



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale. قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

**Les conséquences cliniques d'un stress oxydatif induit par la toxicité du
Paracétamol et l'effet protecteur du N-acétylcystéine**

Présenté et soutenu par : BEN MECHRI Oussama

Le : 17 /09/2020

KECHOUD Dounia

BELAIB Khouloud

Jury d'évaluation :

Président du jury : BENREBAI. M (MCA- UFM Constantine 1)

Rapporteur : ZOUAGHI. Y (MCA- UFM Constantine 1)

Examineur : DEHILI. N (MAA- UFM Constantine 1)

***Année universitaire
2019- 2020***



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale.** قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

**Les conséquences cliniques d'un stress oxydatif induit par la toxicité du
Paracétamol et l'effet protecteur du N-acétylcystéine**

Présenté et soutenu par : BEN MECHRI Oussama

Le : 17 /09/2020

KECHOUD Dounia

BELAIB Khouloud

Jury d'évaluation :

Président du jury : BENREBAI. M (MCA- UFM Constantine 1)

Rapporteur : ZOUAGHI. Y (MCA- UFM Constantine 1)

Examineur : DEHILI. N (MAA- UFM Constantine 1)

***Année universitaire
2019- 2020***

Remerciements

**Nous remercions tout d'abord Dieu , le tout puissant de nous avoir accordé santé
Courage et foi.**

**En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur MR : ZOUAGHI
YOUCEF, son précieux conseil, son attention et son aide durant toute la période du
travail.**

**Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail
, notamment : DR.BENREBAI MOUAD (Président) . MAA. DHILI .N (Examinatrice)
pour avoir accepté d'examiner ce travail ; nos sincères remerciements.**

**Nous exprimons nos sincères reconnaissances à tous les enseignants de Toxicologie pour
leurs efforts fournis durant les trois ans de notre parcours.**

**Enfin , nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de
prés ou de loin à la réalisation de ce travail.**

DÉDICACE

- ❖ TOUT D'ABORD LOUANGE À *ALLAH* QUI M'A GUIDÉ SUR LE DROIT CHEMIN TOUT AU LONG DE MES ÉTUDES ET M'A INSPIRÉ LES BONS PAS

- ❖ JE DÉDIE CE TRAVAIL À MES CHERS PARENTS : ALI ET FELLA QUI S'EST SACRIFIÉ ET M'A TOUJOURS SOUTENU TOUT AU LONG DE MES ÉTUDES, QUE DIEU VOUS BÉNISSE ET VOUS GARDE EN BONNE SANTÉ.

- ❖ A MA GRAND-MÈRE : MESSOUDA POUR SON SOUTIEN, SON ENCOURAGEMENT ET SES PRIÈRES

- ❖ A MA CHÈRE SŒUR ET MON CHER FRÈRE : LINA ET KIMOU POUR LEUR GRAND AMOUR ET LEUR SOUTIEN QU'ILS TROUVENT ICI L'EXPRESSION DE MES HAUTES GRATITUDES.

- ❖ A MES CHERS ONCLES ET TANTES .

- ❖ A MES CHERS AMIS : AMINE, AYOUB, MOUNIR, ABDLWADOUD, OUSSAMA.

- ❖ A MON CHER BINÔME : DOUNIA ET KHOULOU.

BEN MECHRI OUSSAMA

Dédicace

✚ Je remercie en premier lieu “ALLAH” le Miséricordieux de m’ avoir donné la force, la volonté, et surtout la patience durant toutes mes années d’ études.

✚ je dédie ce travail à :

✚ Ma chère mère ‘AOUATEF’ pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d’ études.

✚ Mon chère père ‘SEBTI’ pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

✚ Ma chère grand- mère : HALIMA.

✚ Ma sœur et mon petit frère : YASMINE et ANIS.

✚ Mes amies : ZEYNEB, NOURHENE, RANIA, HAYET, AMANI, AMEL, MERIEM.

✚ Mon cher binôme : OUSSAMA et KHOULOU
Pour votre soutien et surtout votre présence dans les meilleurs et les pires moments

KECHOUD DOUNIA

dédicace

- ❖ Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ce qui, quels que soit les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.
- ❖ A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère NADHRA.
- ❖ A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père FAROUK.
- ❖ A toi mon grand père ALI, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.
- ❖ A Mon Mari MAHER :

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour.

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

- ❖ A mes chers frères AKRAM, ISLAM qui n'ont pas cessés de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études .que dieu les protèges et leur offre la chance et le bonheur.
- ❖ A mes chères copines : SAOUSSEN IKRAM et RACHA RYM.
- ❖ Sans oublier mon binôme DOUNIA et OUSSAMA pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet.

BELAIB KHOULOU

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I : Généralités sur le paracétamol

1-Définition du Paracétamol3

2-Historique3

3- Origine3

4-Indications4

4-1- Traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique4

4-2- Traitement symptomatique de la fièvre4

5- Posologies5

6- Contre-indications5

Chapitre II : Chimie et pharmacologie du paracétamol

1-Chimie du Paracétamol8

1-1- Structure chimique8

1-2- Dénomination8

1. 3. Classe chimique8

1-4- Propriétés physico-chimiques9

1-4-1- Aspect9

1-4-2- Solubilité9

1-4-3- Point de fusion9

1-5- Synthèse du Paracétamol10

1-5-1- Principe de synthèse10

1-5-2- Procédés de synthèse10

2- Pharmacologie du paracétamol10

2-1- Pharmacocinétique11

2-1-1- Absorption11

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2-1-2- Distribution | 11 |
| 2-1-3- Métabolisme (Biotransformation) | 12 |
| 2-1-4- Elimination | 13 |
| 2- 2- Pharmacodynamique | 14 |
| 2-2-1- Mécanismes d'action du paracétamol | 14 |
| 2-2-1-1- Douleur et fièvre | 14 |
| A) Action antipyrétique centrale | 14 |
| B) Action analgésique périphérique | 15 |
| 2-2-1-2- Hypothèses de l'action du paracétamol | 15 |
| A) Première hypothèse : Action inhibitrice sur les cyclo-oxygénases (les COX) | 15 |
| B) Deuxième hypothèse : Action sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1 | 16 |
| C) Troisième hypothèse : Action sérotoninergique | 17 |
| D) Quatrième hypothèse : Action sur les β -endorphines | 17 |

Chapitre III : Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1-Doses toxiques..... | 18 |
| 2- Diagnostic..... | 18 |
| 2-1- Examen clinique..... | 18 |
| 2-2- Examens complémentaires..... | 18 |
| 2-2-1- Bilan hépatique..... | 19 |
| 2-2-2- Bilan rénal..... | 20 |
| 2-2-3-Dosage sanguin du paracétamol (paracétamolémie) | 20 |
| 2-3- Nouveaux biomarqueurs de toxicité hépatique | 23 |
| 3- Manifestations cliniques liées à l'intoxication au paracétamol..... | 23 |
| 4- Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol..... | 24 |
| 4-1- Déplétion en glutathion..... | 25 |
| 4-1-1- Généralités et synthèse du glutathion..... | 25 |
| 4-1-2. Rôle antioxydant du glutathion..... | 27 |
| 4-1-3- Rôle piègeur du glutathion : conjugaison entre la NAPQI et le glutathion..... | 27 |
| 4-2- Formation d'adduits protéiniques..... | 28 |

| | |
|-------------------------------------------------------|----|
| 4-3- Dysfonctionnement mitochondriale..... | 29 |
| 4-4- Stress oxydatif..... | 33 |
| 4-4-1- Réaction de Fenton..... | 33 |
| 4-4-2- Nitration..... | 34 |
| 4-5- Inflammation : rôle des cellules de Kupffer..... | 35 |
| 4-6- Physiopathologie : conclusion..... | 35 |
| 5- Complications organiques..... | 36 |
| 5-1- Cardiotoxicité..... | 36 |
| 5-2- Atteinte pulmonaire..... | 37 |
| 5-3- Hématotoxicité..... | 37 |
| 5-4- Atteinte digestive..... | 37 |
| 5-5- Atteinte rénale..... | 37 |
| 5-6-Atteinte musculaire..... | 37 |

Chapitre IV : Traitement de l'intoxication au paracétamol par la N-acétylcystéine

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1- Introduction..... | 38 |
| 2- Présentation de la N-acétylcystéine..... | 38 |
| 2-1- Structure chimique et physique | 38 |
| 2-2- Sources et synthèse..... | 39 |
| 2-3- Métabolisme et excrétion | 39 |
| 2-4- Rôles biologiques..... | 40 |
| 2-4-1- Synthèse de glutathion..... | 40 |
| 2-4-2-Synthèse de cystine..... | 41 |
| 3- Mode d'action de la NAC..... | 41 |
| 4- Indication..... | 44 |
| 5- Protocoles d'administration et posologies..... | 44 |
| 5-1- Administration orale selon Rumack en 72h environ..... | 44 |
| 5-2- Administration intraveineuse selon Prescott en 20 heures | 45 |
| 5-3-Nouveaux schémas d'administration | 46 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6- Effets délétères..... | 47 |
| 7- Développements futurs et alternatives thérapeutiques à la NAC | 47 |
| Conclusion..... | 49 |

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Listes des références

Liste des abréviations

- 5,7.DHT** : 5,7-Dihydroxytryptamine
- 5-HT_{1A}** : 5 Hydroxy Triptamine Reseptor 1A
- ACTH** : Adreno CorticoTropic Hormone
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiennes
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- AMPc** : Adénosine Mono-Phosphate cyclique
- APAP** : N-acetyl-para-aminophenol
- ASAT** : Aspartate aminotransférase
- ASK-1** : Apoptosis Signal-regulating Kinase 1
- ATF-2** : Activating Transcription Factor-2
- ATP** : Adénosine triphosphate
- Bad** : Bcl-2 associated death promoter (Bcl-2-like 8)
- BAX** : Bcl-2-Associated X protein
- Bcl-2** : B-cell lymphoma 2
- Bcl-XL** : B-cell Lymphoma-extra Large
- Bid** : BH3 interacting domain death agonist
- CB1** : Cannabinoid Receptor 1
- CG** : Cystéinyglycinase
- COX** : Cyclo-oxygénases
- CPK** : Créatine PhosphoKinase
- CYP450** : Cytochrome P450
- Cys** : Cystéine
- DCI** : Dénomination Commune Internationale
- ECG** : Electrocardiogramme
- ERO (ROS)** : Espèces Réactives de l'Oxygène (Reactive Oxygen Species)
- FAAH** : Fatty Amide Amino Hydrolase
- FDA** : Food and Drug Administration

GLDH : Glutamate déshydrogénase

GSH : Glutathion réduit

GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3 β

GSSG : Glutathion disulfide ou glutathion oxydé

HMGB1 : high mobility group box-1

IL-1 : Interleukin-1

iNOS : inducible Nitric Oxide synthase

JNK : c-Jun-N-terminal kinase

K18 : kératine 18

LCR : Liquide Cephalo- Rachidien

LDH : Lactate déshydrogénase

MAP kinases: Mitogen Activated Protein kinase

miRNA: microRNA

NAC : N-acétylcystéine

NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine

NF-kB : Nuclear Factor KB

NOS : Monoxyde d'azote synthase

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PGHS : Prostaglandine H2 synthase

PMSF: Phénylméthylsulfonylfluorur

PTPM : Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale

RVM : Rostroventral medulla

SDH : Sorbitol déshydrogénase

SMAC : Second Mitochondrial Activator of Caspases

SULT : Sulfotransférase

tBid : truncated Bid

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TP : Temps de Prothrombine

TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloide 1

UDPGA : Uridine-5'-Diphospho-Glucuronic Acid

UGTs : UDPglucuronosyltransférases

α -GST : Alpha-glutathion-S-transférase

γ -GT : Gamma-glutamyl-transférase

Listes des figures

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Formules chimiques des antalgiques dérivés de l'aniline..... | 4 |
| Figure 2 : Formule chimique du paracétamol..... | 7 |
| Figure 3 : Dérivés de l'aniline | 7 |
| Figure 4 : Synthèse du paracétamol : l'acylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique..... | 9 |
| Figure 5 : Schéma du métabolisme hépatique du paracétamol..... | 12 |
| Figure 6 : Mode d'action du paracétamol : hypothèse de l'inhibition de la cyclo-oxygénase 3..... | 14 |
| Figure 7: Synthèse de l'AM404 à partir du paracétamol..... | 15 |
| Figure 8: Schéma du mécanisme d'action du paracétamol impliquant l'AM404 | 16 |
| Figure 9 : Diagramme de Prescott..... | 21 |
| Figure 10 : Nouveaux biomarqueurs de toxicité hépatique en cas d'exposition à une surdose de paracétamol..... | 23 |
| Figure 11 : Métabolisme du paracétamol : la voie en rouge conduit au NAPQI, qui est toxique s'il n'est pas conjugué au glutathion..... | 24 |
| Figure 12 : Synthèse du glutathion à partir de la cystéine | 26 |
| Figure 13 : Glutathion et oxydo-réduction | 27 |
| Figure 14 : Phase d'initiation de la toxicité du paracétamol | 29 |
| Figure 15 : Lésions mitochondriales et stress oxydant induits par le NAPQI..... | 30 |
| Figure 16 : Activation de la voie de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) par les ERO suite à une intoxication au paracétamol..... | 33 |
| Figure 17 : Réaction de Fenton..... | 34 |
| Figure 18: Mécanismes cellulaires d'hépatotoxicité du paracétamol..... | 36 |
| Figure 19 : Formule chimique de la cystéine et du N-acétyl-L-cystéine..... | 39 |
| Figure 20 : Synthèse de glutathion à partir de la N-acétylcystéine..... | 40 |
| Figure 21 : Vue d'ensemble de l'action antioxydante de la NAC | 42 |
| Figure 22 : Action anti-inflammatoire et antioxydante de la NAC au niveau hépatocytaire .. | 43 |

Liste des tableaux

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tableau 1 : Posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge..... | 5 |
| Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du paracétamol | 8 |
| Tableau 3: Demi-vie d'élimination du paracétamol en fonction de l'âge du patient..... | 13 |
| Tableau 4: Les biomarqueurs d'intérêt pour identifier la toxicité hépatique liée au paracétamol en cas d'intoxication..... | 22 |

INTRODUCTION

Le paracétamol, autrement appelé « acetaminophen », est une substance active aux propriétés analgésiques et antipyrétiques non salicylés. Il est classé par l’OMS comme antalgique de palier 1 « analgésique non opioïde », utilisé seul ou en association avec d'autres. Découvert en 1878 par Morse, introduit dans la pharmacopée quelques années plus tard, puis plus largement commercialisé dans les années 1950. Il arrive actuellement en tête des principes actifs les plus prescrits et vendu dans le monde. Sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, ainsi que le peu ou l'absence d'effets indésirables qui lui sont associés, font de lui le médicament le plus consommé des antalgiques-antipyrétiques. De ce fait, il reste responsable de l’exposition médicamenteuse toxique la plus fréquente, comme en atteste le rapport annuel des centres antipoison américains (**Mowry et al., 2016**).

L’intoxication au paracétamol est un réel problème de santé publique. Elle représente la principale cause d’insuffisance hépatique aiguë. Les premiers cas documentés de toxicité organique du paracétamol ont eu lieu en Écosse en 1966. À cette époque, les mécanismes biochimiques sous-jacents à la toxicité du paracétamol étaient inconnus et le traitement était donc entièrement symptomatique. La présentation clinique principale était une insuffisance hépatique due à une nécrose hépatique aiguë (**Nicholas and James, 2019**).

Actuellement, la littérature médicale sur le Paracétamol s’oriente sur un versant toxicologique et pharmacologique, à la recherche de facteurs prédisposant à l’hépatotoxicité de cet antalgique longtemps considéré pour sa sécurité d’utilisation, et à l’élucidation de ses mécanismes d’action antalgique (**Bellier, 2011**). Les effets toxiques ont été observés avec des doses élevées supérieures à 10-15 g. Cette toxicité est due à la structure chimique du composé et de la façon dont notre corps décompose (**Ellisp, 2002**).

Les expérimentations animales ont clairement démontré que la toxicité hépatique de certaines molécules était due au métabolisme qui pouvait être à la fois induit et inhibé, et qu'elle impliquait la production d'intermédiaires réactifs dans le métabolisme qui étaient normalement neutralisés par le glutathion. Le paracétamol possède des voies métaboliques et des mécanismes d’action encore incomplètement compris.

La voie métabolique principale du paracétamol dans l'organisme est la glucuro-conjugaison, Elle a pour effet de produire un métabolite relativement peu toxique. Une fraction de ce médicament est cependant métabolisée en NAPQI, qui est extrêmement toxique pour le foie et par ailleurs un oxydant biochimique fort. Lorsqu'un excès de paracétamol est ingéré, la voie métabolique de glucurono-conjugaison est saturée et le surplus de médicament est traité par les cytochromes P450, produisant de grandes quantités de NAPQI. Celui-ci a pour effet d'épuiser les réserves de glutathion du foie par conjugaison avec le NAPQI. Le mécanisme à l'origine de la toxicité du NAPQI est mal compris, mais on pense qu'il fait intervenir la réaction entre le NAPQI non conjugué et certaines protéines déterminantes, ainsi

qu'une sensibilité accrue au stress oxydant provoquée par l'épuisement du glutathion **(Jack et al., 2010)**.

La N-acétylcystéine (NAC) était reconnue comme la thérapie optimale disponible, elle est utilisée comme antidote par voie orale ou intraveineuse pour traiter l'intoxication au paracétamol en agissant en tant que précurseur à la synthèse du glutathion (GSH). Elle forme des complexes avec les métabolites toxiques ce qui empêche la nécrose des cellules hépatiques.

Les principes de diagnostic et de traitement des intoxications par le paracétamol sont connus de tous; et pourtant, les sujets de débat sont encore multiples dans la littérature médicale, y compris avec des désaccords majeurs entre pays sur la prise en charge. Ainsi, malgré l'accumulation de données scientifiques et l'existence d'un antidote parfaitement efficace, la NAC, pour prévenir ou reverser la toxicité hépatique, le paracétamol demeure encore aujourd'hui la première cause d'insuffisance hépatique aiguë et l'une des premières causes de décès toxique **(Mégarbane, 2017)**.

Dans ce contexte, le présent travail vise à étudier et actualiser les mécanismes de toxicité du paracétamol, en présentant les nouveaux biomarqueurs pronostiques issus de la recherche fondamentale, et d'évaluer le traitement par La N-acétylcystéine (NAC) et les récents développements dans son utilisation, ainsi les alternatives thérapeutiques à la NAC.

Chapitre I :
Généralités sur le paracétamol

1 - Définition du paracétamol

Le paracétamol est la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) de la substance active de plusieurs spécialités pharmaceutiques de la classe des antalgiques-antipyrétiques commercialisé dans le monde entier, par diverses firmes pharmaceutiques, sous divers noms de spécialité tels que : Doliprane, Efferalgan, Parasphan; ses diverses propriétés et ses moindres effets indésirables lui ont valu de nombreuses utilisations en association à d'autres molécules dans divers objectifs thérapeutiques.

2 - Historique

Le paracétamol a été découvert par hasard à la fin du XIX^{ème} siècle. En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule appelée acétylaminophénol. En 1889, Karl Morner découvre que ce dérivé possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires. En 1893, un médecin allemand, J. Von Mering, découvre les propriétés antipyrétiques et analgésiques de l'acétylaminophénol, et le reconnaît déjà comme médicament. Néanmoins, ce n'est qu'en 1930 que la molécule fut commercialisée sous le nom de paracétamol. Ce dernier a été un temps abandonné par crainte de toxicité rénale (**Antoine, 2005**).

Toutefois, ce n'est que vers 1950 que le paracétamol connaît un essor lorsqu'il est identifié comme le principal métabolite actif de la phénacétine et de l'acétanilide qui furent, elles, abandonnées pour leur action méthémoglobinisante (**Driad, 2009**). En 1955, la Food and Drug Administration (FDA) autorisa la vente de paracétamol aux Etats-Unis par les laboratoires Mac Neil sous le nom de Tylenol Children's Elixir®. Puis en 1957, les laboratoires Bottu, en France, sortent leur premier médicament à base de paracétamol sous le nom d'Algotrophyl® (association de paracétamol et d'antihistaminique). Le Doliprane® n'apparaîtra qu'en 1964 sous la propriété du laboratoire Théraplix (**Queneau, 2006 ; Vidjro, 2015**).

Le paracétamol devient alors une médication grande publique, qui, contrairement à certains principes actifs comme l'acide acétylsalicylique, n'entraîne pas de lésions de la muqueuse gastrique et n'interfère pas avec la fonction plaquettaire et la coagulation (**Driad, 2009**).

3 - Origine

Le Paracétamol est un pur produit de la chimie allemande triomphante de la fin du XIX^{ème} siècle (**Even and Debré, 2012**), il est au point de vue chimique une molécule simple, le para-acétamido-phénol (**Dangoumau et al., 2006**), d'où l'origine de son nom par la contraction de **para acétyl amino phénol** Para cét am ol (**Vaubourdolle, 2007**). C'est un dérivé de l'acétanilide, le plus ancien des antalgiques non morphiniques (1856). C'est le seul composé de cette série qui comprend aussi le parapropamol et la phénicarbazide, à être couramment utilisé (**Dangoumau et al. , 2006**).

Dérivé de l'aniline, analgésique et antipyrétique ; c'est le métabolite actif de la phénacétine (Bellier, 2011) [figure1], qui a été longtemps un médicament important, et a été abandonnée après la découverte de sa toxicité rénale majeure en traitement chronique (Dangoumau *et al.*, 2006 ; Taieb Brahim, 2017).

Le Paracétamol est à ce jour l'unique survivant des antalgiques dérivés de l'aniline (l'acétanilide, la phénacétine et l'acétaminophène), la phénacétine et le Paracétamol dérivant tous deux de l'acétanilide (Bertolini *et al.*, 2006).

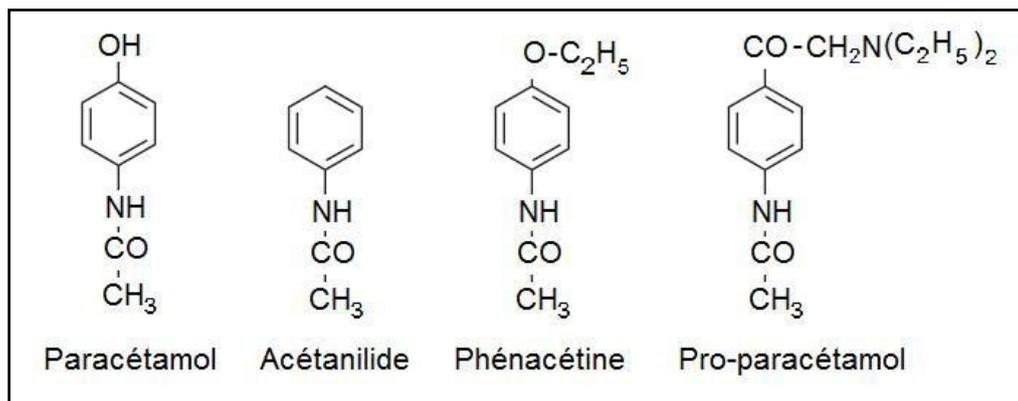


Figure 1: Formules chimiques des antalgiques dérivés de l'aniline (Bellier, 2011).

