

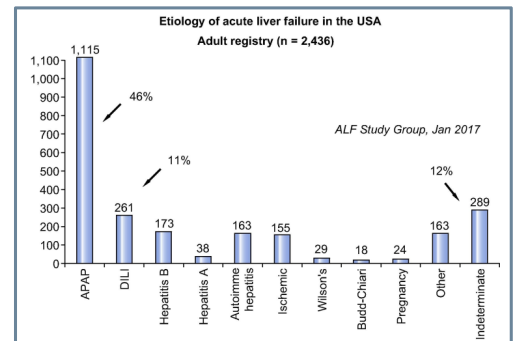
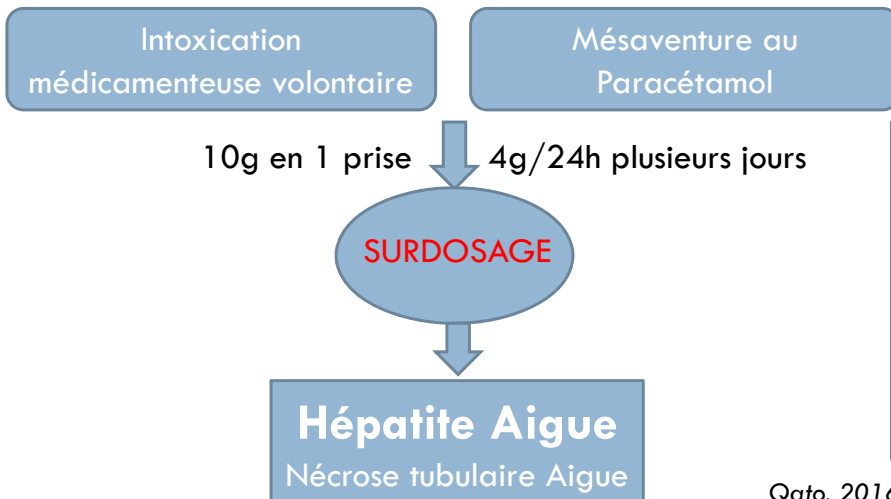
PARACÉTAMOL : QUELLE EST RELLEMENT LA DOSE TOXIQUE ?

Claire DECOSTER
Interne à Marseille

Journées AFEF 2018 - Lyon - 3 au 6 Octobre 2018

Intoxication au paracétamol : Cause la plus fréquente d'hépatite aigue sévère (HAS)

- Paracétamol = Traitement le plus consommé dans le monde



Qato, 2016 - Mazer, 2008 – Kennon, 2018 - Lee, 2017

Le paracétamol est un des médicaments les plus consommés dans le monde que cela soit par auto-médication ou prescription : un Américain sur cinq en consomme au moins une fois par semaine et l'association hydrocodone-paracétamol (APAP) a été le traitement le plus prescrit en 2011 (Serper, 2017).

Il est très largement prescrit car c'est un traitement sûr qui présente des qualités antalgiques et antipyrétiques utilisables à tous les âges de la vie

Dose thérapeutique adulte (à partir de 54kg) : 4g/24h Dose thérapeutique pédiatrique : 15mg/kg/toutes les 6h.

Le principal effet secondaire décrit est la toxicité hépatique dose dépendante : hépatite aigue plus ou moins sévère.

Seuil de toxicité : Adulte : 10g en une prise Enfant : 150 mg/kg

C'est sur ce sujet que ce diaporama va se concentrer mais ne faut pas oublier qu'il existe d'autres toxicités en cas de surdosage, beaucoup moins connues, au niveau rénal principalement (chez 10 à 80% des patients selon les études).

Il existe 2 circonstances pour qu'un patient présente un surdosage.

-> l'intoxication médicamenteuse volontaire dans un but suicidaire.

-> la mésaventure au paracétamol : mauvaise compréhension de la dose thérapeutique, erreur dans la prise du traitement, douleur intense ou prolongée, prise concomitante de plusieurs spécialités contenant du paracétamol.

Ces 2 modalités surviennent dans des proportions équivalentes (Rubin et al., 2017) dans les études américaines alors que la deuxième forme semble plus marginale dans les études européennes (Lee et al, 2017).

L'intoxication au paracétamol est la cause la plus fréquente d'hépatite aigue sévère (Lee et al., 2017). Alors qu'elle ne représentait que 1/3 des causes en 1998 elle en représente désormais pratiquement 50% (Serper, 2017).

Hépatite aigue au paracétamol

Profil Clinico-Biologique

- Femme Jeune Caucasienne
- Evolution : **hyper aigue**

12h -douleurs abdominales / nausées
-Transaminases ↑↑↑ (> 10 000U/L)
24h -INR ↑↑↑ (≥4)
-Bilirubine ↑
72h hyperamoniémie + EH

Pronostic

- Pas de différence entre intoxication volontaire ou mésaventure
- Responsable de 401 morts au USA en 2009
- Corré à la paracétamolémie
- Moins d'évolution vers les formes fulminantes ou le décès
- Plus fort taux de survie spontané : 40% vs 11% pour les autres causes d'HAS inscrites sur liste de TH

Lee, 2017 – Koch, 2017 – Serper, 2017 – Reddy, 2016

Sur le plan épidémiologique se sont les jeunes femmes caucasiennes qui présentent le plus souvent ce type d'hépatite. Leur profil clinico-biologique est assez particulier avec une évolution que l'on peut qualifier d'hyper-aigue (souvent inférieur à 3 jours). Dans les 24h après l'ingestion on note une augmentation très importante de l'INR et du taux de transaminases comparativement au taux de bilirubine qui s'élève dans une moindre mesure.

