



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Le paracétamol à dose thérapeutique : quelles populations à risque d'hépatotoxicité ?

*Therapeutic doses of paracetamol: Which population at risk for
hepatotoxicity?*

Imane Saad Albichr ^a, Philippe Hantson ^{b,*,c}

^a *Laboratoire de biochimie, 1200 Bruxelles, Belgique*

^b *Département des soins intensifs, Cliniques St-Luc, avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique*

^c *Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, université Catholique-de-Louvain, Bruxelles, Belgique*

Reçu le 9 août 2017 ; reçu sous la forme révisée le 29 novembre 2017 ; accepté le 29 novembre 2017

MOTS CLÉS

Paracétamol ;
Hépatotoxicité ;
Alcoolisme ;
Malnutrition ;
Induction
métabolique

Résumé Le risque d'hépatotoxicité après l'ingestion volontaire d'une dose unique et excessive de paracétamol peut être actuellement correctement évalué, même s'il persiste des éléments de sensibilité individuelle liée notamment à des facteurs toxiques ou nutritionnels. Les facteurs prédisposant à une hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique sont plus largement débattus. Ils appartiennent à cinq catégories principales : la consommation alcoolique qui doit être envisagée sous une forme aiguë et une forme chronique, l'état nutritionnel, la surcharge pondérale, la stéatose hépatique non alcoolique et l'utilisation conjointe de médicaments partageant des voies métaboliques identiques. Pour ces différents facteurs, il peut exister des discordances entre les données expérimentales animales et les données humaines. Ces discordances sont en partie expliquées par l'intrication possible de plusieurs éléments : définition d'une dose ou d'une concentration supra-thérapeutique de paracétamol, historique de consommation de paracétamol et d'alcool, rapports entre consommation chronique d'alcool et état nutritionnel, ... Les données expérimentales incitent néanmoins à considérer que la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.hantson@uclouvain.be (P. Hantson).

<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.11.002>

2352-0078/© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

consommation chronique d'alcool, le jeûne et la stéatose hépatique non alcoolique doivent être pris en compte dans l'analyse du risque d'hépatotoxicité en dehors des surdosages aigus en paracétamol.

© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Paracetamol;
Hepatotoxicity;
Alcoholism;
Malnutrition;
Metabolic induction

Summary The risk to develop hepatotoxicity following the ingestion of a single paracetamol overdose is currently adequately assessed, even though some individual risk factors may still be identified. They are usually due to toxic or nutritional factors. By contrast, the factors predisposing to hepatotoxicity after therapeutic doses of paracetamol are still debated. They belong to the following main categories: alcohol consumption, either acute or chronic, nutritional status, obesity, non-alcoholic hepatic steatosis and concomitant use of drugs sharing some common metabolic pathways. For these different factors, there may be some discrepancy between animal experimental data and human findings. This can be partly explained by the simultaneous involvement of different factors: difficulty of defining a supratherapeutic dose or concentration of paracetamol, accurate history of paracetamol and alcohol consumption, link between alcohol consumption and nutritional status, ... However, experimental data lead to consider chronic alcohol consumption, poor nutritional status or fasting, and non-alcoholic hepatic steatosis as risk factors for hepatotoxicity following therapeutic dosage regimens of paracetamol.

© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La toxicité des doses nettement supra-thérapeutiques de paracétamol, souvent consécutives à une ingestion suicidaire, est bien décrite et peut être sous certaines conditions correctement prédite par l'utilisation d'un nomogramme spécifique. Le traitement est également codifié et accepte l'idée que certaines populations sont davantage à risque de développer une hépatotoxicité. En revanche, les facteurs prédisposant à l'hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique sont davantage discutés. L'objectif de cette mise au point est d'évaluer les facteurs principaux, à savoir la consommation d'alcool, l'état nutritionnel, la surcharge pondérale, la stéatose hépatique non alcoolique et l'induction enzymatique.

Méthode

Une recherche de la littérature a été effectuée en utilisant les moteurs de recherche Pubmed et Google Scholar jusque la période d'octobre 2017. Les mots-clés introduits étaient : « acetaminophen or paracetamol » – « toxicity » – « hepatotoxicity » – « population at risk » – « risk factor » – « alcoholism » – « malnutrition » – « metabolic inducers » – « cytochrome P-450 enzyme inducers ».

Afin d'évaluer l'implication des différents facteurs de risque dans la prédisposition à l'hépatotoxicité du paracétamol, un nombre total de 93 articles a été retenu incluant principalement des séries cliniques, des méta-analyses et des articles de revue. Des articles plus fondamentaux ont

été considérés pour décrire les mécanismes de toxicité du paracétamol, à partir desquels la prédisposition de certaines populations a pu être développée.

L'hépatotoxicité du paracétamol : métabolisme, mécanisme d'action et symptomatologie

Le paracétamol est métabolisé suivant différentes voies (Fig. 1). La glucuroconjugaison représente 52–57 % de la métabolisation du paracétamol et la sulfoconjugaison prend en charge 30–44 % de la dose totale de paracétamol présente dans l'organisme. Une excrétion urinaire des métabolites succède à ces deux voies de détoxification. Les cytochromes P450 métabolisent 5 à 10 % du paracétamol. Une petite partie, moins de 5 %, est excrétée sous forme inchangée. Il semble acquis que les isoformes responsables de la métabolisation du paracétamol en N-acétyl-P-benzoquinone imine (NAPQI), métabolite toxique du paracétamol, soient les CYP2E1, 1A2 et 3A4 [1,2]. Bien que quelques études chez l'animal soient en faveur de l'implication du CYP1A2, les études chez l'homme ne soutiennent pas cette hypothèse. L'importance de son implication dans la métabolisation du paracétamol demeure peu claire [3].

À des concentrations élevées en paracétamol, les voies de détoxification par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison sont saturées. Ainsi, une plus grande proportion de paracétamol est oxydée par les cytochromes P450. La quantité trop importante de NAPQI formée entraîne une

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6556183>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6556183>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)