4 - Indications

Le paracétamol est utilisé principalement pour ses deux propriétés, antalgique et antipyrétique, comparables à celles de l'aspirine. Mais, contrairement à ce dernier le paracétamol est dénué d'activité anti-inflammatoire. Ainsi, les hyperthermies et les douleurs sont les deux principales indications de ce produit. L'effet analgésique débute 20 minutes après l'absorption et dure environ 4 heures. L'effet antipyrétique est maximal à la quatrième heure (El abbouni, 2012).

4-1- Traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique

Le paracétamol est utilisé principalement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée (Prescott, 2000). Il s'agit d'un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS (Schück and Allain, 1997). Il peut être utilisé en association avec d'autres antalgiques de palier 2 (codéine, dextropropoxyphène, tramadol) pour les douleurs modérées à intenses. Pour les douleurs intenses ou rebelles, le paracétamol est utilisé en association avec un médicament analgésique de palier 3. Le paracétamol est très efficace dans les douleurs postopératoires, dentaires, d'origine gynécologiques, de céphalées y compris pendant la grossesse (Skelbred *et al.*, 1977).

4-2-Traitement symptomatique de la fièvre

La fièvre est un symptôme observé au cours de multiples pathologies infectieuses et inflammatoires. Elle peut occasionner des convulsions hyperthermiques, que le paracétamol

préviendrait fort bien, en particulier chez les enfants. Ainsi, le paracétamol est utilisé en traitement symptomatique et constitue l'antipyrétique de première intention (**Prescott, 2000**).

5-Posologies

➤ Chez l'adulte

La dose recommandée est de 500 mg à 1 g par prise. Souvent, 3 prises par jour suffisent. Cependant, en cas de douleurs plus intenses la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour [**Tableau 1**]. Il est impératif de respecter obligatoirement un intervalle d'un minimum de 4 heures entre deux prises. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de la douleur ou de la fièvre (**Driad, 2009**).

En cas d'insuffisance rénale sévère, il est recommandé d'observer un minimum de 8 heures entre deux prises et de ne pas dépasser 3 g par jour. En cas d'hépatopathie chronique sans insuffisance hépato-cellulaire sévère, on limitera les prises à 2 ou 3 grammes quotidiens (**Bidault, 2011**).

➤ Chez l'enfant

La posologie quotidienne recommandée est en fonction du poids de l'enfant. Elle est de 60 mg/kilo/jour, à répartir en 4 à 6 prises. Si le poids est inférieur à 38 kg, la dose maximale quotidienne à ne pas dépasser est de 80 mg/kg. Chez l'enfant de 38 à 50 kg, la dose totale par jour est de 3000 à 4000 mg (**Bidault, 2011**).

Tableau 1 : Posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge (**Lechat et al., 1978 ; Schneider et al., 1989**)

| Age | Posologie par prise | Dose maximale par jour |
|----------------|---------------------|------------------------|
| Enfants | | |
| 3 mois- 1 an | 60 mg | 240 mg |
| 1 an - 6 ans | 60 à 100 mg | 240 à 480 mg |
| 6 ans - 12 ans | 240 mg | 960 mg |
| Adultes | 500 à 1000 mg | 3000 à 4000 mg |

6 - Contre-indications

Les contre- indications pour le paracétamol sont rares et se limitent à :

- L'hypersensibilité au paracétamol, qui est rare (**Bidault, 2011 ; Pryen, 2014**).
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère, qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol (**Bidault, 2011 ; Pryen, 2014**).
- La porphyrie (**Pryen, 2014**).

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn, qui entraîne une accumulation de conjugués de paracétamol au niveau du rein, les prises de paracétamol nécessitent alors un espacement d'au moins 8 heures (**Schneider *et al.*, 1989 ; Vidal, 1994**).

Chapitre II :
Chimie et pharmacologie du paracétamol

1- Chimie du paracétamol

1- 1- Structure chimique

Le paracétamol est un dérivé phénolique. Sa structure comporte donc un cycle benzénique substitué par un groupement hydroxyle et un groupement acétamide en position *para* [Figure 2]. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréoisomères (Clayden *et al*, 2003).

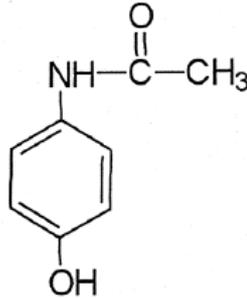


Figure 2: Formule chimique du paracétamol (Clayden *et al*, 2003)

1-2-Dénomination

La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) est « PARACETAMOL », mais au National Formulary (U.S.A), figure l'appellation : « Acétaminophen ». Dans la littérature, il porte aussi le nom d'acétamidophénol ou d'acétyl-aminophénol, d'hydroxy-4-acétamylide, parahydroxy-acétanilide ou encore N-acétylparaaminophénol (Bidault, 2011).

1- 3- Classe chimique

Le paracétamol appartient à la classe des dérivés de l'aniline, de celle-ci dérivent l'acétanilide, le paracétamol et la phénacétine [figure 3].

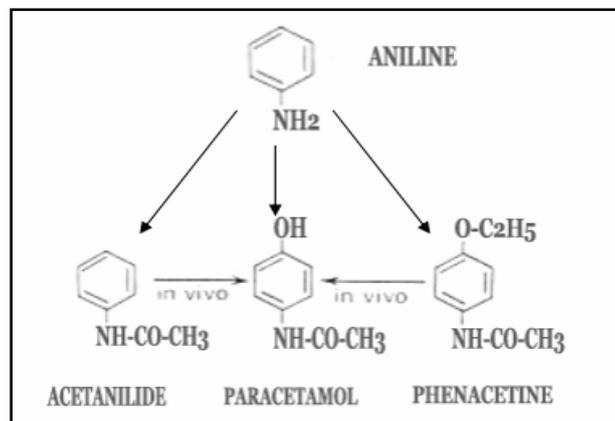


Figure 3 : Dérivés de l'aniline (Clement-Guercia, 2003)

C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques.

1-4- Propriétés physico-chimiques [Tableau 2]

1-4-1-Aspect

Dans les conditions ordinaires, le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore et de goût amer (**Dangoumau et al., 2006**).

1-4-2-Solubilité

La solubilité du paracétamol dans l'eau dépend de la température, il est assez soluble dans l'eau froide (**Pharmacopée Européenne ; 2008**) 1,43 g/ 100 cm³ ; mais il est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude 5 g/100 cm³ (**Ellisp, 2002**) par contre la stabilité diminue en milieu acide ou **basique** (**Taieb Brahim, 2017**) ; facilement soluble dans l'alcool. Sa solubilité dans l'éthanol 14g / 100 cm³. Très peu soluble dans le chlorure de méthylène, (**Pharmacopée Européenne; 2008**), très peu dans les graisses. C'est un acide faible (**Dangoumau et al., 2006**).

1-4-3-Point de fusion

Pour le degré de fusion du Paracétamol est de 168 °C à 172 °C (**Pharmacopée européenne, 2008**).

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du paracétamol (**Driad, 2009 ;Vidjro, 2015**).

| | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Formule brute | C ₈ H ₉ NO ₂ |
| Dénomination commune internationale (DCI) | Paracétamol (contraction de para-acétyl-amino-phénol) |
| Nom chimique | N-(4-hydroxyphényl) acétamide |
| Classe chimique | Acétanilide anilide |
| Masse molaire | 151.2 g/mol |
| Point de fusion | 168-172°C |
| Densité | 1.263 g/cm ³ |
| Solubilité Eau Alcool Ether et chloroforme | Assez soluble facilement soluble très peu soluble |

1-5- Synthèse du paracétamol

1-5-1-Principe de synthèse

Le Paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse. Il est synthétisé par réaction de p-aminophénol avec de l'anhydride acétique (**Vardanyan and Hruby, 2006**). Il peut être obtenu par l'acétylation du para-amino-phénol en solution dans l'acide éthanoïque (acide acétique), par l'action de l'anhydride acétique à 100 °C [**Figure 4**]. Cette réaction d'acétylation dépend du rapport des concentrations des réactifs :

- A concentrations équivalentes en anhydride acétique et para amino-phénol, le produit obtenu est exclusivement mono-acétylé, c'est-à-dire du Paracétamol pur.
- En présence d'un excès d'anhydride acétique, le produit obtenu est doublement acétylé et ne correspond pas au Paracétamol. Dans ce dernier cas néanmoins, l'hydrolyse suffit pour la transformation du composé doublement acétylé en composé mono-acétylé, donc, en Paracétamol (**Moueden, 2012**).

1-5-2- Procédés de synthèse

La première étape est la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le para-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol. Vignolo simplifia cette synthèse en utilisant le para-aminophénol comme produit de départ. Une seule étape d'acylation est nécessaire pour obtenir le produit désiré, ce qui raccourcit la synthèse. Plus tard, Friedlander modifia la synthèse en faisant l'acylation du *para*-aminophénol à partir de *para*-nitrophénol avec de l'anhydride acétique au lieu de l'acide acétique, ce qui donne un meilleur rendement (**Taieb Brahim, 2017**).

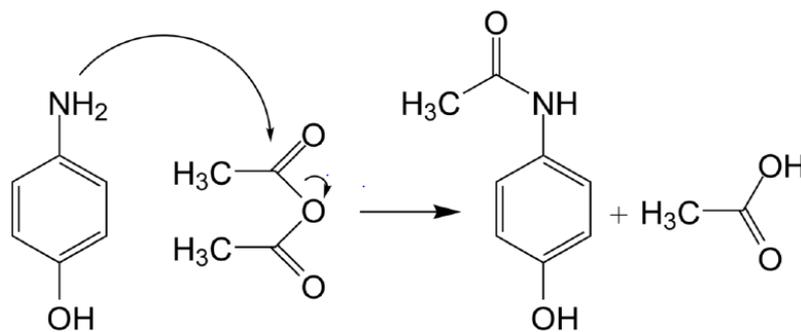


Figure 4 : Synthèse du paracétamol : l'acylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique (**Taieb Brahim, 2017**).

2. Pharmacologie du paracétamol

2-1 Pharmacocinétique

2-1-1 Absorption

➤ Voie orale (Voie per os)

Le paracétamol administré par voie orale, est rapidement et presque totalement absorbé au niveau du tube digestif par diffusion passive (90 à 98 % de la dose ingérée) en particulier au niveau de l'intestin grêle (**Rainsford, 2004**). Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes à 2 heures selon les formulations (**Antoine, 2005**). Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 30 et 60 minutes après absorption orale. Il peut être atteint dès 20 minutes chez le sujet à jeun (**El abbouni, 2012**).

➤ Voie rectale

Par voie rectale, le paracétamol est résorbé et sa biodisponibilité n'est que de 10 à 20 % inférieure à celle de la voie orale. Cette résorption est progressive et la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé de paracétamol à libération prolongée (**Bannwarth and Pehourcq, 2003**).

L'absorption par voie rectale présente l'inconvénient d'être irrégulière, variable d'un enfant à l'autre, d'une prise à l'autre chez un même enfant, et selon la taille et la nature des excipients des suppositoires. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 heures après la prise et sont moins élevées que lors d'une prise orale (**Driad, 2009**).

➤ Voie intraveineuse

Pour la voie injectable, l'administration du paracétamol en intraveineuse permet certes son passage direct dans la circulation, ce qui en fait d'ailleurs une voie privilégiée dans les cas d'urgence, mais en termes d'efficacité, celle-ci ne présente aucun avantage par rapport à la voie orale (**Ellrodt, 2005**).

Les concentrations maximales de paracétamol sont environ 2 fois supérieures à celles obtenues après la prise de la même dose sous forme de comprimés. Au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des concentrations plasmatiques identiques, et leurs demi-vies d'élimination sont similaires. La concentration plasmatique maximale est atteinte dès la fin d'une perfusion sur 15 minutes (**Driad, 2009**).

2-1-2- Distribution

Le paracétamol est distribué pratiquement dans tous les tissus de l'organisme excepté les graisses, car il est peu liposoluble. Les concentrations tissulaires maximales sont atteintes au niveau du foie et des reins. Les concentrations plasmatiques maximales, variables selon les individus et les modes d'administration, sont obtenus 60 à 90 minutes après ingestion du

produit sous forme de comprimés mais en moins de 30 minutes avec une forme effervescente. La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible et aux doses thérapeutiques chez l'Homme, le paracétamol lié aux protéines n'est pas décelable (**Clement-Guercia, 2003**).

2-1-3- Métabolisme (Biotransformation)

Le paracétamol est activement métabolisé au niveau du foie sous l'influence du système enzymatique microsomial (**Hammond et al., 1981**). Les deux voies hépatiques majeures du catabolisme du paracétamol sont [Figure 5]:

➤ La glycuconjugaison

La glucuroconjugaison consiste en l'ajout d'un acide glucuronique, provenant de l'acide uridine-5'-diphosphoglucuronique (UDPGA) à un groupement hydroxyle, carboxyle ou amine d'une molécule cible. Ces réactions sont catalysées par des UDPglucuronosyltransférases (UGTs), protéines microsomales transmembranaires principalement exprimées dans le foie (**Buckley and Klaassen, 2007; Tukey and Strassburg, 2000**). Dans le cas du paracétamol, la glucuroconjugaison représente 50% à deux tiers du métabolisme du paracétamol. Cette voie n'est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans. Chez les personnes âgées, la capacité de glycuconjugaison n'est pas modifiée (**Aronoff et al., 2006**).

➤ La sulfoconjugaison (sulfatation)

Le transfert d'un groupement sulfate du « donneur » 3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate (PAPS) à un « accepteur » par une sulfotransférase (SULT) représente la réaction de sulfoconjugaison. Les SULTs sont retrouvées principalement au niveau du foie, mais également dans les reins, les intestins et les poumons (**Riches et al., 2009**). La sulfoconjugaison représente 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol (**Aronoff et al., 2006**) et semble être saturée à des doses relativement faibles (0,5 à 3 g). C'est la principale voie de métabolisation chez les nourrissons et les jeunes enfants (**Miller et al., 1976**).

Ces deux voies conduisent à des métabolites inactifs, non toxiques qui sont éliminés par voie urinaire en 24 heures, ces derniers possèdent une demi-vie plasmatique de 4 à 5 heures et de 8 à 10 heures (**Driad, 2009**).

Une autre voie mineure (<5%), catalysée par le cytochrome P-450, conduit à la formation d'un métabolite instable réactif, le N-acétyl paraquinone imine (NAPQI) qui est rapidement détoxifié (**Graham and Scott, 2005**) par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique, lors de l'utilisation à des doses thérapeutiques (**Poletti, 1996**).

La production de NAPQI est due principalement à trois isoenzymes du cytochrome P450: CYP2E1 et CYP1A2 et le CYP2D6. Le taux de production de NAPQI dépend fortement du polymorphisme génétique du gène CYP2D6 (El abbouni, 2012).

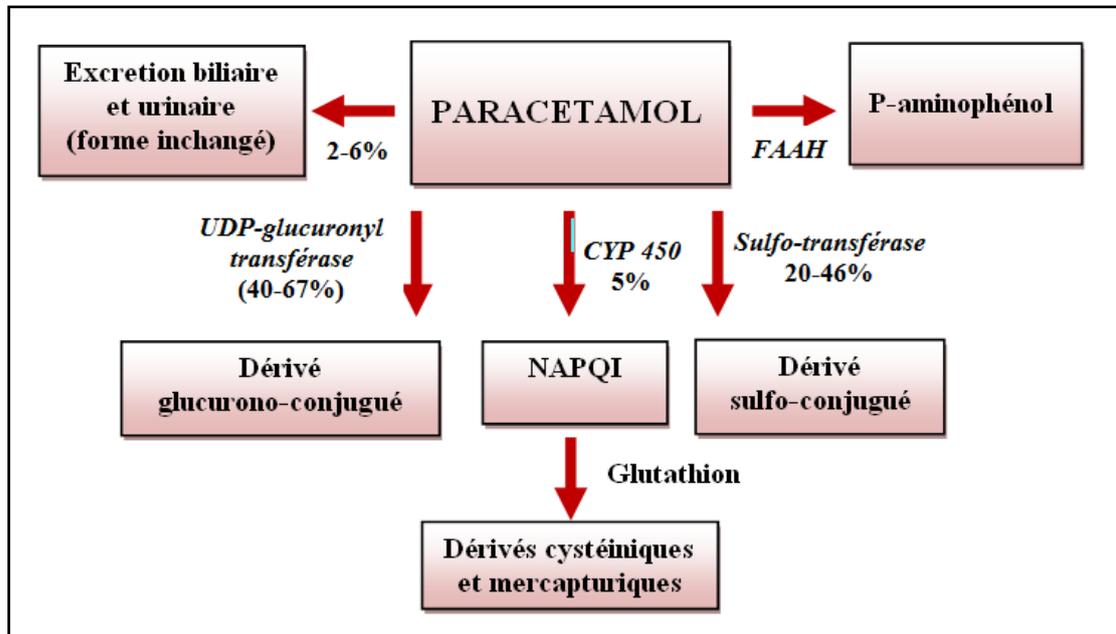


Figure 5 : Voies métaboliques du paracétamol (Bellier, 2011)

2-1-4- Elimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée et sulfoconjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination du paracétamol administré par voie rectale est près de 2 fois supérieure à celle obtenue par une prise orale (Montgomery *et al.*, 1995).

La demi-vie d'élimination est prolongée suivant la dose toxique pouvant occasionner la survenue d'une insuffisance rénale organique (Laëtitia, 2014). De plus la demi-vie dépend également du sujet concerné [Tableau 3].

Les demi-vies d'élimination plasmatiques sont identiques pour les voies orale et intraveineuse. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux métabolites conjugués est augmentée tandis que la demi-vie plasmatique du paracétamol reste inchangée (Prescott, 2003; Driad, 2009)

Tableau 3 : Demi-vie d'élimination du paracétamol en fonction de l'âge du patient (Laëtitia, 2014).

| | Demi-vie d'élimination | Variable |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Nouveau-nés | 7 heures | 4-10 heures |
| Nourrissons | 4 heures | 1-7 heures |
| Enfants | 3 heures | 2-5 heures |
| Adolescents | 3 heures | 2-4 heures |
| Adultes | 2 heures | 2-3 heures 2-5 heures si insuffisance rénale sévère (Clcr < 30mL/min) |

2- 2-Pharmacodynamique

2-2-1- Mécanismes d'action du paracétamol

Malgré une utilisation répandue dans le monde entier, le mécanisme d'action du paracétamol n'est toujours pas clairement décrit. Plusieurs hypothèses sont proposées mais aucune ne permet, à elle seule, d'expliquer l'action du paracétamol. En effet, l'hypothèse d'une inhibition centrale des cyclo-oxygénases est discutée mais la possibilité d'une inhibition périphérique d'une éventuelle cyclo-oxygénases 3 est avancée. De plus, des études suggèrent l'existence d'une interaction avec le système sérotoninergique et d'autres pistes, à l'état de recherche sont en cours (Bizovi *et al.*, 2002 ; El abbouni, 2012)

2-2-1-1- Douleur et fièvre

On sait que le paracétamol agirait principalement au niveau du système nerveux central. D'après Aronoff *et al.*, il bloquerait de façon réversible la cyclo-oxygénase (Bidault, 2011):

- En empêchant la production des prostaglandines responsables de la fièvre par son action antipyrétique centrale.
- En empêchant la sensibilisation des nocicepteurs périphériques par son action analgésique périphérique.

A) Action antipyrétique centrale

La fièvre est la conséquence de la modification de la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. Le système immunitaire va s'activer et entraîner la production et la libération de facteurs pyrogènes comme l'IL-1 et le TNF- α au niveau sanguin. Il en résultera une augmentation de la production de prostaglandines E1 et E2 au niveau de la région hypothalamique. La température augmentera par augmentation de l'AMPc libérée par les prostaglandines. Le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines et donc limiter l'augmentation de la température (Bidault, 2011).

B) Action analgésique périphérique

La douleur est la conséquence de l'activation des nocicepteurs situés dans les tissus (cutanés, musculaires, articulaires, viscéraux) par augmentation des stimuli nociceptifs. Les nocicepteurs sont activés par des médiateurs endogènes comme la bradykinine, l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α et les prostaglandines. Le message généré est transmis à la moelle épinière grâce aux fibres Ad et C ainsi qu'aux centres supérieurs par les neurones spinaux. Le paracétamol va inhiber la synthèse des prostaglandines afin de diminuer la sensibilisation des nocicepteurs périphériques (Bidault, 2011).

2-2-1-2- Hypothèses de l'action du paracétamol

A) Première hypothèse : action inhibitrice sur les cyclo-oxygénases (les COX)

Les cyclo-oxygénases transforment l'acide arachidonique en prostaglandine [Figure 6]. Les prostaglandines sont des composés concernés par de nombreux processus inflammatoires comme la douleur ou la fièvre (Bidault, 2011).

Le paracétamol inhiberait la famille des enzymes COX notamment les COX-3 empêchant la production de prostaglandines responsables du message douloureux et de la sensibilité des nocicepteurs par compétition avec l'acide arachidonique pour le site actif de l'enzyme (Anderson, 2008).

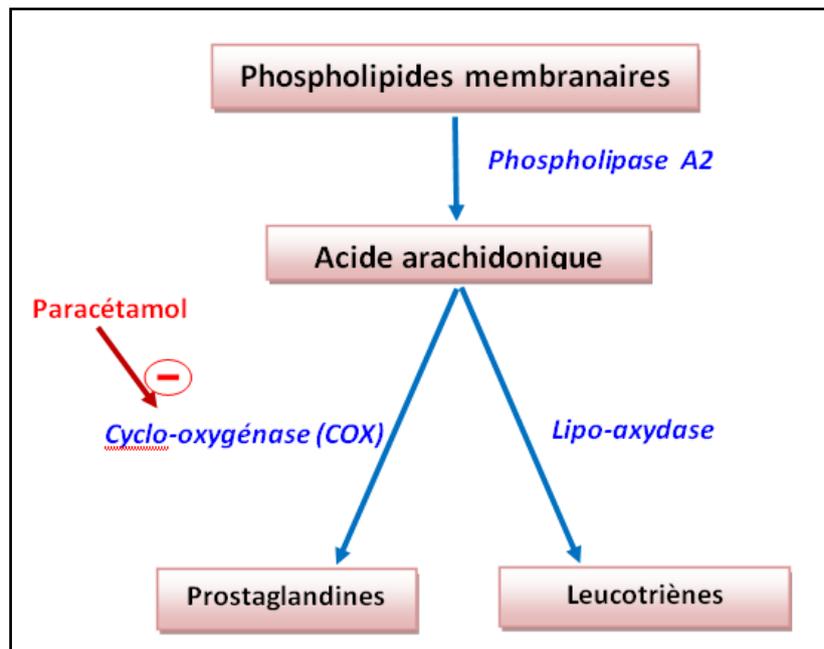


Figure 6 : Mode d'action du paracétamol : hypothèse de l'inhibition de la cyclo-oxygénase 3 (Pryen, 2014)

Selon une étude publiée en 2006, le paracétamol agirait effectivement en inhibant au niveau central la production des prostaglandines, mais par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H2 synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif « cyclo-

oxygénase » (ou COX), cible de la majorité des AINS, et un site « peroxydase » (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol (Aronoff *et al.*, 2006).

