitements hépatotoxiques et de l'alcool** jusqu'à normalisation des tests hépatiques
- **Transplantation hépatique en superurgence 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
transférase*

Acide
mercapturique

NABQI

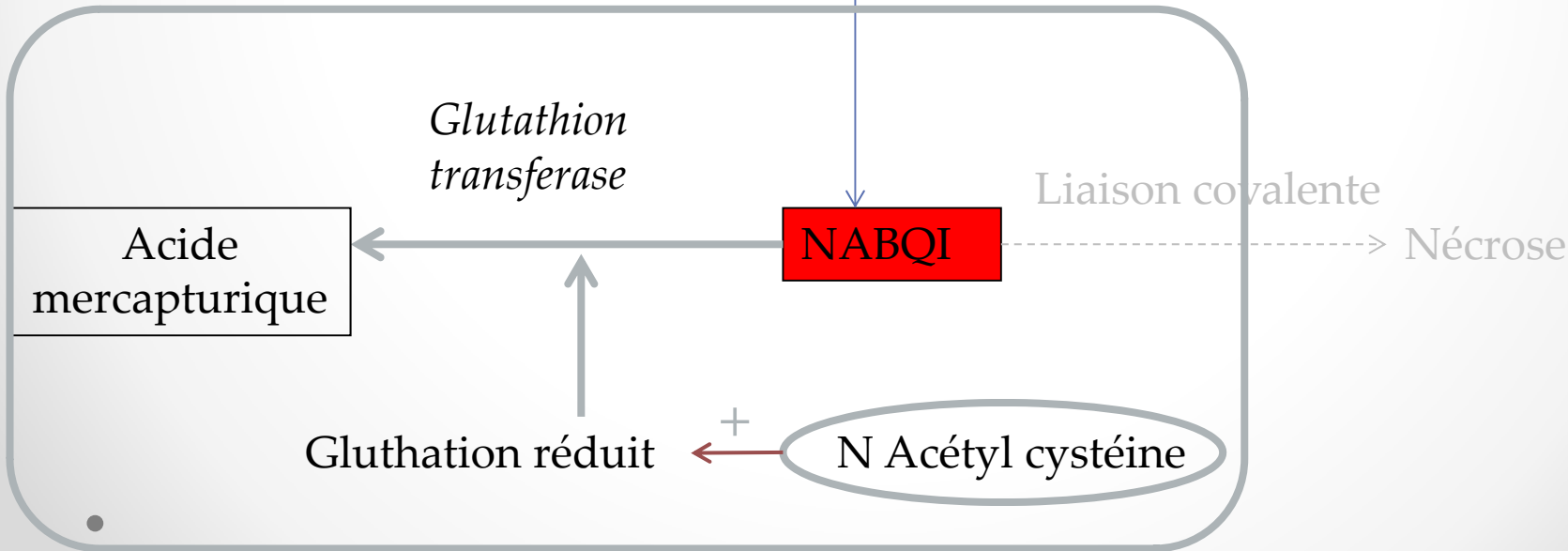
Liaison covalente

Nécrose

Glutathion réduit

+

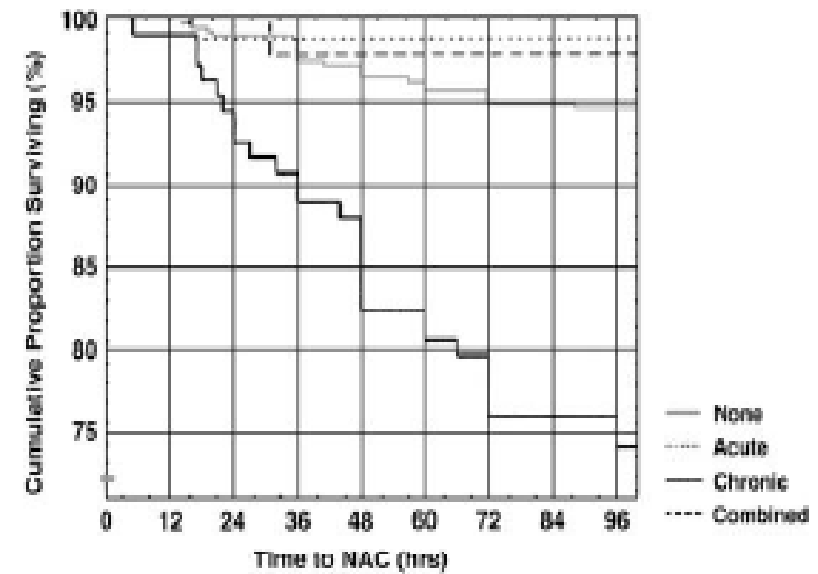
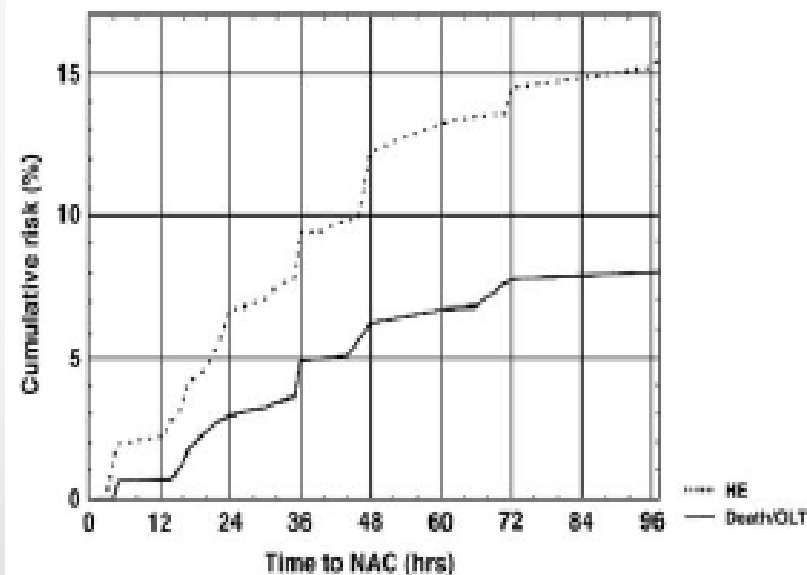
N Acétyl cystéine





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 phéno barbital
- 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-Acétylcystéine permet de réduire voire d'éviter la toxicité hépatique liée au paracétamol