B) Deuxième hypothèse : action sur les récepteurs cannabinoïdes CB-1

Des travaux récents semblent montrer que le paracétamol est une pro-drogue. Il subit une désacétylation sur sa fonction amine dans le foie pour donner le para-aminophénol [Figure 7]. Celui-ci se conjugue à l'acide arachidonique dans le cerveau et la moelle épinière grâce à une enzyme, la FAAH, fatty amide amino hydrolase, pour former le N-arachidonoylphenolamine (AM404) (Mallet *et al.*, 2008 ; Högestätt *et al.*, 2005).

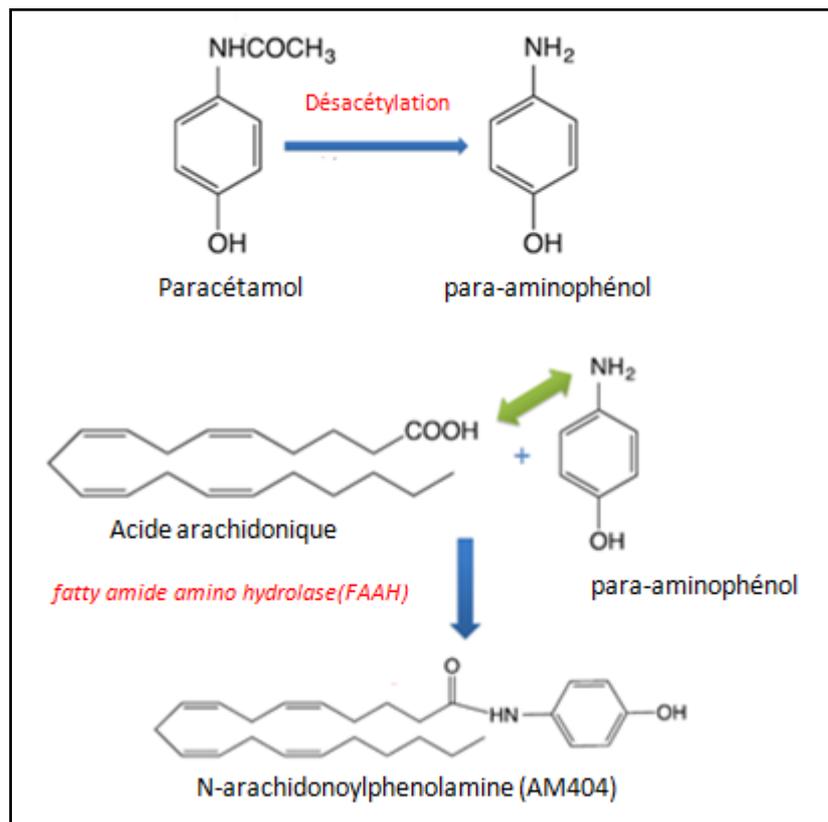


Figure 7 : Synthèse de l'AM404 à partir du paracétamol (Bauer and Kriebel, 2013)

L'AM404 est un composé qui a pour action principale; l'inhibition de l'absorption des cannabinoïdes endogènes (Anandamide, Vanilloïd) par les neurones. Or, l'absorption de l'Anandamide aurait pour conséquence l'activation du récepteur de la douleur principale du corps. Il a été aussi démontré qu'après le blocage des récepteurs cannabinoïdes (rendant ainsi toute action de la recapture des cannabinoïdes impossible), le paracétamol perd son effet analgésique, ce qui suggère que son action analgésique est médiée par le système des cannabinoïdes endogènes (Ottani *et al.*, 2006).

L'AM404 est un agoniste potentiel du TRPV1 (transient receptor potential vanilloïde 1) [Figure 8], un ligand du récepteur cannabinoïde CB1, et un inhibiteur de la fabrication d'anandamide, qui participe à la recapture des endocannabinoïdes. Ceci augmente le nombre

d'endocannabinoïdes capables de moduler le message douloureux au niveau central en renforçant l'activité des voies descendantes séroto-ninergiques (Pryen, 2014).

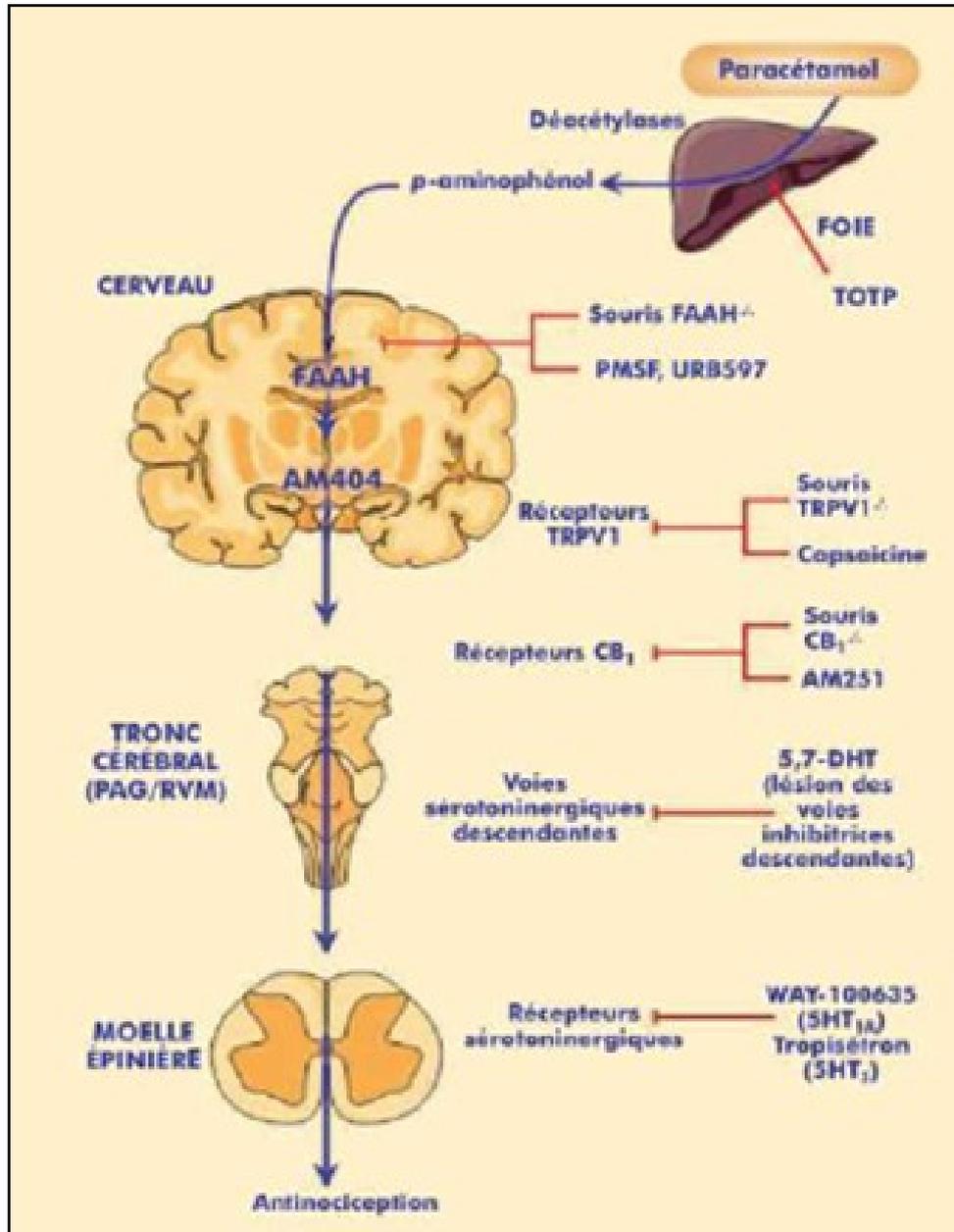


Figure 8 : Schéma du mécanisme d'action du paracétamol impliquant l'AM404 (Barrière *et al.*, 2010). Les interventions génétiques ou pharmacologiques (ontogonistes : AM251), WAY-100635, tropisetron ; inhibiteurs enzymatiques : PMSF ;UR8597, TOTP ; foxine : 5,7.DHT) inhibant l'effet antinociceptif du paracétamol et validant cette cascade sont indiquées sur la partie droite de la figure. PAG :substance grise perioqueducule ; RVM : rostroventral medulla.

C) Troisième hypothèse : action sérotoninergique

En 1991, Tjolsen *et al.*, ont démontré que le paracétamol aurait une action sérotoninergique centrale en agissant au niveau des neurones sérotoninergiques descendant de

la moelle épinière. Il entraînerait une augmentation du contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (**Graham and Scott, 2005**).

En effet, le système descendant envoie des informations vers les parties les plus basses de l'hypothalamus (au niveau du mésencéphale et du bulbe céphalo-rachidien) : ces fibres nerveuses aboutissent dans la racine postérieure de la moelle épinière, là où arrivent les informations douloureuses (**Pryen, 2014**).

A ce niveau, le neurone établit une synapse avec les voies sensibles du neurone supérieur. La voie descendante va libérer de la sérotonine, ce qui va stimuler l'interneurone de la moelle épinière, qui va à son tour libérer de l'enképhaline. Par conséquent, le neurone sensoriel ne peut plus libérer de glutamate ou de substance P qui stimulaient le neurone suivant. On a une inhibition pré-synaptique (**Barrière et al., 2010**).

D) Quatrième hypothèse : action sur les β -endorphines

La proopiomélanocortine, qui est synthétisée, par l'hypothalamus et l'hypophyse, est à l'origine de la β -endorphine d'ACTH et des hormones mélanostimulantes. Après le clivage du précurseur, la β -endorphine est libérée dans le LCR et surtout dans le système nerveux central. Elle est sécrétée par l'hypophyse et passe dans la circulation sanguine. Le paracétamol agirait au niveau de l'hypophyse en limitant la libération de β -endorphine afin de diminuer la douleur (**Wiley, 2007**).

Chapitre III :
Physiopathologie de l'intoxication au
paracétamol

1- Doses toxiques

Chez l'Homme, la dose toxique de paracétamol est de 5 à 10 g chez l'adulte et de 100 mg/kg chez l'enfant (**Flesch *et al.*, 1998**), mais il faut noter que les cas graves ne surviennent habituellement que pour des doses allant de 10 à 15 g en une prise chez l'adulte. En cas de facteur de risque, le paracétamol est toxique pour une dose de 75 mg/kg (**Greene *et al.*, 2005 ; Bidault, 2011**).

Chez l'Animal, les doses toxiques sont plus faibles. En pratique, les doses ingérées lors d'intoxications animales oscillent le plus souvent entre 125 et 1000 mg en une ou plusieurs fois ce qui correspond aux dosages des présentations à usage humain du commerce (**Clement-Guercia, 2003**).

Les différents cas d'intoxications accidentels ou expérimentaux montrent que les présentations commercialisées pour l'homme et administrées aux animaux aboutissent souvent à une intoxication aiguë et parfois à la mort, en particulier dans l'espèce féline (**Flesch *et al.*, 1998**).

2 - Diagnostic

2-1- Examen clinique

Dès la moindre suspicion de surdosage en paracétamol même asymptomatique, les patients doivent être admis à l'hôpital pour être traités le plus rapidement possible. Un examen clinique minutieux doit être entrepris. Il débutera par l'anamnèse :

- Questionnaire sur les antécédents médicaux du patient et des traitements médicamenteux en cours.
- Questionnaire précis sur la nature du toxique, la forme galénique, la quantité prise estimée et les heures d'ingestion.

L'examen clinique permet ensuite d'orienter vers des examens complémentaires.

2-2- Examens complémentaires

De nombreux examens complémentaires peuvent être effectués pour établir le degré d'atteinte hépatocellulaire. En effet, de nombreux biomarqueurs ont une concentration corrélée à l'état des organes en cas d'intoxication. Le bilan biologique demandé concernera le bilan hépatique, le bilan rénal et la concentration en paracétamol.

2-2-1-Bilan hépatique :

Les examens le plus souvent effectués devant une intoxication au paracétamol, sont les suivants :

- **Alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)**

L'ALAT et l'ASAT sont les principaux marqueurs de la souffrance hépatocellulaire.. Lors d'une intoxication aiguë au paracétamol, il y a rupture des membranes plasmiques et ALAT et ASAT se retrouvent dans le flot sanguin, ce qui explique l'augmentation de leurs concentrations sériques (**Bellier, 2011**)

- **Temps de prothrombine (TP)**

Le TP mesure l'activité de la voie extrinsèque et commune de la coagulation et est donc dépendant de l'activité fonctionnelle des facteurs VII, X, V, II (prothrombine) et le fibrinogène (**Bellier, 2011**).

- **Bilirubinémie totale**

Ce produit de dégradation de l'hémoglobine est un marqueur de l'atteinte cholestatique. Dans le foie, l'UDP-glucuronyl-transférase conjugue la bilirubine libre insoluble à l'acide glucuronique pour former la bilirubine conjuguée excrétée vers la bile (**Bellier, 2011**).

- **Phosphatases alcalines**

L'élévation de ce biomarqueur traduit une atteinte cholestatique par libération de l'enzyme du tissu hépatocytaire vers le compartiment plasmatique.

- **Gamma-glutamyl-transférase (γ -GT)**

C'est une enzyme impliquée dans la catalyse du transfert de groupement γ -glutamyl aux acides aminés et au glutathion, et dans l'hydrolyse de ce dernier. C'est un marqueur hautement sensible de l'atteinte hépatobiliaire avec une spécificité modérée.

- **Lactate déshydrogénase (LDH)**

La lactate déshydrogénase est une enzyme cytoplasmique ubiquitaire catalysant la transformation de pyruvate en lactate. Son dosage est bien moins spécifique que celui des transaminases lors d'une atteinte hépatique.

- **Sorbitol déshydrogénase (SDH)**

Cette enzyme catalyse la réaction d'oxydoréduction du sorbitol, du fructose et du NADH. C'est un indicateur spécifique et peu sensible d'atteinte hépatocellulaire touchant l'espace périportal. Elle possède avec les ALAT et la GLDH la puissance diagnostique la plus élevée.

- **Glutamate déhydrogénase (GLDH)**

Présente dans les mitochondries, cette enzyme intervient dans la déamination oxydative du glutamate. C'est un biomarqueur de l'atteinte hépatocellulaire plus spécifique que les transaminases, témoignant de l'atteinte centrolobulaire.

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

C'est une enzyme de phase II qui catalyse la conjugaison du glutathion aux métabolites réactifs, facilitant leur excrétion urinaire. Elle est de localisation centrolobulaire et est plus sensible que les transaminases pour les atteintes toxiques de cette localisation (**Bellier, 2011**).

2-2-2-Bilan rénal

Il vérifie les concentrations en créatinine et en urée.

2-2-3-Dosage sanguin du paracétamol (Paracétamolémie)

La paracétamolémie sera réalisée seulement à partir de la quatrième heure après ingestion ce qui correspond au délai nécessaire pour que le paracétamol soit entièrement distribué dans l'organisme (**Jones et al., 2008**).

La paracétamolémie déterminée dans les premières 24 heures suivant l'ingestion est judicieuse et permet une évaluation du risque d'hépatotoxicité encouru grâce au nomogramme de Prescott.

➤ **Nomogramme de Prescott**

Le nomogramme représente un graphique donnant en abscisses le temps écoulé après ingestion d'une dose inconnue de paracétamol et en ordonnées la concentration plasmatique en paracétamol, et partagé diagonalement par deux tracés parallèles en deux zones de risque de toxicité : la zone supérieure où l'intoxication est possible et la zone inférieure où le risque de toxicité est nul [**Figure 9**].

- Pour des concentrations au-dessus du tracé supérieur (rouge) :

- supérieures à 200 mg/L à la 4ème heure ou
- supérieures à 30 mg/L à la 15ème heure

Le risque de lésions hépatiques est probable.

- Pour des concentrations en-dessous du tracé inférieur (vert) :

- Inférieures à 150 mg/L à la 4ème heure ou
- Inférieures à 25 mg/L à la 15ème heure

Le risque d'atteinte hépatique est peu probable.

Le risque serait considéré comme incertain entre les deux courbes (**Martindale, 2007**).

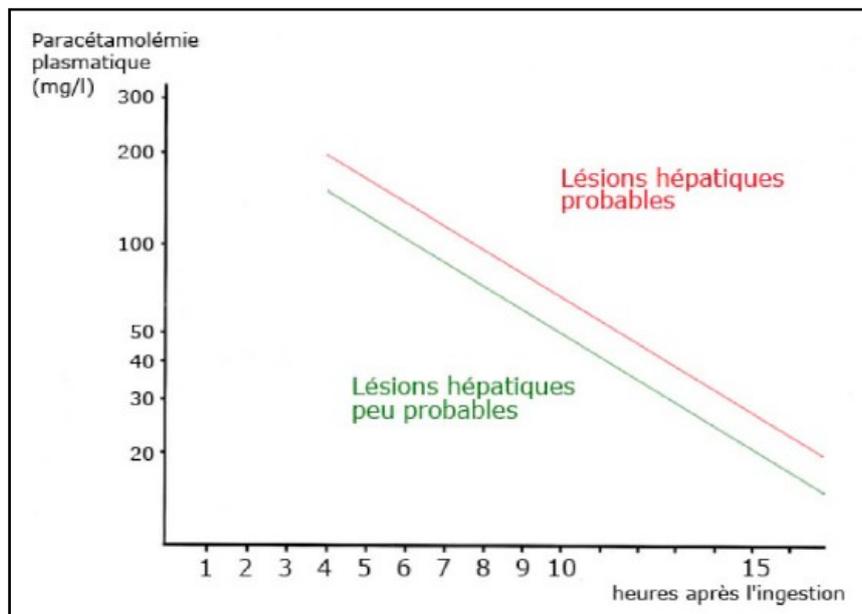


Figure 9 : Diagramme de Prescott (Der saharian and Nahon, 2009)

2-3- Nouveaux biomarqueurs de toxicité hépatique

De nombreux nouveaux biomarqueurs issus des recherches fondamentales sur les mécanismes de toxicité du paracétamol, sont apparus pour stratifier le risque de développer une insuffisance hépatique aiguë malgré le traitement par NAC chez les patients intoxiqués vus précocement ou pour prédire la nécessité de recourir à la greffe hépatique chez les patients intoxiqués présentant une cytolyse hépatique et vus plus tardivement (Beger *et al.*, 2015 ; Vliegenthart *et al.*, 2015)[Tableau 4 , figure 10].

Les études sont encore préliminaires, mais le nombre de patients testés croît, et les résultats semblent confirmer l'intérêt pronostique de tous ces marqueurs. Ainsi, en combinant une mesure de deux micro-ARN, le miR-122-5p et le miR-483-3p, il est possible de prédire l'hépatotoxicité à l'admission des patients, indépendamment des ALAT. De même, les adduits protéiques formés par la liaison du NAPQI aux résidus de cystéine de certaines protéines (APA-Cys) ont une cinétique parallèle aux ALAT mais sont bien plus sensibles et spécifiques pour prédire l'hépatotoxicité sous NAC (James *et al.*, 2009). Enfin, le marqueur d'apoptose M30 ou caspase-cleaved CK-18, retrouvé associé à la survenue d'une insuffisance hépatique aiguë après exposition au paracétamol prédit, la nécessité de recourir à la greffe hépatique (Possamai *et al.*, 2013). Tous ces marqueurs devraient bientôt être disponibles en routine.

Tableau 4: Les biomarqueurs d'intérêt pour identifier la toxicité hépatique liée au paracétamol en cas d'intoxication [adapté d'Antoine et al. (2013), de Vliegenthart et al.(2015) et de Vliegenthart et al. (2017)]

| Biomarqueur | Nature et provenance | Heure d'ingestion | Se | VPP | VPN |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|-----|-----|
| ALAT | Lyse hépatocytaire | Ingestion <8 heures | 9 [2–21] | 36 | 85 |
| | | Ingestion >8 heures | 76 [61–88] | 80 | 90 |
| HMGB1 (high mobility group box-1) | Nécrose de toute cellule | Ingestion <8 heures | 63 [48–77] | 91 | 87 |
| | | Ingestion >8 heures | 91 [97–99] | 100 | 90 |
| K18 apoptose (kératine 18) | Apoptose de toute cellule épithéliale | Ingestion <8 heures | 63 [48–76] | 73 | 96 |
| | | Ingestion >8 heures | 65 [48–78] | 80 | 90 |
| K18 nécrose (kératine 18) | Nécrose de toute cellule épithéliale | Ingestion < 8 heures | 45 [20–76] | 64 | 87 |
| | | Ingestion >8 heures | 92 [81–98] | 95 | 90 |
| miR-122 (micro-ARN 122) | 3'-UGUUUGU GGU AACAGUGUGAG GU-5' | Ingestion < 8 heures | 45 [29–60] | 73 | 87 |
| | | Ingestion > 8 heures | 95 [83–99] | 100 | 95 |
| GLDH | Enzyme mitochondriale (désamination du glutamate en alpha-cétoglutarate) | Ingestion < 8 heures | 31 [17–45] | 45 | 88 |
| | | Ingestion > 8 heures | 69 [52–82] | 85 | 90 |
| APAP-Sul | Conjugué sulfate du paracétamol | – | 50 [23–77] | 41 | 93 |
| APAP-Glu | Conjugué glucuronide du paracétamol | – | 36 [13–65] | 33 | 91 |
| APAP-GSH | Conjugué glutathion du paracétamol | – | 21 [5–51] | 22 | 89 |
| APAP-Cys | Conjugué cystéine du paracétamol | – | 36 [13–65] | 40 | 93 |
| APAP-Mer | Conjugué mercapturique du paracétamol | – | 21 [5–51] | 22 | 89 |
| Se : sensibilité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative | | | | | |

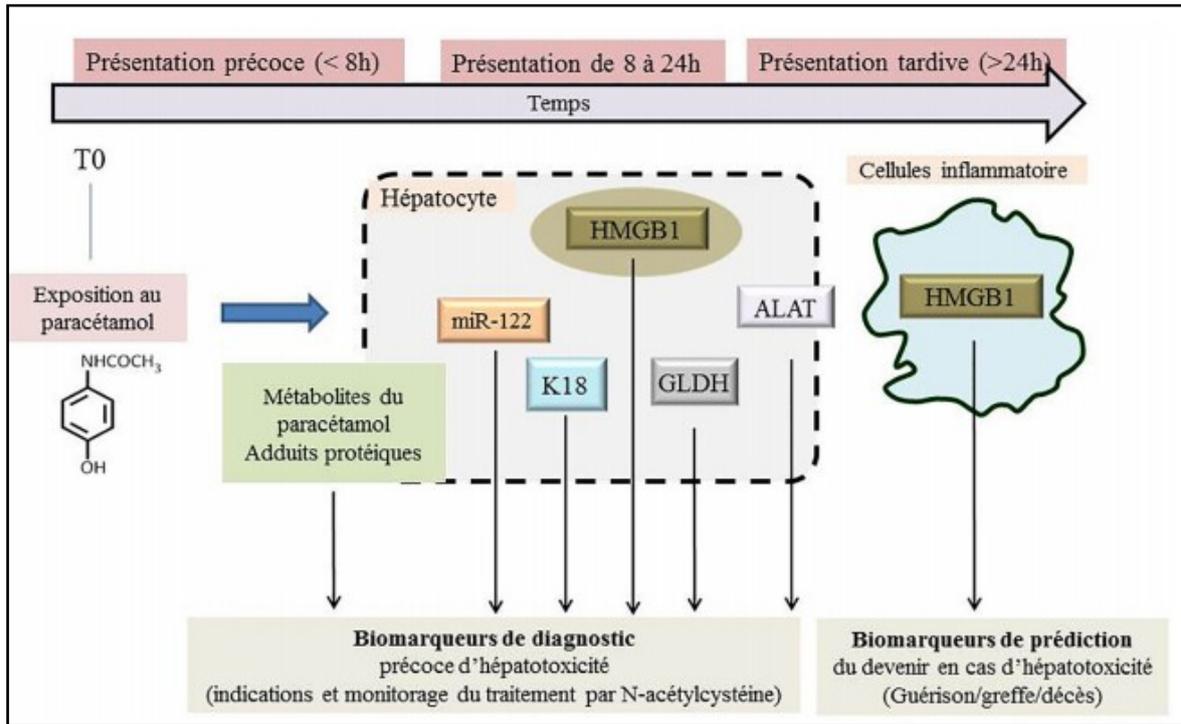


Figure 10 : Nouveaux biomarqueurs de toxicité hépatique en cas d'exposition à une surdose de paracétamol (Mégarbane et al., 2017). ALAT: alanineaminotransférase; HMGB1: high mobility group box-1 ; K18 : kératine 18 ; miR-122 : micro-ARN 122 ; GLDH : glutamatedéshydrogénase

3- Manifestations cliniques liées à l'intoxication au paracétamol

L'intoxication au paracétamol se décompose en 4 stades (Villa et al., 2007) :

➤ Stade 1

Il est asymptomatique les deux premières heures puis se manifeste par de légers maux d'origine digestive (nausées, vomissements, perte d'appétit...). C'est à ce stade que devrait être administré l'antidote pour être le plus efficace possible.

➤ Stade 2

Après 24 heures, les manifestations digestives s'amplifient et on commence à détecter les indices d'une hépatite cytolytique : un ictère apparaît et, au niveau du bilan sanguin, on observe une forte élévation des transaminases avec un pic situé vers le 3ème jour. La sévérité de l'hépatite est fortement dépendante de la dose ingérée et de la sensibilité du patient. Une prise en charge précoce permet d'éviter le passage vers le stade 3.

➤ Stade 3 (vers le 3ème ou 4ème jour)

Est caractérisé par une défaillance hépatique. On décrit un ictère, une acidose métabolique, une hypoglycémie, des hémorragies et une encéphalopathie hépatique.

➤ **Stade 4**

Au 5ème jour, des nécroses foudroyantes peuvent apparaître avec, dans les cas les plus graves, des convulsions, une défaillance cardio-vasculaire, une dépression respiratoire puis la mort dans un tableau de coma hépatique.

Les formes sévères d'intoxication peuvent s'accompagner d'une insuffisance rénale, ce qui justifie la surveillance de la créatininémie au cours des trois premiers jours de toute intoxication potentiellement grave (Pryen, 2014).

4- Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol

Le paracétamol n'est pas toxique par lui-même mais son niveau de toxicité hépatique est dose dépendant et résulte notamment de l'action du cytochrome P450. Mitchell et autres ont été les premiers en 1973 à décrire la physiopathologie de l'intoxication au paracétamol (El abbouni, 2012).

Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de glucuroconjugaison et sulfoconjugaison sont saturés. Ainsi, la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du cytochrome P450, ce qui aboutit inévitablement à la formation de NAPQI [Figure 11]. Ce composé toxique, produits dans des quantités trop importantes, va bientôt utiliser tous les stocks de glutathion de l'organisme. À doses toxiques, le NAQPI va se lier de façon covalente aux protéines cytosoliques et mitochondriales hépatiques et entraîner une toxicité hépatique par l'association de plusieurs mécanismes (El abbouni, 2012).

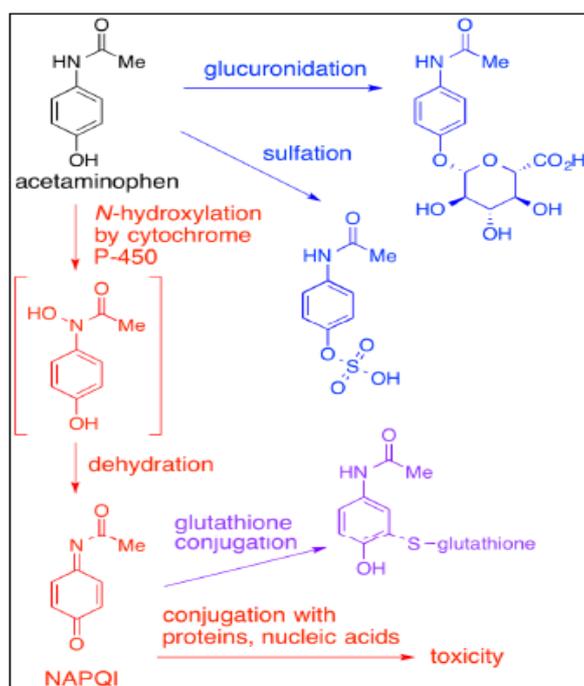


Figure 11 : Métabolisme du paracétamol : la voie en rouge conduit au NAPQI, qui est toxique s'il n'est pas conjugué au glutathion. (Rouas, 2010)

4-1- Déplétion en glutathion

Le glutathion est la pierre angulaire de la détoxification du paracétamol. Il est présent dans toutes les cellules et le foie en est la source principale. Il intervient dans la détoxification des métabolites des xénobiotiques comme le paracétamol. Les patients dont les réserves sont amoindries sont une population particulièrement à risque d'hépatotoxicité (**Lauterburg, 2002**).

4-1-1- Généralités et synthèse du glutathion

Le glutathion est le thiol le plus répandu, agissant comme cofacteur de plusieurs enzymes cytoplasmiques. Il existe sous forme réduite (GSH) ou oxydée (GSSG) et le rapport entre GSH/GSSG joue un rôle principal dans le maintien de l'homéostasie antioxydante (**Collin, 2012**).

Le glutathion est un tripeptide composé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine. La glutamine et la cystéine sont présentes en quantités abondantes dans le foie. Une concentration importante en cystéine est indispensable à la synthèse de glutathion. Il est à noter que la cystéine seule est mal absorbée par administration orale, alors que l'acétylcystéine est bien et rapidement absorbée et est hydrolysée en cystéine. L'acétylcystéine permet l'apport indispensable à la synthèse de glutathion (**Grigore et al., 2016**) [Figure 12].

Les concentrations cellulaires de glutathion sont de l'ordre de 4 mMol/L et la forme réduite représente 98% du glutathion total. Les concentrations plasmatiques circulantes avoisinent les 10 mMol/L. Le foie est la principale source de glutathion dans l'organisme. Le glutathion réduit, le glutathion disulfide et les adduits de glutathion sont transportés activement du foie vers la bile. Une grande partie du glutathion produit est aiguillé vers la circulation, où il est distribué aux organes disposant de l'enzyme qui le catabolise, la gamma-glutamyl-transférase (γ -GT). La cystéine issue du catabolisme est secondairement recyclée pour la synthèse de glutathion (**Bellier, 2011**).

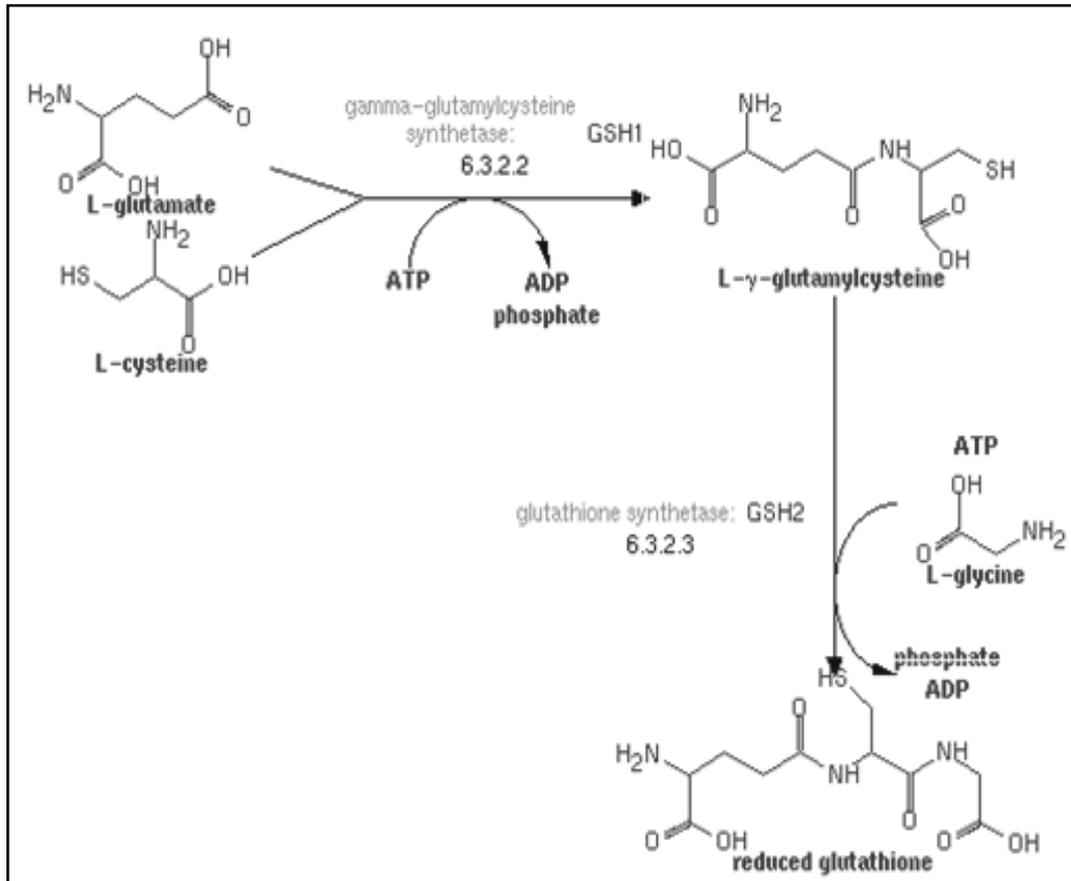


Figure 12: Synthèse du glutathion à partir de la cystéine (Grigore *et al.*, 2016)

4-1-2-Le rôle antioxydant du glutathion [Figure 13]

Le glutathion réduit (GSH) agit comme un antioxydant et intervient dans la détoxification des métabolites des xénobiotiques comme le paracétamol (Collin, 2012). C'est un composé piègeur pouvant réagir avec des radicaux hydroxyles (OH^\bullet) ou peroxydes (O_2^\bullet) pour donner un radical thyl (GS) pouvant lui même réagir avec l'oxygène et entraîner une série de réactions. La formation d'adduits entre le glutathion disulfide (GSSG) et les radicaux formés permet de stopper la réaction radicalaire en chaîne (Collin, 2012).

La déplétion en glutathion déséquilibre la balance oxydative et semble avoir un rôle décisif dans l'orientation de la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose (Hall, 1999). Par exemple, l'induction des *heat-shock* protéines induites par la réponse cellulaire au stress augmente la concentration de glutathion et facilite l'inhibition de l'apoptose (Lauterburg, 2002).

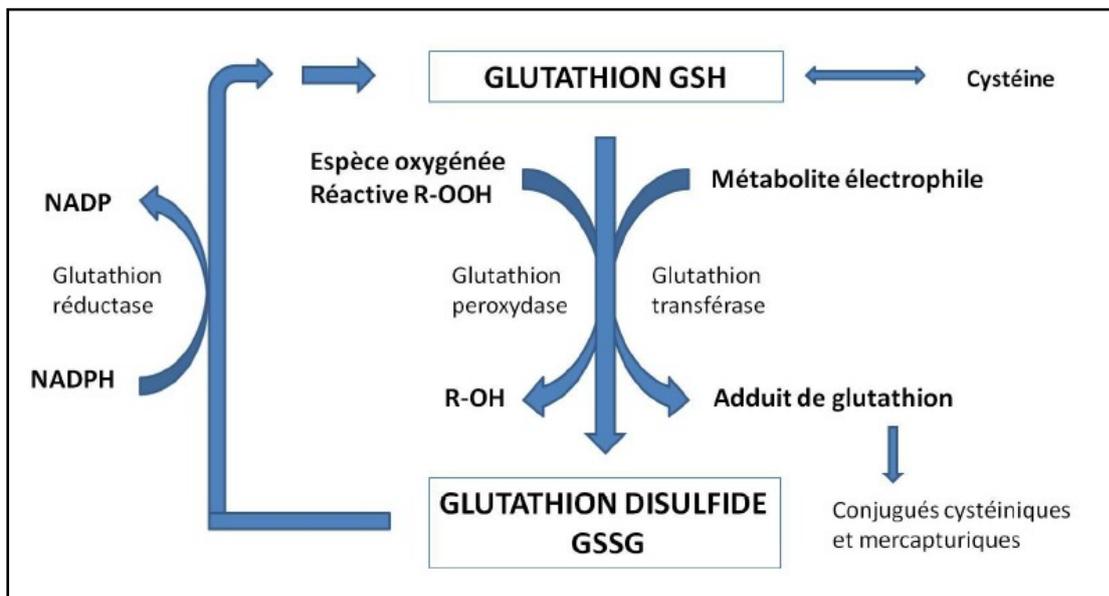


Figure 13 : Glutathion et oxydo-réduction (Bellier, 2011)

4-1-3- Rôle piègeur du glutathion : conjugaison entre la NAPQI et le glutathion

Le GSH, très bon électrophile sert à piéger les métabolites électrophiles formés au cours du métabolisme [Figure 13]. Il est capable de se conjuguer aux substances électrophiles comme le NAPQI par l'intermédiaire de glutathion-S-transférases (GSTs) présentes dans le cytosol ou le réticulum endoplasmique (Collin, 2012).

Le N-acétyl-parabenzoinone imine-O-glutathion sera ensuite transporté hors de l'hépatocyte où gammaglutamyl-transférase (γ GT) et cystéinylglycine (CG) catalyseront l'enlèvement séquentiel de l'acide glutamique et de la glycine. Le conjugué avec la cystéine ainsi formé est ensuite réabsorbé par certaines cellules spécifiques où il est acétylé par des N-acétyltransférases pour former de l'acide mercapturique. L'acide mercapturique est soit conjugué avec la N-acétyl-cystéine soit directement relargué dans la circulation pour être éliminé par voie urinaire (Collin, 2012).

Lorsque la concentration cellulaire en glutathion diminue et atteint moins de 10% du taux normal, le glutathion piège insuffisamment le NAPQI, d'où la formation d'adduits de paracétamol. La quantité de NAPQI néoformée va épuiser les réserves de glutathion hépatique. Cette déplétion engendre des modifications vasculaires hépatiques, une majoration du stress oxydatif qui est à l'origine de modifications de l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires et de l'augmentation du stress oxydant et nitrosant ce qui conditionnera en partie l'hépatotoxicité (Collin, 2012).

4-2- Formation d'adduits protéiniques

La formation d'adduits protéiniques résultant de liaisons covalentes entre le métabolite réactif N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) et les groupements thiols des protéines cytosoliques et mitochondriales, représente une étape clé dans l'initiation de la toxicité hépatique du paracétamol [Figure 14]. Ces liaisons entraîneraient des modifications fonctionnelles de ces protéines comme une diminution de l'activité de certaines enzymes impliquées dans des réactions visant à limiter la toxicité cellulaire. Parmi elles, deux enzymes ont été isolées (Laura et al., 2003 ; Collin, 2012) :

- La première, une enzyme cytosolique, la *N-10-formyltétrahydrofolate déhydrogénase* a une activité diminuée de 20% deux heures après un excès en paracétamol. Elle est impliquée dans l'oxydation du 10-formyltétrahydrofolate en dioxyde de carbone et en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate est un facteur limitant dans la vitesse d'oxydation de l'acide formique en dioxyde de carbone. Sachant que le dioxyde de carbone est un toxique cellulaire, la diminution de l'activité des enzymes capables de diminuer sa production entraîne une augmentation de sa toxicité cellulaire (Collin, 2012).
- La seconde, une enzyme mitochondriale, la glutamate déhydrogénase aurait une activité réduite de 20% deux heures après ingestion d'une surdose de paracétamol. Elle catalyse la réaction de transformation de glutamate en α -cetoglutarate et ammonium et inversement. L'enzyme glutamate déhydrogénase aurait un rôle dans l'assimilation de l'ammonium dans des conditions de stress et participerait à la détoxification cellulaire. Une diminution de l'action de cette enzyme engendre donc une augmentation de la toxicité cellulaire (Collin, 2012).

Le NAPQI se fixe notamment sur des protéines mitochondriales telles que la glutamate déshydrogénase, l'aldéhyde déshydrogénase, la carbamyl-phosphate synthétase-I et la sous-unité alpha de l'ATP. L'inactivation de certaines de ces enzymes par le NAPQI est probablement à l'origine de l'inhibition de l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale (Donnelly et al., 1994 ; Michaut, 2015).

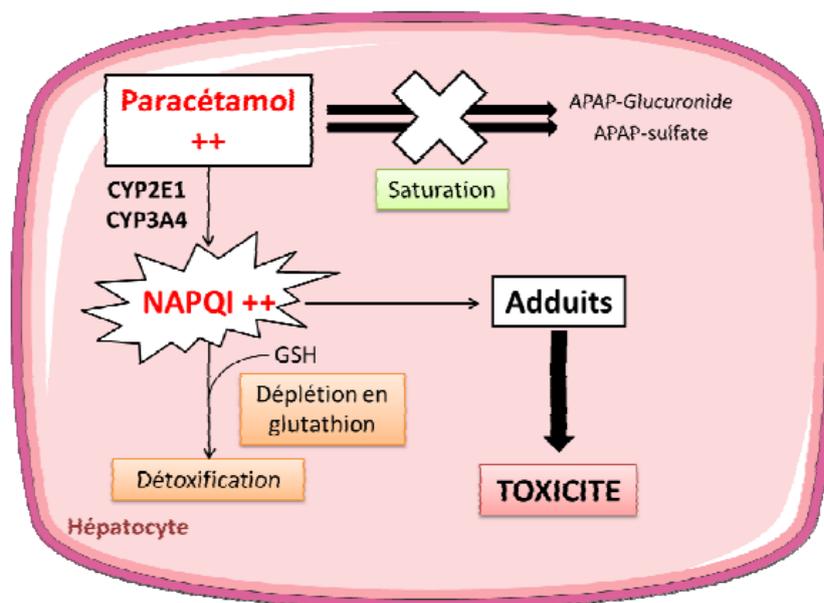


Figure 14 : Phase d'initiation de la toxicité du paracétamol (Michaut, 2015)

L'étude de Khandelwal *et al.* menée en 2011 a par ailleurs permis de montrer que des adduits protéiques ont pu être retrouvés chez 95% des patients intoxiqués au paracétamol, alors que la moitié d'entre eux avaient été classés dans les hépatites d'origine inconnue au vu des marqueurs biologiques courants (transaminases, bilirubine). Les adduits protéiques permettraient une identification spécifique du surdosage en paracétamol en particulier pour des surdosages supérieurs à 24 heures où le dosage des transaminases ne serait pas forcément représentatif (James *et al.*, 2009).

4-3- Dysfonctionnement mitochondriale

Des examens au microscope électronique de foie de souris traitées au paracétamol (600 mg/kg) indiquent des altérations de la morphologie mitochondriale survenant seulement quelques heures après administration (Placke *et al.*, 1987).

La dysfonction mitochondriale observée au cours d'une intoxication au paracétamol associe plusieurs évènements intervenant en 3 étapes :

➤ **Etape 1 : Initiation des lésions mitochondriales et augmentation de la production d'ERO**

Cette première étape est la conséquence directe de la bioactivation du paracétamol en NAPQI. Ce métabolite entraîne une déplétion des stocks de glutathion dans le cytosol, mais également au niveau mitochondrial (Cover *et al.*, 2005; Ramachandran *et al.*, 2011). A dose toxique, les adduits NAPQI-protéines ainsi que la déplétion en glutathion mitochondrial entraînent une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et favorisent la production d'ERO par la mitochondrie [Figure 15]. En effet, comme le glutathion est un cofacteur

essentiel à la GSH-peroxydase qui détoxifie le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau dans la matrice mitochondriale, sa déplétion favorise l'accumulation mitochondriale d'ERO (Hanawa *et al.*, 2008).

Les ERO ont une action directe sur la mitochondrie. Par exemple, l'anion superoxyde (O_2^-) réagit rapidement avec l'oxyde d'azote (NO) pour former l'anion peroxynitrite ($ONOO^-$), qui est capable d'inhiber la chaîne respiratoire (Cover *et al.*, 2005). L'inhibition de la chaîne respiratoire, qu'elle soit directe via le NAPQI ou indirecte par les ERO, est capable d'entraîner elle-même une production plus importante d'ERO par certains constituants de cette chaîne, notamment par les complexes I et III (Begrice *et al.*, 2011). L'anion peroxynitrite peut également endommager d'autres composants mitochondriaux tels que les membranes, des protéines anti-oxydantes comme la superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD) (Agarwal *et al.*, 2011) et l'ADN mitochondrial (Cover *et al.*, 2005).

L'ADN mitochondriale, codant pour les protéines de la chaîne respiratoire, est plus fragile que l'ADN nucléaire. Ce petit fragment d'ADN est très proche des sites de production d'ERO (complexe I et III), dépourvu d'histones protectrices et son système de réparation est moins efficace que celui de l'ADN nucléaire (Begrice *et al.*, 2011).

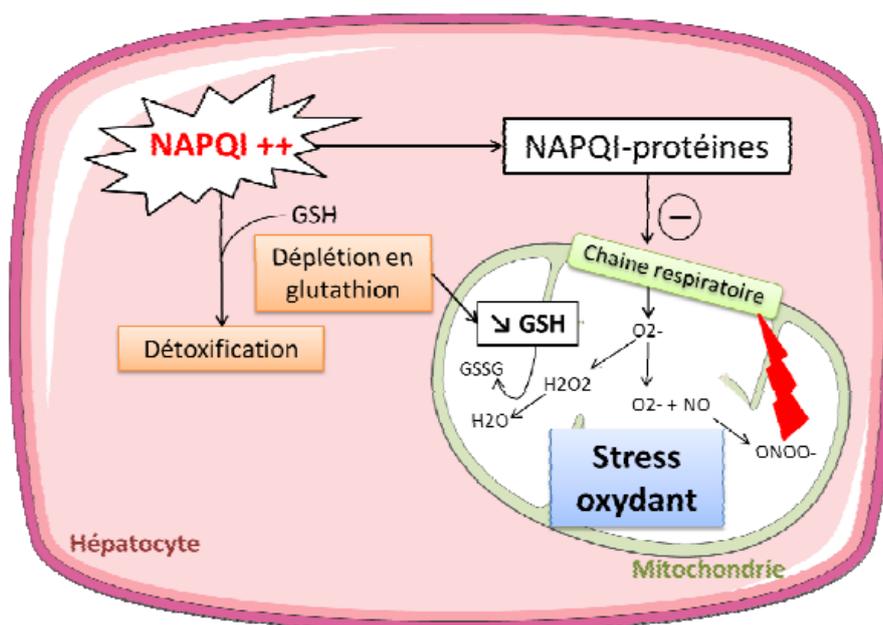


Figure 15 : Lésions mitochondriales et stress oxydant induits par le NAPQI (Michaut, 2015)

➤ Etape 2 : Activation de la voie de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) par les ERO

Le stress oxydant généré dans la mitochondrie par la production d'ERO est capable d'activer des voies de signalisation de stress cellulaire. C'est notamment le cas de la voie JNK (c-Jun-N-terminal), avec un pic d'activation qui se situe environ deux heures après

l'intoxication au paracétamol (**Hanawa et al., 2008; Xie et al., 2014**). Cette activation de JNK pourrait se faire par l'intermédiaire de la kinase ASK-1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase1). De plus, les ERO produites par les mitochondries semblent activer plus précocement la GSK3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β), une kinase capable d'initier également l'activation de JNK. Ainsi, les ERO mitochondriales pourraient activer JNK via deux voies de signalisation : ASK-1 et GSK3 β (**Shinohara et al., 2010**) [Figure 15].

JNK est un membre de la superfamille des MAP kinases (Mitogen Activated Protein kinase). La forme phosphorylée active de JNK peut participer à de nombreux événements cellulaires *via* la phosphorylation de facteurs de transcription tels que c-jun, p53 et ATF-2 et celle de protéines de la famille Bcl-2 (**Johnson and Nakamura, 2007; Latchoumycandane et al., 2007**). JNK possède trois isoformes : JNK1 et JNK2 exprimés de manière ubiquitaire, et JNK3 principalement exprimée dans les neurones du système nerveux central (**Sabapathy et al., 2004**).

Certains travaux semblent indiquer que JNK1 et JNK2 jouent un rôle important dans la toxicité du paracétamol. En effet, l'inhibition ou l'absence de ces deux kinases protège *in vivo* de cette toxicité, sans interférer avec la bioactivation du médicament et la déplétion en GSH (**Hanawa et al., 2008; Saito et al., 2010**). Cependant, l'inhibition sélective d'une seule de ces enzymes, JNK1 ou JNK2, n'entraîne pas de protection (**Bourdi et al., 2008; Saito et al., 2010**).

➤ Etape 3 : Perméabilité mitochondriale et mort de l'hépatocyte

✚ Activation de BAX et relocalisation mitochondriale

Lorsque JNK est activé, il est capable de phosphoryler différentes protéines de la famille Bcl-2, entraînant par exemple une inhibition des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-XL (B-cell Lymphoma-extra Large), ainsi que l'activation de la protéine pro-apoptotique Bax (Bcl-2-Associated X protein) (**Saito et al., 2010**).

Des études *in vivo* chez des souris intoxiquées au paracétamol ont mis en évidence une relocalisation de Bax du cytosol à la mitochondrie hépatique dès la première heure suivant l'administration du médicament (**Saito et al., 2010**). Bax, seul ou associé à Bad et à la forme tronquée de Bid (tBid), est capable de former des pores dans la membrane externe de la mitochondrie (**Chao and Korsmeyer, 1998**).

La formation de ces pores facilite la libération précoce dans le cytosol de protéines localisées dans l'espace inter-membranaire mitochondrial, telles que le cytochrome c, SMAC (Second Mitochondrial Activator of Caspases), l'endonucléase G et AIF (Apoptosis-Inducing Factor) (**Bajt et al., 2008**). La libération de ces protéines dans le cytosol joue un rôle dans la survenue de la mort cellulaire. Par exemple, AIF et l'endonucléase G peuvent migrer au

noyau et participer à la fragmentation de l'ADN nucléaire [Figure 16] (Jaeschke and Bajt, 2006 ; Bajt *et al.*, 2008; Ramachandran *et al.*, 2011).

Relocalisation mitochondriale de GSK3 β et de phospho-JNK

Mise à part Bax, d'autres protéines peuvent subir un transfert du cytosol vers les mitochondries, favorisant ainsi la mort cellulaire. Par exemple, la relocalisation mitochondriale de GSK3 β favoriserait la dégradation de Mcl-1 (induced Myeloid Leukemia cell differentiation protein), une protéine anti-apoptotique de la membrane mitochondriale (Shinohara *et al.*, 2010). Phospho-JNK peut également se relocaliser dans la mitochondrie et engendrer à son tour un stress oxydant par la formation d'ERO et de peroxynitrite (Hanawa *et al.*, 2008; Saito *et al.*, 2010).

Ainsi, l'intoxication au paracétamol entraîne dans la mitochondrie une dégradation ou l'inactivation des facteurs anti-apoptotiques Mcl-2, Bcl-XL et Bcl-2, et une augmentation des protéines pro-apoptotiques Bax [Figure 16].

Ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM)

L'augmentation de la production d'ERO et de peroxynitrite conduit à l'ouverture du PTPM et à un découplage de la phosphorylation oxydative (Jaeschke *et al.*, 2012). En effet, les protons présents dans l'espace inter-membranaire peuvent entrer librement dans la matrice mitochondriale sans transiter par le complexe de l'ATP synthase (complexe V de la chaîne respiratoire). Ce découplage de la phosphorylation oxydative, associé à la chute du potentiel de membrane, provoque l'arrêt de la synthèse d'ATP qui concourt à la mort hépatocytaire par nécrose (Kon *et al.*, 2004; Masubuchi *et al.*, 2005; Ramachandran *et al.*, 2011) [Figure 16].

L'ouverture du PTPM provoque également un déséquilibre osmotique entre le cytosol et la matrice mitochondriale, entraînant une entrée d'eau massive dans la mitochondrie. Ceci a pour conséquence une augmentation du volume de la matrice mitochondriale, un déploiement de la membrane interne et à la rupture de la membrane externe de la mitochondrie. Cette rupture membranaire favorise non seulement la libération de protéines pro-apoptotiques localisées dans l'espace inter-membranaire, telles que le cytochrome c, mais également la sortie de calcium mitochondrial. Il s'ensuit alors une augmentation de la concentration calcique cytosolique, provoquant l'activation de protéases et d'endonucléases (Ray *et al.*, 1993 ; Donnelly *et al.*, 1994).

Des investigations *in vivo* chez la souris, et *in vitro* sur des mitochondries de foie de rat, ont montré que le paracétamol induisait l'ouverture du PTPM et une libération de calcium mitochondrial (Weis *et al.*, 1992 ; Masubuchi *et al.*, 2005). De plus, des études ont montré que la toxicité du paracétamol pouvait être bloquée grâce à la cyclosporine A, un inhibiteur de l'ouverture du PTPM. En effet, des souris prétraitées à la cyclosporine A présentent une

moindre augmentation des transaminases, malgré la présence d'une déplétion en GSH, suggérant que cette molécule protectrice n'agit pas sur l'activation métabolique du paracétamol (Haouzi *et al.*, 2002; Masubuchi *et al.*, 2005).

Ainsi, l'ouverture du PTPM semble être un évènement majeur impliqué dans la physiopathologie de la toxicité hépatique induite par le paracétamol (Kon *et al.*, 2004; Masubuchi *et al.*, 2005). Cependant, il est important de noter que certaines investigations *in vitro* montrant une ouverture du PTPM par le paracétamol ont été réalisées en présence de calcium (Masubuchi *et al.*, 2005), un activateur puissant du PTPM. En revanche, en absence de calcium, ce médicament est incapable d'induire l'ouverture du PTPM et la libération mitochondriale du cytochrome *c* (Porceddu *et al.*, 2012).

Le mécanisme de transition de perméabilité mitochondriale provoque une diminution de la synthèse d'ATP, un auto entretien de la production d'espèces réactives de l'oxygène et participe ainsi à la mort cellulaire par nécrose (Laura, 2003).

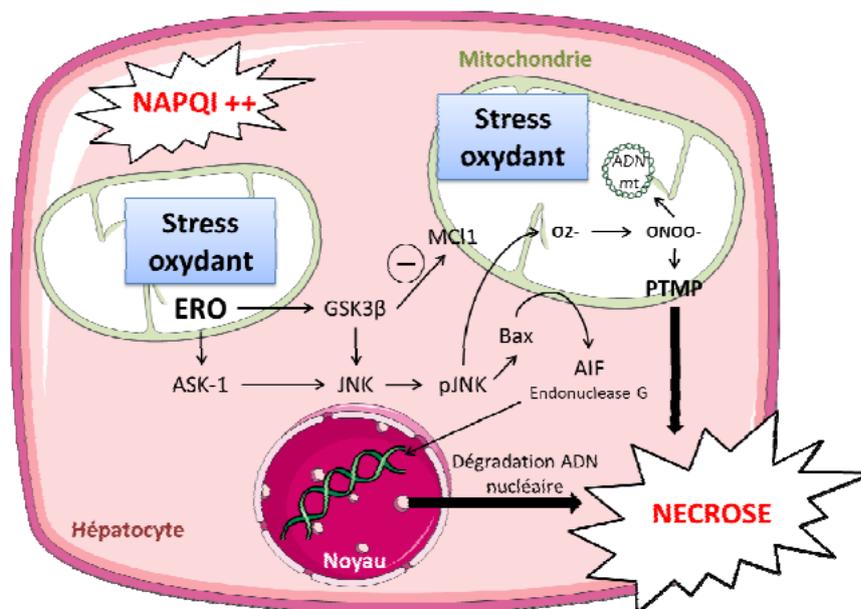


Figure 16 : Activation de la voie de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) par les ERO suite à une intoxication au paracétamol (Michaut, 2015)

4-4- Stress oxydatif

4-4-1- Réaction de Fenton

Le stress oxydatif provoqué en présence de la NAPQI stimule les réactions de réduction de l'oxygène, réaction de Fenton et réaction de Haber-Weiss [Figure 17]. La réaction de Fenton, est un procédé d'oxydation avancé basé sur l'oxydoréduction consécutive à la formation cellulaire de superoxydes ($O_2^{\cdot-}$). La dismutation des ions superoxydes aboutit à la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La réduction des peroxydes par des ions ferreux

concourt à la formation de radicaux hydroxyles extrêmement réactifs à l'origine de peroxydations lipidiques, d'oxydation de protéines et d'acides nucléiques (Bellier, 2011).

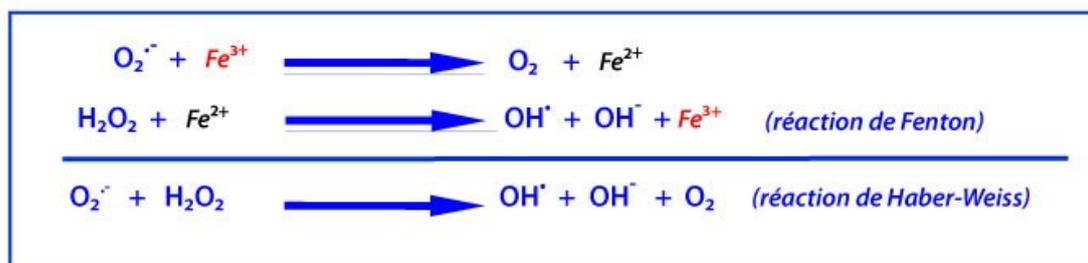


Figure 17 : Réaction de Fenton et réaction de Haber-Weiss

A l'occasion d'une intoxication au paracétamol, le NAPQI épuise les réserves en glutathion. Ainsi, un mécanisme majeur de détoxification cellulaire est compromis, le glutathion étant en effet le cofacteur de la détoxification des peroxydes par la glutathion peroxydase. Suite à cette déplétion en glutathion, les taux intracellulaires de peroxyde d'hydrogène s'élèvent, provoquant un stress oxydatif via une réaction de Fenton (Bellier, 2011).

En ce sens, Wendel rapporte en 1979 que l'administration de paracétamol et d'ions ferreux à des souris s'accompagne d'une augmentation de l'éthane exhalé, un indice de mesure de la peroxydation lipidique. De même, Albano en 1983 publie que l'incubation d'hépatocytes de souris dans une solution de paracétamol s'accompagne d'une majoration du stress oxydatif, comme en témoignent les réactions de peroxydation lipidique. De plus, Ito en 1994 confirme le rôle majeur des ions ferreux sur un modèle d'hépatocytes de rats et de souris. Collectivement, ces auteurs démontrent que les chélateurs du fer comme la déféroxamine empêchent le développement de l'hépatotoxicité, tandis que l'adjonction de fer au milieu d'incubation des hépatocytes restaure leur sensibilité au paracétamol. L'ensemble de ces expérimentations est en faveur de lésions oxydatives occasionnées par un mécanisme de Fenton.

Le fer catalysant la réaction de Haber-Weiss jouerait un rôle dans le stress oxydant et le développement des lésions hépatocytaires. En effet, en présence d'un chélateur du fer, la déféroxamine, empêcherait le développement de l'hépatotoxicité à la suite d'un surdosage en paracétamol (Laura *et al.*, 2003 ; Lauwerys *et al.*, 2007).

4-4-2- Nitration

Des analyses immunochimiques chez la souris ont montré qu'il y a avait des réactions de nitration seulement dans les cellules centrolobulaires qui contiennent des adduits de paracétamol et qui développent une nécrose. Le monoxyde d'azote (NO) et le superoxyde, produits suite au stress oxydatif, réagissent pour produire l'anion peroxynitrite ($ONOO^-$) par une réaction catalysée par la monoxyde d'azote synthase (NOS) (Collin, 2012).

En présence de paracétamol, on observe une induction des monoxydes d'azote synthases inductibles (iNOS) hépatique. Ce qui entraîne une augmentation de la concentration en peroxyde nitrique (ONOO-), oxydant potentiel capable d'attaquer de nombreuses cibles biologiques. En effet, il peut oxyder les lipides, les protéines et les bases nucléiques de l'ADN. Il est normalement détoxifié par la GSH peroxydase (enzyme clé dans les mécanismes de détoxification) en présence de GSH, mais il y a déplétion de GSH quand il y a intoxication au paracétamol (Collin, 2012).

En l'absence de monoxyde d'azote (NO) les superoxydes formés suite au stress oxydatif vont induire une peroxydation lipidique. En présence de NO, les superoxydes réagiront pour synthétiser du peroxyde nitrique (Laura *et al.*, 2003).

4-5- Inflammation : rôle des cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer (macrophages hépatiques), seraient impliquées dans le processus inflammatoire de l'intoxication au paracétamol. L'activation serait responsable des modifications de l'homéostasie immunitaire via des réponses cytokiniques pro- et anti-inflammatoires, impliquées dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire. Parmi ces cytokines, les taux de TNF- α sont augmentés dans l'intoxication au paracétamol. Cette cytokine active le recrutement des cellules de l'inflammation et induit une augmentation du stress oxydatif (Collin, 2012). Le traitement par anti-TNF α s'accompagne d'une diminution des signes de toxicité. De plus, l'inactivation des cellules de Kupffer, principales sécrétrices de TNF α , occasionne également une atténuation de la toxicité du paracétamol (Blazka *et al.*, 1996).

L'inflammation est caractérisée par la libération d'enzymes hydrolytiques, d'eicosanoïdes, d'oxyde nitrique et d'ions superoxydes. Les cellules de Kupffer peuvent donc libérer des cytokines inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α . Dans des conditions de surdosage en paracétamol l'activation des cellules de Kupffer alimenterait l'inflammation hépatocytaire et donc l'hépatotoxicité (Laura *et al.*, 2003 ; Collin, 2012).

4-6-Physiopathologie : conclusion [Figure 18]

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

diminution de la synthèse d'ATP, ainsi qu'un auto-entretien de la production de stress oxydant et nitrosant. L'ensemble de ces processus concoure à la mort cellulaire par nécrose (Bellier, 2011)

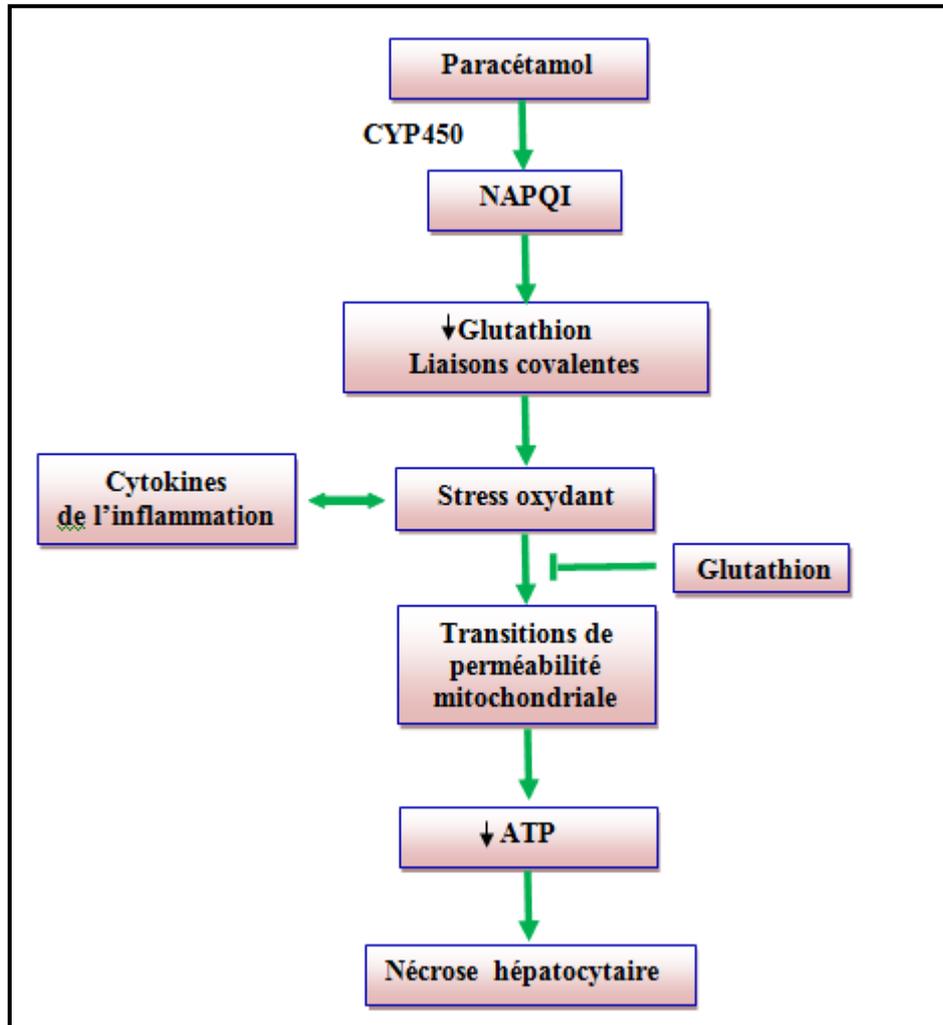


Figure 18 : Mécanismes cellulaires d'hépatotoxicité du paracétamol (Bellier, 2011)

5- Complications organiques

5-1 Cardiotoxicité

Les perturbations de la fonction cardiaque sont très rares en l'absence d'encéphalopathie hépatique (Armour, 1993 ; Dancocks, 1993). Il a été rapporté sur l'ECG des modifications du segment ST, de l'onde T et des signes de péricardite. Au niveau histologique, il a été remarqué des myocardites avec dommages myocardiques diffus, un oedème interstitiel pouvant être associé à des bandes de nécrose ou d'hémorragie (Weston et al., 1976).

5-2- Atteinte pulmonaire

Elle surviendrait exclusivement lors d'une défaillance multi-viscérale (**Baudouin and Howdle, 1995**).

5-3- Hématotoxicité

Une thrombopénie est fréquente mais rarement significative en l'absence d'insuffisance hépatique et reflète surtout la sévérité des lésions hépatiques (**Rousell, 1968**).

5-4 Atteinte digestive

Des cas de varices oesophagiennes avec ascite ont été remarqués dans la littérature, sans aucune pathologie hépatique préalable associée. Des cas de pancréatite ont été rapportés de physiopathologie incertaine. Cette complication reste rare en l'absence d'atteinte hépatique grave (**Jones and Lheureux, 1998**).

5-5- Atteinte rénale

Plusieurs études expérimentales et cliniques, ont témoigné que le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, ne présente pas de néphrotoxicité spécifique même en usage chronique (**Geaham et al., 2002**). Il a été cependant rapporté que le paracétamol, à dose supra-thérapeutiques, pouvait entraîner de sévères nécroses rénales chez l'homme et chez l'animal. Cette néphrotoxicité pourrait impliquer le NAPQI qui présenterait alors la même action toxique que celle, décrite précédemment au niveau hépatique.

Un autre mécanisme pourrait faire intervenir le 4-aminophénol issu de la désacétylation du paracétamol. Cette biotransformation a été démontrée au niveau rénal, et le 4-aminophénol est connu depuis longtemps comme un puissant composé néphrologique. Le paracétamol et le 4-aminophénol induisent les lésions rénales identiques et conduisent à une réduction du taux rénal de glutathion (**Lawrence, 2009**).

5-6-Atteinte musculaire

L'augmentation des CPK serait associée soit à l'atteinte hépatique, soit à l'association avec d'autres toxiques (association contenant de la caféine) (**Michaelis et al., 1991**).

Chapitre IV :

Traitement de l'intoxication au paracétamol par la N-acétylcystéine

1- Introduction

Dans le domaine de l'intoxication médicamenteuse en général, les thérapeutes procèdent selon le cas par les quatre types de traitements suivant : le traitement évacuateur, le traitement épurateur, le traitement symptomatique et/ou le traitement antidotique.

Dans le cas de l'intoxication au paracétamol, il est fait recours seulement aux traitements évacuateur et/ou antidotique. Cependant, et lorsque le traitement antidotique s'avère inutile du fait de la gravité de l'intoxication (dose et/ou temps d'exposition extrêmement importants), la transplantation hépatique peut également être envisagée.

L'évacuation peut s'effectuer par lavage gastrique à l'eau en utilisant une sonde de gros calibre adapté à un entonnoir, ou par l'administration de charbon activé dont le complexe formé avec le médicament, est éliminé dans les selles (**Lacroix et al, 2007 ; Jones and Dargan, 2008**).

Dans l'intoxication au paracétamol cette dernière procédure (emploi de charbon activé) est habituellement utilisée : 1g/kg de poids corporel du patient est administré par voie orale (**Jones and Dargan, 2008**).

Toutefois, il faut savoir que, consistant à vider l'estomac du médicament, ce traitement est inutile passé un délai d'une heure après ingestion en raison de la vitesse d'absorption élevée (30 à 60 minutes) du paracétamol par la muqueuse gastro-intestinale (**Lacroix et al, 2007**).

Le traitement antidotique est un traitement efficace et repose sur l'emploi d'un remède, appelé « antidote », capable de neutraliser la substance toxique. Dans le cas du paracétamol, l'antidote est l'acétylcystéine, un agent mucolytique ayant des vertus antidotique contre ce médicament.

L'hépatotoxicité due à un surdosage de paracétamol peut être évitée ou atténuée par l'administration de NAC. Les patients qui guérissent de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol retrouvent généralement une santé normale, sans signes de lésion hépatique chronique (**Laëtitia, 2014**).

La NAC a été utilisé durant plusieurs décennies et s'est avéré être l'antidote de choix dans le traitement de l'hépatotoxicité du paracétamol. Il existe des preuves cliniques significatives pour soutenir que par voie orale et intraveineuse, la NAC est également efficace dans la prévention de l'hépatotoxicité (**Polson et al., 2005 ; Megarbane et al., 2006**).

2. Présentation de la N-acétylcystéine

2-1- Structure chimique et physique

La N-acétylcystéine, abrégée NAC (également connue sous le nom N-acétyl-L-cystéine ou acétylcystéine), est l'acide aminé L-cystéine plus un groupe acétyl (-CO-CH₃) attaché au groupe amino (NH₂) [Figure 19]. Le groupe acétyl rend la cystéine plus soluble dans l'eau et accélère l'absorption et la distribution de la cystéine ingérée par voie orale. Le groupe acétyl réduit également la réactivité du thiol (-SH), rendant le NAC moins toxique et moins sensible à l'oxydation que la cystéine.

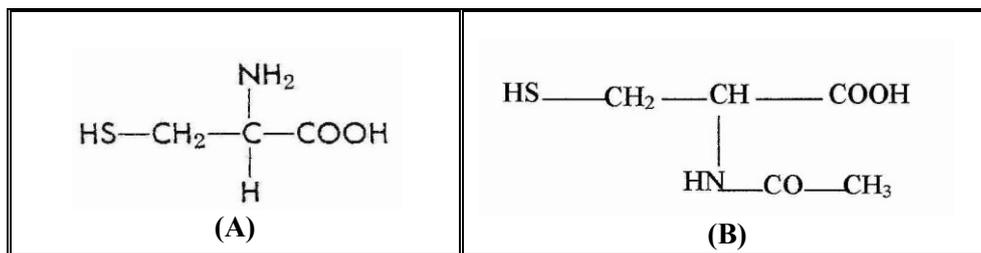


Figure 19 : formule chimique de la cystéine (A) et du N-acétyl-L-cystéine(B)

La formule chimique de la NAC est C₅ H₉ NO₃ S et sa masse molaire 163,195 g/m. Physiquement, ce composé est disponible sous forme de poudre blanchâtre à jaune très claire, soluble dans l'eau et l'alcool. Par contre, il est insoluble dans l'éther et le chloroforme (Bowling et al., 1993).

2-2- Source et synthèse

La N-acétylcystéine est un composé synthétique, on ne la trouve pas dans la nature. Seule la cystéine est apportée par les aliments. Ses plus grandes sources sont le soja, la viande de bœuf, les graines de tournesol et l'avoine (Bowling et al., 1993).

L'acétylcystéine est, en effet, issue de l'acétylation de la L-cystéine. Il s'agit d'une réaction qui consiste en l'ajout d'un groupement acétyl -COCH₃ à cet acide aminé. Cette modification peut se faire naturellement dans l'organisme grâce à l'intervention d'enzymes spécifiques, dites *acétyltransférase*. Cette réaction est une modification post-traductionnelle que subissent couramment la plupart des protéines (Bowling et al., 1993).

L'acétylation de la L-cystéine peut se faire aussi synthétiquement, notamment lors de la fabrication d'un complément alimentaire à base de cette molécule. Celle-ci a l'avantage d'être plus facile à absorber par l'organisme (Bowling et al., 1993).

2-3-Métabolisme et excrétion

La N-acétylcystéine est essentiellement métabolisée dans le foie par l'enzyme CYP450 (cytochrome P450). À titre de rappel, c'est un groupe d'hémoprotéines qui intervient dans la biotransformation de certaines substances ingérées par l'organisme, afin de les rendre actifs ou inactifs. Il y a, par exemple, les médicaments, les toxines ou encore les drogues (**Bowling et al., 1993**).

Une fois l'acétylcystéine métabolisée, près de 70% environ de ses métabolites interviennent dans différents processus biologiques de l'organisme. Les 22 à 30% restants sont éliminés par les urines. La demi-vie de cette molécule est de 5,6 heures chez l'adulte, contre 11 heures pour le nouveau-né (**Bowling et al., 1993**).

2-4- Rôles biologiques

2-4-1-Synthèse de glutathion

L'acétylcystéine est un précurseur indirect du glutathion, en augmentant le taux de L-cystéine dans l'organisme. Suite à une réaction de désacétylation, le groupe acétyle de ce composé est éliminé et l'on obtient de la cystéine. Or cet acide aminé est responsable de la synthèse de glutathion. En fait, cet antioxydant naturel est issu de la condensation de cystéine, de glycine et d'acide glutamique. La figure [20], donne l'orientation et l'ordre d'addition des trois composants acides aminés pour donner du GSH.

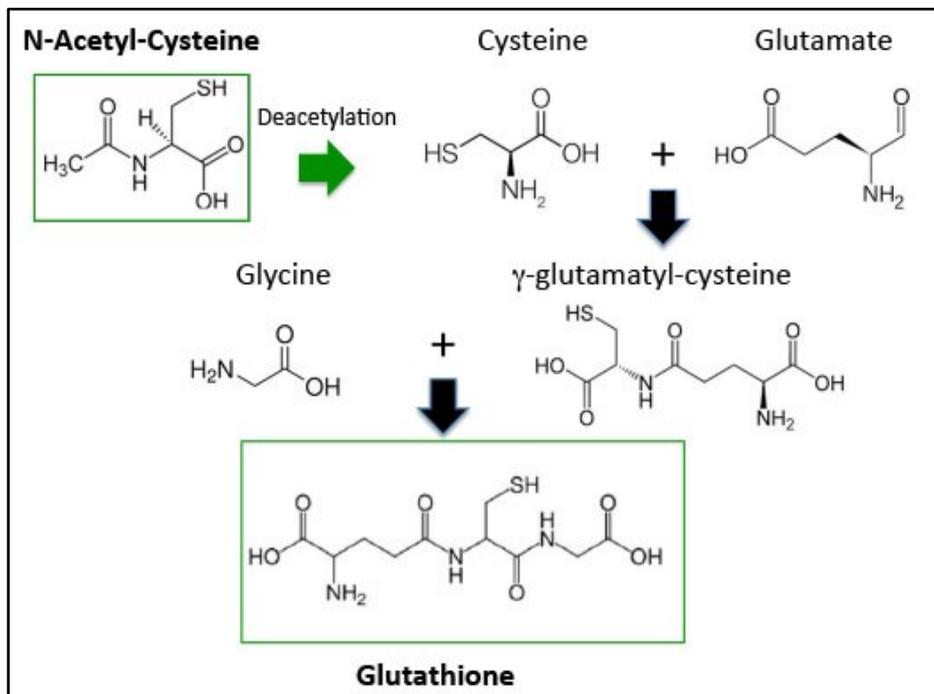


Figure 20 : Synthèse de glutathion à partir de la N-acétylcystéine

Il y a deux avantages de NAC par rapport à Cys pour fabriquer du GSH: (i) le groupe sulfhydryle de NAC reste réduit (c'est-à-dire en tant que groupe SH) plus que le groupe SH de Cys; et (ii) la molécule NAC semble se transporter à travers les membranes cellulaires beaucoup plus facilement que Cys. La forme réduite (c'est-à-dire le groupe SH libre) de GSH, une fois synthétisée dans la cellule, a plusieurs fonctions clés qui vont de la protection antioxydante à la thiolation des protéines à la détoxification des médicaments dans de nombreux tissus différents. La fonction clé du GSH est de fournir ce que l'on appelle des «équivalents réducteurs» à la cellule, ce qui implique un effet antioxydant clé global (**Frank and Churc, 2017**).

2-4-2- Synthèse de cystine

La NAC entre indirectement dans la synthèse de la cystine. C'est en fait un composé organique issu de l'association de deux monomères de la L-cystéine. Son rôle est de favoriser la cicatrisation et le développement des phanères (cheveux, poils, ongles,...) lorsqu'il est combiné à la vitamine B6 (**Bowling et al., 1993**).

L'acétylcystéine est principalement utilisée comme agent mucolytique et dans la gestion de l'intoxication par l'acétaminophène. L'acétylcystéine peut également être utilisée comme antioxydant général qui peut aider à atténuer les symptômes d'une variété de maladies exacerbées par les ERO (**Bowling et al., 1993**).

3- Mode d'action de la NAC [Figure 21]

La N-acétylcystéine est censée agir principalement comme un précurseur du glutathion, réduisant ainsi le risque hépatique. Le glutathion est utile pour neutraliser la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) issue de la biotransformation du paracétamol par la voie du cytochrome P450 2E1. Lors d'une intoxication au paracétamol, le glutathion est consommé. La NAC sert à reconstituer le stock en glutathion grâce à son groupe sulfhydryl en favorisant la sulfuroconjugaison permettant de conjuguer le NAPQI en métabolite non toxique (**Berger, 1997 ; Wolf et al., 2007 ; Bidault, 2011**).

La N-acétylcystéine est désacétylée dans l'organisme en cystéine, acide aminé limitant de la synthèse du glutathion. La NAC, en permettant la restauration d'un stock suffisant de cystéine, restaure le stock de glutathion et donc une voie physiologique de détoxification (**Pryen, 2014**). Ainsi la NAC prévient la liaison du NAPQI aux protéines et à d'autres constituants cellulaires (**Corcoran and Wong, 1986**).

La cystéine produite par la NAC, va apporter des groupements sulfhydryles (ou appelés thiols -SH) qui suppléent à l'insuffisance du système glutathion. Ils vont se lier directement aux métabolites réactifs (NAPQI) et les piéger. Ils peuvent également neutraliser les radicaux libres dans les hépatocytes expliquant ainsi l'efficacité même lorsque l'hépatite est déclarée (**Zetlaoui and Lenoble, 2004 ; Laëtitia, 2014**).

La NAC aurait probablement un rôle cytoprotecteur hépatique non spécifique en s'opposant aux lésions oxydatives induites par certains toxiques (Danel et al., 2007). Il semblerait qu'elle agisse comme un antioxydant prévenant les réactions inflammatoires (Lieber and Packer, 2002).

L'effet antioxydant est dû à une activité antioxydante indirecte (synthèse du GSH) et directe, ainsi qu'à une activité de rupture des sulfures. L'activité indirecte fait référence à la capacité du NAC à agir comme un précurseur du GSH, qui à son tour est un antioxydant direct bien connu et un substrat de plusieurs enzymes antioxydantes. Lorsqu'un état de stress oxydatif épuise les pools de SH, la NAC peut agir comme un piègeur direct de certains oxydants tels que NO(X) et NO₂. La NAC casse les protéines thiolées libérant ainsi des thiols libres, qui ont une meilleure activité antioxydante que la NAC et stimulent la synthèse de GSH et de protéines réduites, qui dans certains cas, comme pour la mercaptoalbumine, ont une activité antioxydante directe importante (Giancarlo et al., 2018).

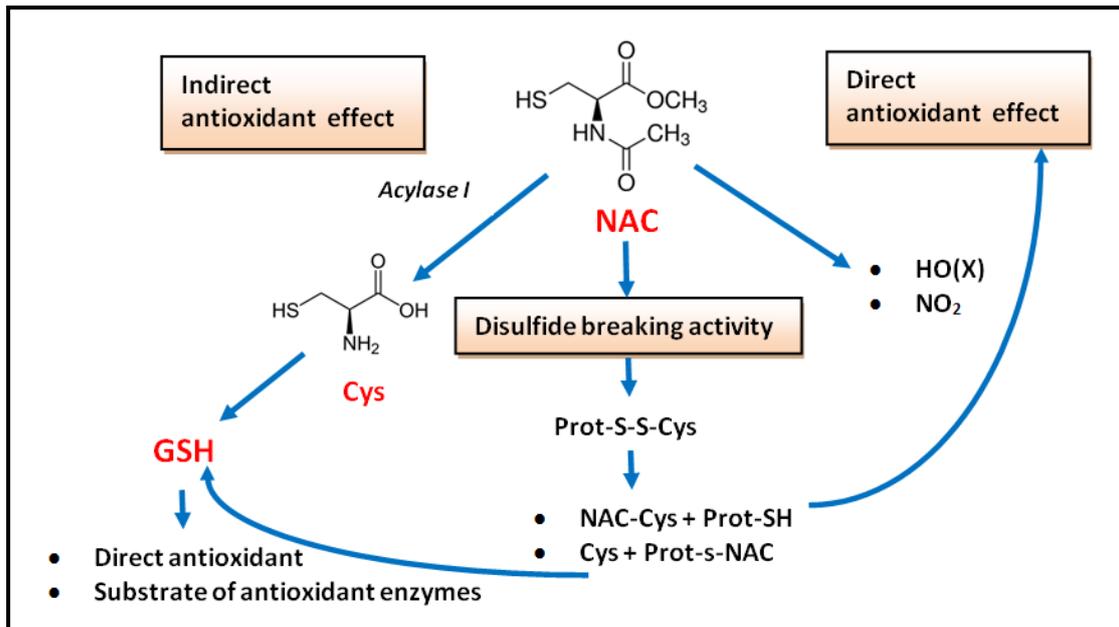


Figure 21 : Vue d'ensemble de l'action antioxydante de la NAC (Giancarlo et al., 2018).

La NAC augmenterait l'apport d'oxygène et son extraction périphérique. Ces deux dernières données auraient un rôle important dans l'efficacité du traitement tardif. Elle pourrait aussi prévenir la production de radicaux libres d'oxygène activés. En effet, ces radicaux sont produits par conversion de la *xanthine déshydrogénase* et de la *xanthine oxydase* lors de la prise de paracétamol. Ils oxydent les groupements thiols et réduisent la contractilité myocardique (Harrison et al., 1991 ; El abbouni, 2012).

Récemment, Saito et coll. (2010a) ont proposé en effet deux mécanismes tardifs d'action de la NAC. Elle pourrait, en favorisant la restauration du glutathion mitochondrial, améliorer

l'élimination des ERO et des peroxy-nitrites, mais aussi faciliter le maintien des concentrations hépatiques d'ATP grâce à l'oxydation mitochondriale des acides aminés du glutathion régénéré (Saito et al., 2010b ; Michaut, 2015).

L'intoxication au paracétamol, stimule les cellules de Kuppfer, et active la production de cytokines pro-inflammatoires, lésant ainsi les hépatocytes [Figure 22]. Le glutathion endogène, issu des stocks mitochondriaux, agit comme un antioxydant. Lorsque ces réserves s'épuisent, les hépatocytes sont plus vulnérables à l'action des cytokines pro-inflammatoires. Par ailleurs, il est connu que la NAC agit comme un anti-inflammatoire, en freinant l'activité de la synthèse de certains médiateurs pro-inflammatoires, tels que les cytokines et le NF- κ B (De Andrade et al., 2015).

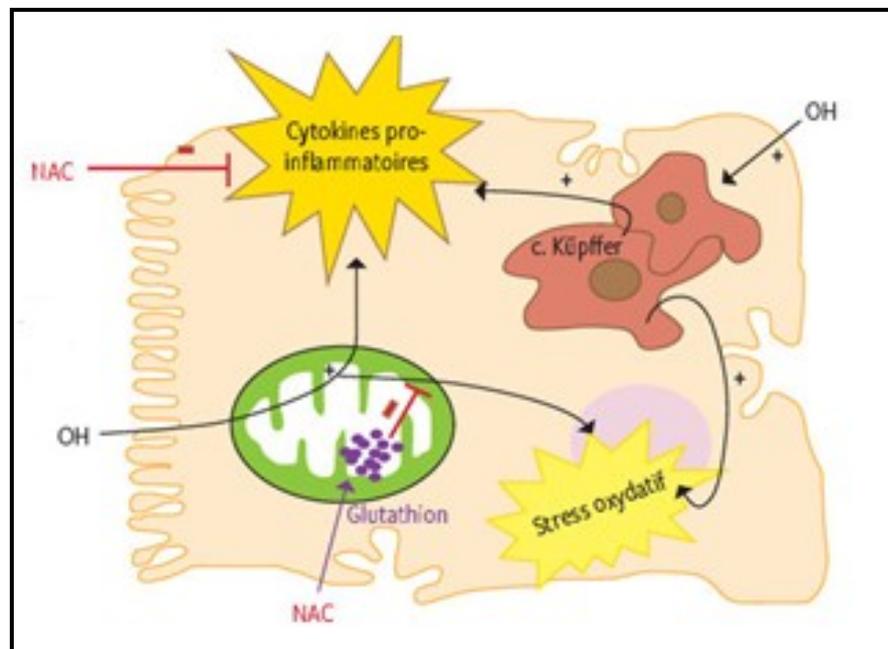


Figure 22 : Action anti-inflammatoire et antioxydante de la NAC au niveau hépatocytaire (De Andrade et al., 2015)

Le dysfonctionnement mitochondrial observé au cours d'une intoxication au paracétamol, est principalement dû à des changements qui se produisent dans la chaîne respiratoire, plus précisément dans la phosphorylation oxydative. Une équipe de chercheurs du département de biophysique de l'université de Kalyani, en Inde, a étudié les effets de la NAC sur les principaux éléments de la chaîne respiratoire. Elle a administré de la NAC à des rats matures. Après 20 semaines de traitement, les chercheurs ont constaté que les activités des complexes I, IV et V étaient significativement plus élevées chez les rats traités par rapport aux contrôles. La NAC a également contribué à maintenir le glutathion des mitochondries (Chakraborti et al., 1999 ;Nekoui et al., 2017).

4- Indication

L'indication de l'administration de la NAC doit être posée en fonction de la paracétamolémie. Ce dosage du paracétamol doit être effectué en urgence et reporté sur le nomogramme prédictif de Prescott (**Wallace et al., 2002**). Son administration sera réalisée le plus précocement possible dès que la dose ingérée est supérieure à 4-5 g ou 150 mg/kg chez l'adulte (**Dargan and Jones, 2002**).

La NAC procure une protection efficace contre la nécrose hépatique, l'insuffisance rénale aiguë et le décès lorsqu'elle est administrée dans les 8 premières heures (per os) suivant le surdosage (**Dargan and Jones, 2002**) ou dans les 12 premières heures (intraveineux) avant le pic de *transaminases* (**Heard and Dart, 2020**). Il n'existerait pas de différence d'efficacité du traitement antidotique lorsqu'il est débuté avant la 4^{ème} heure ou entre la 4^{ème} et la 8^{ème} heure. En cas de prise en charge tardive (supérieure à 8 h), la NAC doit être administrée sans attendre les résultats de la paracétamolémie car ces formes sont plus susceptibles d'évoluer vers une hépatotoxicité (**Danel et al., 2007**).

Lorsque la dose ingérée est inconnue ou imprécise, le traitement sera débuté immédiatement et poursuivi en cas de paracétamolémie prélevée à la 4^{ème} heure dans la zone de risque hépatotoxique ou en cas de calcul de la demi-vie plasmatique supérieur à 4 heures (**El-abbouni, 2012**).

Chez les malades utilisant un traitement inducteur enzymatique du cytochrome P450, le traitement par NAC doit être poursuivi si la paracétamolémie atteint 70 % voire même 50 % des limites indiquées par le nomogramme plasmatique. Il en est de même pour les patients alcooliques, les déficitaires en glutathion, les dénutris et les femmes enceintes (**Bray, 1993**).

L'administration de la NAC doit être envisagée après une intoxication (même si la paracétamolémie est basse ou indétectable) si le malade présente des signes d'insuffisance hépatique avec acidose, allongement du temps de prothrombine (TP) ou encéphalopathie (**Bray, 1993**). Il apparaît même efficace en cas d'hépatite aiguë grave non liée au paracétamol (**El-abbouni, 2012**).

5- Protocoles d'administration et posologies

La N-Acétylcystéine, suite à une intoxication au paracétamol, peut être administré de deux façons : par voie orale ou par voie intraveineuse.

5-1-Administration orale selon Rumack en 72h environ

Le protocole le plus utilisé consiste en l'administration de :

- Une dose de charge de 140 mg/kg
- Puis une dose d'entretien de 70 mg/kg toutes les 4h pendant 72 heures (soit 17 doses à 70 mg/kg).

- Soit une dose totale de 1330 mg/kg en 72 heures. (**Rumack and Peterson, 1978**)

Actuellement des durées de traitement plus brief ont été proposées entre 20 et est 48 heures. (**Betten et al., 2007**).

La NAC per os est commercialisée sous forme de granulés pour solution buvable (Mucomyst®, Fluimicil®) ou aérosol (Mucomyst®). La forme la plus utilisée est les granulés en sachets à 200 mg de NAC (**Bidault, 2011**). Les granulés se dilueront dans des sodas ou des jus de fruit avec une dilution de 1 pour 3. En cas d'administration par sonde gastrique, la dilution à 5 % se réalise avec un soluté isotonique au sérum (**Berger, 1997**).

5-2- Administration intraveineuse en 20 heures

Le protocole utilisé généralement consiste en l'administration de :

- Une dose de charge de 150 mg/kg de NAC dans 250 ml de solution glucose à 5 % en 15 minutes.
- Puis une dose de 50 mg/kg de NAC dans 500 ml de solution glucose à 5 % pendant 4 heures.
- Enfin une dose de 100 mg/kg dilué dans 1000 ml de solution glucose à 5 % pendant 16 heures.
- Soit un total de 300 mg/kg en 20h15 (**Prescott et al., 1979 ; Tucker, 1998**)

La première dose de charge peut être étendue à 1 heure et permet d'éviter une réaction anaphylactoïde en ralentissant la vitesse de perfusion (**Bidault, 2011**).

Il est proposé actuellement de poursuivre ce protocole par une perfusion de 200 mg/kilo sur 24 heures en cas d'hypertransamylasémie même en l'absence de paracétamolémie détectables (**El-abbouni, 2012**)

La NAC injectée se présente en flacon de 5 g/25 ml. Elle s'utilise en solution diluée dans du glucosé à 5 %. Elle se conserve 24 heures, sous forme diluée, à température ambiante. Les flacons non ouverts se conservent à l'abri de la lumière. En France, elle est commercialisée principalement sous le nom de Fluimicil® (**Bidault, 2011**)

En plus de ces deux protocoles, il en existe un troisième en 48 heures par voie intraveineuse selon Smilkstein et al (1991) :

- Une dose de charge : 140 mg/kg en 60 minutes
- Puis une dose d'entretien : 70 mg/kg toutes les 4h pendant 12 doses.

En cas de signes d'hépatite cytolytique, la NAC sera poursuivie à 150 mg/kg/j jusqu'à normalisation des symptômes et de la biologie (**Mégarbane et al., 2007 ; Bidault, 2011**)

Ces trois schémas sont d'une efficacité équivalente si le traitement est instauré durant les 10 premières heures. Une fois le traitement instauré, il ne pourra être interrompu qu'à deux conditions :

- Paracétamolémie négative
- Absence d'élévation significative des transaminases

Les standards selon les pays sont différents : les États-Unis préfèrent la voie orale pour une question de coût, alors que le Canada l'Australie et l'Europe ont opté pour standard la voie intraveineuse (**Dargan and Jones, 2003 ; El-abbouni, 2012**)

5-3-Nouveaux schémas d'administration

Récemment, de nombreuses voix se sont élevées dans la presse médicale pour demander une modification du protocole actuel d'administration de la NAC, accusé d'être responsable d'effets secondaires fréquents et surtout de possible cas d'échec lors d'intoxications massives, car associé à des concentrations sanguines insuffisantes de NAC (**Mégarbane, 2017**).

Une modélisation pharmacocinétique de population des différents régimes existants de NAC a montré que les protocoles à l'origine d'un pic plasmatique plus réduit de NAC étaient effectivement associés à moins d'effets secondaires et que les protocoles associés à l'origine d'une aire sous la courbe plus réduite de NAC étaient à risque de ne pas avoir une efficacité constante (**Chiew et al., 2016**).

En tenant compte de ces considérations théoriques, plusieurs travaux récents ont testé des protocoles simplifiés et optimisés de NAC, essentiellement pour réduire l'incidence des effets secondaires, mais en espérant ne pas entraver l'efficacité. Ainsi, au Royaume-Uni, il a été proposé de supprimer la dose de charge de NAC et même d'en raccourcir le schéma (100 mg/kg en deux heures, suivis de 200 mg/kg en dix heures, soit 12 heures de perfusion).

En Australie, deux autres types de protocoles ont été testés. Dans une étude comparative, un premier protocole simplifié en deux flacons (200 mg/kg dans 500 ml de NaCl 0,9 %, perfusés en quatre heures et suivis de 100 mg/kg dans 1 000 ml de NaCl 0,9 %, perfusés en 16 heures), prescrit de février 2014 à juin 2015, a été comparé au protocole classique avec dose de charge perfusé en une heure comme en France et prescrit de février 2014 à juin 2015 (**Wong and Gaudins, 2016**). Le nouveau protocole a permis de réduire significativement l'incidence des nausées et des réactions anaphylactoïdes, y compris les plus graves. L'intérêt d'un second protocole simplifié en deux flacons pour réduire les effets secondaires a aussi été validé dans une autre étude observationnelle (**Isbister et al., 2016**) : pour commencer, une perfusion de 200 mg/kg de NAC est effectuée en quatre à neuf heures (soit 11 heures -le temps écoulé depuis l'ingestion) ou en quatre heures pour les ingestions répétées ou chroniques de moins de 24 heures et, par la suite, une perfusion de 100 mg/kg est effectuée en 16 heures. Ce protocole devait être débuté à l'admission si la dose ingérée de paracétamol

était supérieure à 4 g et interrompu si la concentration de paracétamol se retrouvait dans la zone de prédiction du nomogramme d'absence de toxicité hépatique (en dessous de la ligne démarrant à 150 mg/l à 4h) ou si les transaminases étaient normales au-delà de 24h en cas d'ingestion répétée ou chronique (**Mégarbane, 2017**).

6- Effets délétères

Malgré le bénéfice indéniable de la NAC chez les patients intoxiqués au paracétamol, cette molécule peut entraîner des effets indésirables. Les effets secondaires les plus rencontrés avec la forme orale sont les troubles digestifs surtout marqués par les vomissements (**Vales and Proudfoot, 1995 ; Bidault, 2011**). Des réactions anaphylactiques après administration par voie intraveineuse, ce qui nécessite l'arrêt du traitement. L'administration d'un antihistaminique peut être indispensable dans ce cas (**Sandilands and Bateman, 2009**). La NAC est également responsable de rares cas d'hépatites aiguës cytolytiques (**Biour et al., 2004**).

7- Développements futurs et alternatives thérapeutiques à la NAC

Prédire l'avenir est toujours un défi, cependant, certains indicateurs indiquent que les développements récents pourraient permettre le développement d'une nouvelle approche pour gérer les surdoses de paracétamol, y compris un meilleur ciblage de l'utilisation de la NAC.

Le premier changement possible devrait être une meilleure identification des patients à risque de lésions hépatiques induites par le paracétamol. Sur la base des études menées à ce jour sur les nouveaux microARN et biomarqueurs protéiques, il est clair que les changements de ces marqueurs se produisent plus tôt que les mesures traditionnelles actuellement utilisées. Cela indique que les lésions hépatiques ont commencé avant que la NAC ne soit administrée chez pratiquement tous les patients qui développent une augmentation ultérieure des ALAT. Il est important de noter que les nouveaux biomarqueurs fournissent une meilleure différenciation que celle fournie par les nomogrammes de traitement actuel (**Nicholas Bateman and James, 2019**).

Des travaux supplémentaires devront être réalisés, d'une part pour fournir une analyse des biomarqueurs fiable et rapide, et les développements actuels suggèrent que cela sera possible, et d'autre part pour s'assurer qu'une concentration normale de biomarqueurs à un moment donné après un surdosage est un indicateur fiable de bon résultat sans traitement NAC (**Rissin et al., 2017**). Il est clair, cependant, que de nouveaux biomarqueurs peuvent identifier avec précision les patients qui subiront une lésion hépatique malgré le traitement NAC, ce qui fournit un nouveau mécanisme pour identifier les patients qui devraient être traités avec différentes approches thérapeutiques.

Le deuxième défi consiste à examiner quels autres traitements pourraient être possibles chez les patients qui présentent un risque significatif de lésions hépatiques ou qui sont en train de développer une lésion hépatique pouvant entraîner la mort. Des études ont montré qu'un certain nombre d'agents offrent un potentiel pour soulager ou prévenir les lésions hépatiques chez les modèles animaux (**Dear et al., 2011**).

Des alternatives thérapeutiques à la NAC ont été proposées expérimentalement mais celles-ci ne sont pas encore utilisées en clinique. Ainsi, le léflunomide, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, protège la souris de l'hépatotoxicité du paracétamol en inhibant l'activation de JNK (**Latchoumycandane et al., 2006**).

Beaucoup d'autres molécules ont démontré des propriétés protectrices chez les rongeurs par l'intermédiaire de différents mécanismes comme le curcumin *via* des effets antioxydants (**Somanawat et al., 2013**), le 2-aminoethoxy-diphenyl-borate *via* des effets inhibiteurs des « gap junctions » et des CYPs (**Patel et al., 2012**) ainsi que le NecroX-7 , un dérivé synthétique de l'indole, *via* sa fixation au NAPQI (**Park et al., 2013**).

Des agents hépato-protecteurs plus récents, sont en cours de développement et un agent, le calmangafodipir (**Dear, 2018**), a été soumis a une étude en phase 1 chez des patients (Clinicaltrials.gov: NCT03177395). Il faut espérer dans les 10 prochaines années que ces agents, en association avec la NAC, atténueront à terme les effets d'un surdosage en paracétamol.

Conclusion

Le paracétamol est actuellement l'un des analgésiques et antipyrétiques les plus vendus. Son utilisation extensive trouve sa place comme antipyrétique et dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée en tant qu'antalgique de palier I, mais aussi pour des douleurs d'intensité supérieure dans le cadre d'une stratégie d'analgésie multimodale. Il est ainsi largement utilisé en période postopératoire.

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie en suivant deux voies métaboliques majeures qui sont la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Moins de 5% sont transformées par le cytochrome P450 en NAPQI, composé hautement réactif, dont l'accumulation est responsable de nécrose centrolobulaire hépatique, est rapidement détoxifié par le glutathion et éliminé par voie urinaire, après conjugaison à la cystéine ou l'acide mercaptopurique.

Les mécanismes d'action du paracétamol ne sont toujours pas clairement décrits. Plusieurs hypothèses sont proposées mais aucune ne permet, à elle seule, d'expliquer l'action du paracétamol. Ses mécanismes d'action, complexes, mettent en jeu une inhibition des cyclo-oxygénases mais surtout des interactions entre les voies sérotoninergiques, cannabinoïdes, opioïdes, par l'intermédiaire du p-aminophénol puis de l'AM404.

Au plan toxicologique, le risque d'atteinte hépatique résulte d'une déviation des voies métaboliques habituelles de la glucuro- et sulfoconjugaison vers la voie oxydative du cytochrome P450 2E1, aboutissant à la formation et l'accumulation d'un métabolite hautement réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Aux doses toxiques, le NAPQI épuise les réserves hépatiques en glutathion, un puissant antioxydant, et l'excédent se lie de façon covalente aux protéines hépatocytaires. Ces événements ont pour conséquence une majoration du stress oxydatif, qui est à l'origine de modifications de l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. L'augmentation du stress oxydant induit des signaux cellulaires interagissant avec les protéines de l'apoptose et les endonucléases, et aboutissant aux transitions de perméabilité mitochondriale qui provoquent une diminution de la synthèse d'ATP, ainsi qu'un auto-entretien de la production de stress oxydant. L'ensemble de ces processus concoure à la mort cellulaire par nécrose.

La NAC a été utilisé durant plusieurs décennies et s'est avéré être l'antidote de choix dans le traitement de l'hépatotoxicité du paracétamol. Il n'existe pas de recommandation unique internationale pour les modalités de traitement par N-acétylcystéine des intoxications au paracétamol. Par contre, il y en général consensus quant au moment d'initiation du traitement. On dispose jusqu'à 8 heures après une prise unique pour initier le traitement. Après ce délai de 8 heures, le risque d'altération sévère du foie débute et s'accroît rapidement.

La N-acétylcystéine agit principalement comme un précurseur du glutathion, réduisant ainsi le risque hépatique. Elle sert à reconstituer le stock en glutathion grâce à son groupe sulfhydryl en favorisant la sulfuroconjugaison permettant de conjuguer le NAPQI en

métabolite non toxique. Elle pourrait aussi prévenir la production de radicaux libres d'oxygène activés, qui sont produits par conversion de la *xanthine déshydrogénase* et de la *xanthine oxydase* lors de la prise de paracétamol. Ainsi, elle est connue comme un anti-inflammatoire, en freinant l'activité de la synthèse de certains médiateurs pro-inflammatoires, tels que les cytokines l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α augmentés dans l'intoxication au paracétamol.

En conclusion, La cytotoxicité du paracétamol est pour l'essentiel due à l'action d'un métabolite réactif, le NAPQI, formé en majeure partie dans le foie. La mise en place précoce de l'antidote par la N-acétylcystéine permet de prévenir des lésions hépatiques dans les cas les plus graves et améliorerait leur survie. Malgré toutes les connaissances scientifiques accumulées sur cette intoxication, des pistes d'optimisation sont encore à l'origine d'une recherche foisonnante et passionnante. Celle-ci concerne les biomarqueurs de prédiction précoce de toxicité hépatique, les schémas d'administration de la NAC simplifiés et les alternatives thérapeutiques à la NAC qui ont été proposés expérimentalement mais celles-ci ne sont pas encore utilisées en clinique. Il faut espérer dans les années à venir, que ces agents, en association avec la NAC, atténueront à terme les effets d'un surdosage en paracétamol.

Résumé

Le paracétamol est à l'origine de l'une des intoxications les plus fréquentes dans le monde. Les objectifs de ce travail est d'étudier et actualiser les mécanismes de la toxicité du paracétamol, et d'évaluer le traitement par La N-acétylcystéine (NAC) et les récents développements dans son utilisation, ainsi les alternatives thérapeutiques à la NAC.

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine (NAPQI), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. A des doses supérieures aux doses thérapeutiques, les deux voies majeures de détoxification du paracétamol sont rapidement saturables, on assiste donc à une production accrue et rapide du NAPQI par la voie mineure. Ceci conduit à la formation de liaisons covalentes irréversibles entre le NAPQI et les protéines hépatocytaires, entraînant la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif. En fonction de l'évaluation de ce risque, une prescription de la NAC, antidote spécifique des intoxications au paracétamol, est décidée ou non. Cette substance permet de restaurer la voie de détoxification du paracétamol, en accroissant la régénération du glutathion. Elle est également capable de neutraliser directement les radicaux libres dans les hépatocytes. Son administration permet de diminuer les lésions hépatiques.

En conclusion, La cytotoxicité du paracétamol est pour l'essentiel due à l'action d'un métabolite réactif, le NAPQI. La mise en place précoce de l'antidote par la N-acétylcystéine permet de prévenir des lésions hépatiques. Des pistes d'optimisation sont encore à l'origine d'une recherche. Celle-ci concerne les biomarqueurs de prédiction précoce de toxicité hépatique, les schémas d'administration de la NAC simplifiés et les alternatives thérapeutiques à la NAC. Pour les années à venir, ces agents, en association avec la NAC, atténueront à terme les effets d'un surdosage en paracétamol.

Mots clés : Intoxication, Paracétamol, Cystéine, N-acétylcystéine, Glutathion, N-acétyl benzoquinone imine, Cytochrome P450

Abstract

Paracetamol is one of the cause of most frequent intoxication in the world. The objectives of this work are to study and update the mechanisms of paracetamol toxicity, and to evaluate the treatment with N-acetylcysteine (NAC) and recent developments in its use, as well as alternatives therapeutic to NAC.

The paracetamol is metabolized essentially in the liver. The two major metabolic pathways are glucuro-conjugation and sulfo-conjugation. A minor pathway, catalyzed by cytochrome P450, is the formation of a reactive intermediate, N-acetyl benzoquinone imine (NAPQI), which, under normal conditions of use, is rapidly detoxified by reduced glutathione and get eliminated in the urine after conjugation to the cysteine and to the mercaptopuric acid. At doses greater than therapeutic doses, the two major detoxification pathways for paracetamol are rapidly saturable, so there is an increased and rapid production of NAPQI by the minor pathway. This leads to the formation of irreversible covalent bonds between the NAPQI and the liver proteins, leading to the death of the hepatic cell by oxidative stress. Depending on the assessment of this risk, a prescription for NAC, a specific antidote for paracetamol intoxication, is decided or not. This substance makes it possible to restore the paracetamol detoxification pathway, by increasing the regeneration of glutathione. It is also able to directly neutralize free radicals in hepatocytes. Its administration helps to reduce liver damage.

In conclusion, the cytotoxicity of paracetamol is mainly due to the action of a reactive metabolite, the NAPQI. The early introduction of the antidote by N-acetylcysteine helps to prevent liver damage. Avenues for optimization are still at the origin of research. This concerns biomarkers for the early prediction of liver toxicity, simplified NAC administration schedules and therapeutic alternatives to NAC. For years to come, these agents, in combination with NAC, will ultimately lessen the effects of paracetamol overdose.

Keywords: Intoxication, Paracetamol, Cysteine, N-acetylcysteine, Glutathione, N-acetyl benzoquinone imine, Cytochrome P450

ملخص

يعتبر الباراسيتامول مصدرا لإحدى التسممات الأكثر شيوعا في العالم. يهدف هذا العمل إلى دراسة آليات سمية الباراسيتامول و تقييم المعالجة بـ N-acétylcystéine (NAC) و التطورات الحديثة في إستعماله، و كذلك البدائل العلاجية لـ NAC .

يتم إستقلاب الباراسيتامول أساسا على مستوى الكبد. المنهجان الأيضيان الرئيسيان له هما : الإرتباط بحمض الجليكورونيك (glycuroconjugaison) و الإرتباط بمجموعة الكبريتات (sulfoconjugaison). هناك منهج أبيض ثانوي، يتم تحفيزه بواسطة السيتوكروم P450 ، ينتج عنه مادة أفضية وسطية إرتكاسية (تفاعلية) هي N-acétyl benzoquinone imine (NAPQI). في شروط الإستعمال العادية ، يتم إزالة سميتها بسرعة بواسطة الجلوتاثيون و طرحها في البول بعد إرتباطها بحمض السيستئين و حمض الـ mercaptopurique . عند الجرعات التي تزيد عن الجرعات العلاجية، المنهجان الإستقلابيان الرئيسيان المزيلان لسمية الباراسيتامول ، يتشبعان بسرعة ، مما يؤدي إلى إنتاج متزايد و سريع لـ NAPQI عن طريق المنهج الثانوي. يؤدي هذا إلى تشكل روابط تكافؤية غير عكوسة بين الـ NAPQI و بروتينات الخلايا الكبدية ، متسببة في موت الخلايا الكبدية بواسطة الجهد التأكسدي. اعتمادا على تقييم هذا الخطر، يتم تقرير المعالجة بواسطة مادة الـ NAC أو عدمها ، و هي مضاد سمي خاص بتعديل التسممات الناتجة عن الباراسيتامول. تسمح هذه المادة بإستعادة المنهج الإستقلابي المزيل لسمية الباراسيتامول، عن طريق زيادة تجديد الجلوتاثيون. كما أن لها القدرة مباشرة على تعديل الجذور الحرة في الخلايا الكبدية. يسمح تناول هذه المادة بالتقليل من تلف الكبد.

في الختام ، فإن السمية الخلوية للباراسيتامول، ترجع أساسا إلى فعل المستقلب التفاعلي NAPQI. يسمح التعاطي المبكر للمضاد السمي الـ N-acetylcysteine بمنع تلف الكبد. هناك طرق لتحسين العلاج لا تزال قيد البحث. يتعلق هذا بالمعلومات الحيوية (biomarqueurs) للتنبؤ المبكر بسمية الكبد ، ومخططات تجريب الـ NAC المبسطة و كذلك البدائل العلاجية لـ NAC. في السنوات القادمة، هذه العوامل و بالاشتراك مع NAC، ستعمل على التقليل من آثار الجرعة الزائدة للباراسيتامول.

الكلمات المفتاحية: تسمم ، باراسيتامول ، سيستئين، N-acétyl benzoquinone imine، جلوتاثيون، سيتوكروم P450

Liste des références

Agarwal, R., MacMillan-Crow, L. A., Rafferty, T. M., Saba, H., Roberts, D. W., Fifer, E. K., ... Hinson, J. A. (2011). Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice occurs with inhibition of activity and nitration of mitochondrial manganese superoxide dismutase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337(1), 110–6.

Anderson BJ. (2008) Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anesth*; 18 (10):915-921

Antoine DJ, Sabbisetti VS, Francis B, Jorgensen AL, Craig DG, Simpson KJ, Bonventre JV, Park BK, Dear JW, (2013). Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 58: 777–787

Antoine T. (2005) Suivi de lancement d'un nouvel antalgique de palier 2 : association fixe de Paracétamol-Tramadol. Thèse : Docteur en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Besançon. 158p

Armour A., (1993). Slater S.D. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J.* ; 69 (807) : 52-54.

Aronoff D.M., Oates J.A. and Boutaud O. (2006) New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 79 (1), pp. 9-19.

Bajt, M. L., Farhood, A., Lemasters, J. J., & Jaeschke, H. (2008). Mitochondrial bax translocation accelerates DNA fragmentation and cell necrosis in a murine model of acetaminophen hepatotoxicity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(1), 8–14. doi:10.1124/jpet.107.129445

Bannwarth B. and Pehourcq F. (2003) Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Drugs*, 63 (2), pp. 5-13.

Barrière D, Mallet C, Eschalier A. (2010) Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament. La lettre de l'institut UPSA de la douleur;(33).

Baudouin S.V., Howdle P. (1995). Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax.*; 50 : 399-402.

Bauer AZ, Kriebel D. (2013) Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health*; 12 (1):41.

Beger RD, Bhattacharyya S, Yang X, Gill PS, Schnackenberg LK, Sun J, James LP, (2015). Translational biomarkers of acetaminophen-induced acute liver injury. *Arch Toxicol* 89: 1497–1522

Begrache, K., Massart, J., Robin, M.-A., Borgne-Sanchez, A., & Fromenty, B. (2011). Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of Hepatology*, 54(4), 773–94.

Bellier Rémy (2011). Toxicité hépatique du paracétamol a dose thérapeutique : revue de littérature et proposition d'un protocole d'évaluation en période postopératoire. Thèse de doctorat en médecine. Université de Limoges. 148p

Berger P. (1997). Intoxication par le paracétamol. *JEUR.* ; 1 : 5-14.

Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et Al (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006 Fall-Winter; p:75-98.

Betten DP, Cantrell FL, Thomas SC, Williams SR, Clarck RF.(2007). A prospective evaluation of shortened course oral Nacetylcysteine for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med.*; 50: 280–281.

Bidault Mélanie (2011). Prise en charge des intoxications au paracétamol: étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHu de Limoges. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Limoges. 89 p

Biour, M., Ben Salem, C., Chazouillères, O., Grangé, J.-D., Serfaty, L., & Poupon, R. (2004). Druginduced liver injury; fourteenth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(8-9), 720–59.

Bizovi KE, Smilkstein MJ. (2002) Acetaminophen. In: Goldfrank LR, et al, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th edition.* New York: Mc Graw Hill; p.480–501.

Blazka M.E., Elwell M.R., Holladay S.D. et Al. (1996). Histopathology of acetaminophen-induced liver changes: role of interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha. *Toxicol. Pathol.* Mar-Apr; 24(2):181-9.

Bourdi, M., Korrapati, M. C., Chakraborty, M., Yee, S. B., & Pohl, L. R. (2008). Protective role of c-Jun N-terminal kinase 2 in acetaminophen-induced liver injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 374(1), 6–10.

Bowling AC et al. (1993). Alteration de la fonction mitochondriale dans le cerveau des primates en fonction de l'âge. *J Neurochem* ; 60 (5) :1964-1967

Bray G.P. (1993). Liver failure induced by paracetamol. *BMJ.* ; 306 : 157-158.

Buckley, D. B., & Klaassen, C. D. (2007). Tissue- and gender-specific mRNA expression of UDPglucuronosyltransferases (UGTs) in mice. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 35(1), 121–7.

Chakraborti S., Batabyal S., Ghosh S., Chakraborti T. (1999). Protective role of N-acetylcysteine against the age-related decline in oxidative phosphorylation in pulmonary smooth muscle mitochondria. *Med. Sci. Res.*, 27:(1),39-40.

Chao, D. T., & Korsmeyer, S. J. (1998). BCL-2 family: regulators of cell death. *Annual Review of Immunology*, 16, 395–419.

Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB, Buckley NA, (2016). Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. *Br J Clin Pharmacol*, 81: 471–481

Clayden, J; Waren, S; Greeves, N; Wothers, P. (2003). Chimie organique. De Boeck. 2^{ème} Ed. Paris.

Clement – Guercia Sonia, Marie, Maryse (2003). Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments a usage humain. Thèse pour le doctorat veterinaire. École nationale vétérinaire d'Alfort-Boulogne. 183 p

Collin C. (2012). Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature. Thèse de doctorat en chirurgie dentaire. Université de Lorraine. 163p.

Corcoran, G. B., & Wong, B. K. (1986). Role of glutathione in prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by N-acetyl-L-cysteine in vivo: studies with N-acetyl-D-cysteine in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 238 (1), 54–61.

Cover, C., Mansouri, A., Knight, T. R., Bajt, M. L., Lemasters, J. J., Pessayre, D., & Jaeschke, H. (2005). Peroxynitrite-induced mitochondrial and endonuclease-mediated nuclear DNA damage in acetaminophen hepatotoxicity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(2), 879–87.

Dancocks A. (1993). Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J.* ; 69 (814) : 661.

Danel V., Tournoud C. et al. (2007). Antidotes. *Medecine Urgence*; 25 : 030-A-30.

Dangoumau J.N. Moore, M. Molimard, et all. (2006). Pharmacologie générale. Département de pharmacologie. Université Victor Segalen Bordeaux 2, p.324-326.

Dargan P., Jones A. (2003). Management of paracetamol poisoning. *TRENDS in Pharmacological Sciences* Vol 24 N°4 ; 154-157

Dargan P.I., Jones A.L. (2002). Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care Med.* ; 6 : 108-110.

De Andrade KQ. , Moura FA., Dos Santos JM .2015). Oxidative stress and inflammation in hepatic diseases: therapeutic possibilities of N-acetylcysteine. *Int J Mol Sci . (16) [Medline]*

Dear J. W. (2018). on behalf of the P trial investigators Randomised Open Label Exploratory, Safety and Tolerability Study with Calmangafodipir in Patients Treated with the 12-hour Regimen of N-Acetylcysteine for Paracetamol Overdose: The PP100-01 for Overdose of Paracetamol Trial (POP Trial): study protocol for, *BMC Trials*, 20 , 27 [\[Search PubMed\]](#)

Dear J. W. W., Simpson K. J. J., Nicolai M. P., Catterson J. H. H., Street J. and Huizinga T., et al., (2011). Cyclophilin A is a damage-associated molecular pattern molecule that mediates acetaminophen-induced liver injury, *J. Immunol.*, 187 , 3347 — 3352 [\[CrossRef\]](#) [\[CAS\]](#) [\[PubMed\]](#) .

Der saharian.G., Nahon.M.,(2009). N-acétylcystéine, Serveur Urgences-online, , disponible sur : <http://www.urgences-serveur.fr/Nacetylcysteine>, 883.html (consulté le 20/03/12)

Donnelly, P. J., Walker, R. M., & Racz, W. J. (1994). Inhibition of mitochondrial respiration in vivo is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*, 68(2), 110–8.

Driad Yacine(2009). Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy. 99 p.

El abbouni Ali (2012). Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des urgences adultes du CHU de Nancy. Thèse de doctorat en médecine. Université de Lorraine- Nancy. 90 p.

Ellisp F. (2002) Paracetamol a curriculum. Colin Osborne and Maria Pack p3

- Ellrodt, A. (2005).** Urgences médicales. Estem. 5ème Ed. Paris
- Even P., Debré B (2012).** Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux, Paris, le cherche midi, p.112
- Flesch F., Tournoud C. et Jaeger A. (1998)** Intoxications aiguës par barbituriques, tranquillisants, tricycliques, paracétamol, salicylés. *Rev. Prat.*, **48**, 1257-1261.136p
- Frank C. Churc H. (2017).** The Yack on NAC (N-Acetyl-Cysteine) and Parkinson's [en ligne],(consulté 30/08/2020) <https://journeywithparkinsons.com/>
- Geaham G.G., Graham R.I. and Day R.O. (2002).**Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib. Rofecoxib andacetaminophen (paracetamol). *Curr. Pharm. Des.*, **8**, pp. 1063-1075.
- Giancarlo Aldini, Alessandra Altomare, Giovanna Baron, Giulio Vistoli, Marina Carini, Luisa Borsani & Francesco Sergio (2018)** N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why, *Free Radical Research*, **52:7**, 751-762
- Graham G.G. and Scott K.F. (2005)** "Mechanism of action of paracetamol". *American journal of therapeutics*, **12 (1)**, pp. 46–55.
- Greene S.L., Dargan P.I., Jones A.L. (2005)** Acute poisoning: understanding 90 % of cases in a nutshell. *Postgrad Med J.*; **81** : 204-216.
- Grigore T., Raluca O.C., Maria magdalena L.C., Anisia I.A.,Stefan C., Cristina F.(2016).** N-acetylcysteine for Prevention of Postoperative Renal Failure. *Revista de chimie*, **67(5):935-38**
- Hall A.G. (1999)** Glutathione and the regulation of cell death. *Adv. Exp.Med. Biol.*; **457:199-203**.
- Hammond P.M., Scawen M.D. and Paice C.P.(1981)** Enzyme based paracetamol estimation. *Lancet*, **8216**, pp. 391-392.
- Hanawa, N., Shinohara, M., Saberi, B., Gaarde, W. A., Han, D., & Kaplowitz, N. (2008).** Role of JNK translocation to mitochondria leading to inhibition of mitochondria bioenergetics in acetaminophen-induced liver injury. *The Journal of Biological Chemistry*, **283(20)**, 13565–77.
- Haouzi, D., Cohen, I., Vieira, H. L. A., Poncet, D., Boya, P., Castedo, M., ... Kroemer, G. (2002).** Mitochondrial permeability transition as a novel principle of hepatorenal toxicity in vivo. *Apoptosis : An International Journal on Programmed Cell Death*, **7(5)**, 395–405.
- Harrisson P.M. et al. (1991).** Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ.* ; **303** : 1026-1029.
- Heard K., Dart R. (2020).** Acetaminophen poisoning in adults treatment. [En ligne]. Disponible sur www.uptodate.com (consulté le 12 Aout 2020).
- Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, et al. (2005)** Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *J. Biol. Chem.*; **280 (36):31405-31412**.
- Isbister GK, Downes MA, Mcnamara K, Berling I, Whyte IM, Page CB, (2016).** A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* **54**: 120–126

Jack A. Hinson, Dean W. Roberts et Laura P. James, (2010)« *Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Necrosis* », *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 196, p. 369-405

Jaeschke, H., & Bajt, M. L. (2006). Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, 89(1), 31–41.

Jaeschke, H., McGill, M. R., & Ramachandran, A. (2012). Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 44(1), 88–106.

James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, (2009). Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos*, 37 (8): 1779–1784

Johnson, G. L., & Nakamura, K. (2007). The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1773(8), 1341–8. doi:10.1016/j.bbamcr.2006.12.009

Jones A.L., Lheureux P. (1998). Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. *Réan Urg.*; 7 : 643-658.

Jones, A-L et Dargan, P-I. (2008). Toxicologie d'urgences. Elsevier Masson. 1^{ère} Ed. Paris.

Khandelwal.N, James.L.P., Sanders.C., Larson.A.M., Lee.W.L., (2011). kinetics in neonates, children and adults. *Clin. Pharmac. Therap.*, 19, pp. 284-294.

Kon, K., Kim, J.-S., Jaeschke, H., & Lemasters, J. J. (2004). Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 40 (5), 1170–9.

Lacroix, J ; Gauthier, M ; Goudreault, P. (2007). Urgences et soins intensifs pédiatriques. Elsevier Masson. 2^{ème} Ed. Paris.

Laëtitia Jouet. (2014). Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français. Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie. Université Angers.138p

Latchoumycandane, C., Goh, C. W., Ong, M. M. K., & Boelsterli, U. A. (2007). Mitochondrial protection by the JNK inhibitor leflunomide rescues mice from acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(2), 412–21.

Latchoumycandane, C., Seah, Q. M., Tan, R. C. H., Sattabongkot, J., Beerheide, W., & Boelsterli, U. A. (2006). Leflunomide or A77 1726 protect from acetaminophen-induced cell injury through inhibition of JNK-mediated mitochondrial permeability transition in immortalized human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 217(1), 125–3

Laura.P.James., Philip.R.Mayeux. et Jack.A.Hinson., (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.* ; 31 (12) 1499-1506

Lauterburg B.H. (2002) Analgesics and glutathione. *Am. J. Ther.* May-Jun; 9(3):225-33.

Lauwerys.R., Haufroid.V., Hoet.P., Lison.D., (2007). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, Paris : MASSON, 5^e édition, 1259 p.

Lawrence J. (2009). Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. *The Lancet*, 373, pp.119–121.

Lechat P., Lagier G. and Boiteau J. (1978). Le paracétamol. *Thérapie*, 33 (5), pp. 551-585.

Lieber S.C., Packer L. (2002). S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects-an introduction. *Am J Clin Nutr.* ; 76 : 1148S-1150S.

Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, et al. (2008) Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for aceta-minophen-induced analgesia. *Pain*; 139 (1):190-200.

Martindale, (2007). The complete drug reference, 35th edition, London, Chicago : Sean C Sweetman, , 3322 p.

Masubuchi, Y., Suda, C., & Horie, T. (2005). Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*, 42(1), 110–6.

Mégarbane B. (2017). Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Méd. Intensive Réa* 26:383-395

Megarbane B., Deye N. et al. (2007). Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation.* ; 16 : 632-642.

Megarbane B., Donetti L., Blanc T., et al. (2006). Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. - *Réanimation.* 15, p.332-342

Michaelis H.C., Sharifi S., Schoel G. (1991). Rhabdomyolysis after suicidal ingestion of an overdose of caffeine, acetaminophen and phenazone as a fixed-dose combination. *J Toxicol Clin Toxicol.*; 29 (4) : 521-526.

Michaut Anaïs (2015) Mise au point d'un modèle cellulaire de stéatose hépatique liée à l'obésité: Application à l'étude de la toxicité du paracétamol. Thèse de doctorat en Biologie et Sciences de la Santé. Université de Rennes.164p

Miller R.P., Roberts R.J., and Fischer L.J. (1976) Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin. Pharmac. Therap.*, 19, pp. 284-294.

Montgomery C.J., Mc Cormack J. P., Reichert C.C. and Marsland C. P. (1995) Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg-1) rectal acetaminophen in children. *Can. J. Anaesth.*, 42 (11), pp. 982-986.

Moueden A. (2012) Synthèse chimique, contrôle analytique et dosage du principe actif dans le suppositoire confectionné. Thèse de doctorat en pharmacie. Sidi bel abbès : Université de Djillali liabes, 2012, 106 p.

Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL, (2016). Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 924–1109

Nekoui A, Mokraoui NM, Blaise G (2017). N-Acétylcystéine: applications cliniques multiples [en ligne] (consulté le 10/05/2020): <https://www.institut-adavm.com/>

Nicholas Bateman D. and James W. Dear (2019). Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. *Toxicology Research*, 4, [en ligne] (consulté le 18 03/2020) <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/>

Ottani A., Leone S., Sandrini M., Ferrari A. and Bertolini A. (2006) The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol.*, 531 (1-3), pp. 280-281.

Park, J.-H., Seo, K.-S., Tadi, S., Ahn, B.-H., Lee, J.-U., Heo, J.-Y., Kweon, G. (2013). An indole derivative protects against acetaminophen-induced liver injury by directly binding to N-acetyl-pbenzoquinone imine in mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(14), 1713–22.

Patel, S. J., Milwid, J. M., King, K. R., Bohr, S., Iracheta-Velle, A., Li, M., ... Yarmush, M. L. (2012). Gap junction inhibition prevents drug-induced liver toxicity and fulminant hepatic failure. *Nature Biotechnology*, 30(2), 179–83.

Pharmacopée Européenne version électronique (2008), 6e éd. Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM), France p.2796

Placke, M. E., Ginsberg, G. L., Wyand, D. S., & Cohen, S. D. (1987). Ultrastructural changes during acute acetaminophen-induced hepatotoxicity in the mouse: a time and dose study. *Toxicologic Pathology*, 15(4), 431–8.

Poletti V. (1996) Les intoxications médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques : présentation des données épidémiologiques du CNITV d'Alfort et analyse des intoxications les plus fréquentes.. Th : Vet : ENVA ; 045. 129 p.

Polson J., Lee W.M. – Aasl D.(2005). position Paper: The Management of Acute Liver Failure. - *Hepatology*.. 41, p.1179-1181

Porceddu, M., Buron, N., Roussel, C., Labbe, G., Fromenty, B., & Borgne-Sanchez, A. (2012). Prediction of liver injury induced by chemicals in human with a multiparametric assay on isolated mouse liver mitochondria. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, 129(2), 332–45.

Possamai LA, McPhail MJ, Quaglia A, Zingarelli V, Abeles RD, Tidswell R, Puthuchery Z, Rawal J, Karvellas CJ, Leslie EM, Hughes RD, Ma Y, Jassem W, Shawcross DL, Bernal W, Dharwan A, Heaton ND, Thursz M, Wendon JA, Mitry RR, Antoniadou CG, (2013) Character and temporal evolution of apoptosis in acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 41: 2543–2550

Prescott L.F. (2000). Paracetamol: past, present, and future. *Am. J. Ther*, 7, pp. 143-147.

Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot FT. (1979). Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ.*; 2: 1097–1100.

Pryen Laura (2014). l'automédication et les risques du libre accès aux analgésiques périphériques Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2. 108p.

Queneau P(2006). La saga du paracétamol. *Thérapeutiques* ; 2 : 158-159

Rainsford, K-D. (2004). Aspirin and related drugs. CRC Press. 1^{ère} Ed. New York

Ramachandran, A., Lebofsky, M., Weinman, S. A., & Jaeschke, H. (2011). The impact of partial manganese superoxide dismutase (SOD2)-deficiency on mitochondrial oxidant stress, DNA fragmentation and liver injury during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 251(3), 226–33.

Ray, S. D., Kamendulis, L. M., Gurule, M. W., Yorkin, R. D., & Corcoran, G. B. (1993). Ca²⁺ antagonists inhibit DNA fragmentation and toxic cell death induced by acetaminophen. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 7(5), 453–63.

Riches, Z., Stanley, E. L., Bloomer, J. C., & Coughtrie, M. W. H. (2009). Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT “pie”. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 37(11), 2255–61.

Rissin D. M. , López-Longarela B. , Pernagallo S., Ilyine H., Vliegenthart A. D. B., . Dear J. W and Díaz-Mochón J. J., et al.(2017). Polymerase-free measurement of microRNA-122 with single base specificity using single molecule arrays: Detection of drug-induced liver injury, *PLoS One*, 12 , e0179669 [CrossRef](#) [PubMed](#)

Rouas Caroline (2010). Etude des mécanismes mis en jeu lors d’une exposition à l’uranium appauvri sur le système de détoxification in vivo et in vitro. Thèse de doctorat en pharmacie Université Paris XI. 241p

Rousell R. (1968). Methaemoglobinaemia and Paracetamol. *BMJ.* ; 4 : 390.

Rumack BH, Peterson RG. (1978). Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis and management in 416 patients. *Pediatrics.*; 62: 898–903.

Sabapathy, K., Hochedlinger, K., Nam, S. Y., Bauer, A., Karin, M., & Wagner, E. F. (2004). Distinct roles for JNK1 and JNK2 in regulating JNK activity and c-Jun-dependent cell proliferation. *Molecular Cell*, 15(5), 713–25.

Saito, C., Lemasters, J. J., & Jaeschke, H. (2010a). c-Jun N-terminal kinase modulates oxidant stress and peroxynitrite formation independent of inducible nitric oxide synthase in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 246(1-2), 8–17.

Saito, C., Zwingmann, C., & Jaeschke, H. (2010b). Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(1), 246–54.

Sandilands, E. A., & Bateman, D. N. (2009). Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 47(2), 81–8.

Schneider F., Hasselmann M. and Kummerlen C (1989). Le paracétamol: produit analgésique, antipyrétique sans action anti-inflammatoire. *La revue du praticien- Médecine générale*, 54, pp. 9-13.

Schück S. and Allain H.(1997). La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques. *La Revue du Praticien*, 47, pp. 555-569.

Shinohara, M., Ybanez, M. D., Win, S., Than, T. A., Jain, S., Gaarde, W. A., ... Kaplowitz, N. (2010). Silencing glycogen synthase kinase-3beta inhibits acetaminophen hepatotoxicity and attenuates JNK activation and loss of glutamate cysteine ligase and myeloid cell leukemia sequence 1. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(11), 8244–55.

Skelbred P., Album B. and Lokken P. (1977). Acetylsalicylic acid vs paracetamol : effects on post-operative cours. *Europ. j. clin. Pharmacol*, 12, pp. 257-264

Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. (1991). Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med*; 20: 1058–1063.

Somanawat, K., Thong-Ngam, D., & Klaikeaw, N. (2013). Curcumin attenuated paracetamol overdose induced hepatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 19(12), 1962–7.

Taieb Brahim Mustapha (2017). Etude Conformationnelle d'Acétaminophène (Paracétamol): Structure et Stabilité. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magistère. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf. 84p.

Tjølsen A., Lund A., Hole K. (1991) Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* ; 193 (2) : 193-201.

Tucker Jr. (1998). protocoles validés de traitement par NAC. *Ped Emerg Care* ; 14:424-426

Tukey, R. H., & Strassburg, C. P. (2000). Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 40, 581–616.

Vales J.A., Proudfoot A.T. (1995). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* ; 346 : 547- 552.

Vardanyan R.S., Hruby V.J (2006) Synthesis of Essential Drugs, *Elsevier*. p 42

Vaubourdolle M (2007). Médicaments, 3ed. Le MONITEUR interna. p.397.

Vidal (1994). Paris : Ed. du Vidal, 1900 p.

Vidjro Sandra Wotsa (2015). Etude de stabilité chimique d'un médicament entamé: cas d'un sirop de paracétamol. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V- Rabat. p89

Villa A, Baud F, Megarbane B, Lapostolle F, Garnier R, Bismuth C. (2007) Intoxications aiguës les plus fréquentes. *Médecine Urgence*:1-31.

Vliegthart AD, Antoine DJ, Dear JW, (2015). Target biomarker profile for the clinical management of paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol* 80: 351–362

Vliegthart AD, Shaffer JM, Clarke JI, Peeters LE, Caporali A, Bateman DN, Wood DM, Dargan PI, Craig DG, Moore JK, Thompson AI, Henderson NC, Webb DJ, Sharkey J, Antoine DJ, Park BK, Bailey MA, Lader E, Simpson KJ, Dear JW, (2015) Comprehensive microRNA profiling in acetaminophen toxicity identifies novel circulating biomarkers for human liver and kidney injury. *Sci Rep* 5: 15501

Vliegthart A, Kimmitt RA, Seymour JH, Homer NZ, Clarke JI, Eddleston M, Gray A, Wood DM, Dargan PI, Cooper JG, Antoine DJ, Webb DJ, Lewis SC, Bateman DN, Dear JW, (2017). Circulating acetaminophen metabolites are toxicokinetic biomarkers of acute liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 101: 531–540

Wallace C., Dargan P., Jones A. (2002). Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J*; 19 (3) : 202-205.

Weis, M., Kass, G. E., Orrenius, S., & Moldéus, P. (1992). N-acetyl-p-benzoquinone imine induces Ca²⁺ release from mitochondria by stimulating pyridine nucleotide hydrolysis. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(2), 804–9.

Weston M.J., Talbot I.C., Horoworth P.J., et al. (1976). Frequency of arrhythmias and other cardiac abnormalities in fulminant hepatic failure. *British Heart Journal.* ; 38 (11) : 1179 -1188.

Wiley E (2007). Manufacture and uses of the anilines: A vast array of processes and products. *The chemistry of Anilines* ; 1 : 764

Wolf S.J., Heard K., Sloan E.P., Jagoda A.S. (2007). Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med.*; 50 (3) : 292-313.

Wong A, Graudins A, (2016). Simplification of the standard threebag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 115–119

Xie, Y., McGill, M. R., Dorko, K., Kumer, S. C., Schmitt, T. M., Forster, J., & Jaeschke, H. (2014). Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279(3), 266–74.

Zetlaoui P., Lenoble M. (2004). Intoxications aux urgences.- Paris : Elsevier, 266p.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

**Présenté par : BEN MECHRI Oussama
KECHOUD Dounia
BELAIB Khouloud**

Date de soutenance : 17/09/2020

Thème : Les conséquences cliniques d'un stress oxydatif induit par la toxicité du Paracétamol et l'effet protecteur du N-acétylcystéine

Résumé :

Le paracétamol est à l'origine de l'une des intoxications les plus fréquentes dans le monde. Les objectifs de ce travail est d'étudier et actualiser les mécanismes de la toxicité du paracétamol, et d'évaluer le traitement par La N-acétylcystéine (NAC) et les récents développements dans son utilisation, ainsi les alternatives thérapeutiques à la NAC.

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétyl benzoquinone imine (NAPQI), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. A des doses supérieures aux doses thérapeutiques, les deux voies majeures de détoxification du paracétamol sont rapidement saturables, on assiste donc à une production accrue et rapide du NAPQI par la voie mineure. Ceci conduit à la formation de liaisons covalentes irréversibles entre le NAPQI et les protéines hépatocytaires, entraînant la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif. En fonction de l'évaluation de ce risque, une prescription de la NAC, antidote spécifique des intoxications au paracétamol, est décidée ou non. Cette substance permet de restaurer la voie de détoxification du paracétamol, en accroissant la régénération du glutathion. Elle est également capable de neutraliser directement les radicaux libres dans les hépatocytes. Son administration permet de diminuer les lésions hépatiques.

En conclusion, La cytotoxicité du paracétamol est pour l'essentiel due à l'action d'un métabolite réactif, le NAPQI. La mise en place précoce de l'antidote par la N-acétylcystéine permet de prévenir des lésions hépatiques. Des pistes d'optimisation sont encore à l'origine d'une recherche. Celle-ci concerne les biomarqueurs de prédiction précoce de toxicité hépatique, les schémas d'administration de la NAC simplifiés et les alternatives thérapeutiques à la NAC. Pour les années à venir, ces agents, en association avec la NAC, atténueront à terme les effets d'un surdosage en paracétamol.

Mots clés : Intoxication, Paracétamol, Cystéine, N-acétylcystéine, Glutathion, N-acétyl benzoquinone imine, Cytochrome P450

Jury d'évaluation:

Président du jury : BENREBAI. M (MCA-UFM Constantine)
Rapporteur : ZOUAGHI. Y (MCA-UFM Constantine)
Examineur : DEHILI. N (MAA-UFM Constantine)

Année universitaire 2019-2020