Concernant le pronostic :

- Il n'y a pas de différence en terme de pronostic que l'intoxication soit volontaire ou non.
- Il est lié à la paracétamolémie (Koch, 2017).
- Les ALF secondaires au paracétamol ont été responsables de 401 morts aux USA en 2009 (Serper, 2017)
- Le pronostic des patients est meilleur par rapport aux autres causes d'ALI : seulement 7% des patients du groupe paracétamol (=APAP) ont progressés vers un pronostic défavorable (ALF, transplantation hépatique ou décès dans les 21 jours suivant l'admission) alors qu'il est de 40% dans le groupe ALI non liée au paracétamol ($P < 0.001$) (Koch, 2017).
- Parmi les patients du groupe APAP inscrit sur liste de transplantation le taux de survie spontanée est de 40% versus 11% pour les causes d'HAS non liées au paracétamol ($P < 0.001$) (Reddy, 2016).

HAS au Paracétamol : Traitement

1	Intervention empêchant l'absorption du paracétamol	Charbon activé > lavage gastrique = Sirop d'Ipecac > pas traitement
2	Intervention qui extrait le paracétamol du plasma	Pas de preuve d'efficacité de l'hémodialyse conventionnel ou au charbon
3	Antidote qui détoxifie le NAPQI	- N-acétyl-cystéine dans les 8h > placebo - Schéma traditionnel : 150mg/kg en 60min puis 50mg/kg sur 4h puis 100mg/kg en 16h -> schéma alternatif en 12h pour réduire les effets secondaires ?

Chiew, 2018 – Green, 2013 – Bateman 2014

La prise en charge thérapeutique en cas de surdosage au paracétamol a fait l'objet de peu d'essais cliniques, tous de faible puissance et donc le niveau de preuve reste faible. En février 2018 une revue systématique de la littérature Cochrane est parue avec comme critère de jugement principal la mortalité (toutes causes et liée au foie) et le taux de transplantation hépatique et montre :

- 1) Intervention empêchant l'absorption du paracétamol: charbon activé administré dans les 4h post ingestion > lavage gastrique et à l'ipecacuanha > pas de traitement.
- 2) Intervention éliminant le paracétamol du sang : hémodialyse au charbon, comparée aux traitements conventionnels (supportive care incluant lavage gastrique, remplissage, et plasma frais congelé) dans un essai avec 16 patients ne rapporterait pas de bénéfice
- 3) Intervention éliminant le métabolite toxique (NAPQI = N-acétyl-p-Benzoquinone-Imine) : l'acetylcysteine apparait supérieur au placebo.

Plus particulièrement concernant la N acétyl cystéine (Green, 2013) : le principal facteur modifiant l'efficacité du traitement est la précocité de mise en place (<8-10 heures pour une efficacité optimale). Il n'y a pas de différence entre la forme orale et la forme intraveineuse.

Concernant le schéma d'administration de la N acétyl cystéine : une étude publiée dans le Lancet en 2014 compare, en terme d'effets secondaires (nausées, vomissements, réactions anaphylactiques), différents schémas d'administration de la N acétyl cystéine. Ils concluent que lorsque l'administration se fait en 12h (avec un bolus initial de 100mg/kg en 2h) les patients présentent moins d'effets secondaires. Mais cette étude

ne donne pas de résultat sur la non infériorité ou la supériorité de ce type d'administration : il n'y a donc pas eu de changement dans les pratiques cliniques.

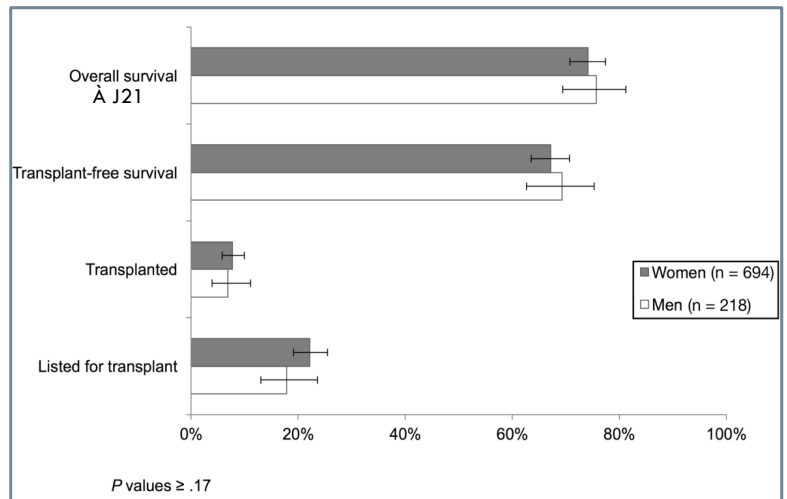
HAS au Paracétamol : Transplantation

Critère du Kings'College Hospital

pH < 7,3
Lactates artériels > 3 mmol/L
Créat > 300 μmol/L + INR > 6,5 + EH > Stade 3

Comparativement aux autres causes d'HAS :

- Moins de patients inscrits sur liste (22% vs 56%).
- Mortalité sur liste plus importante (24% vs 17%) et plus rapide (délai médian avant le décès 2 vs 4.5 jours).
- Pas de différence en terme de rejet ou de survie par rapport aux autres causes d'HAS en post transplantation.



Bernal, 2002 – Reddy, 2016 – Karvellas, 2010 – Rubin, 2017

Lorsque l'hépatite aigüe sévère passe au stade de fulminante, se pose alors la question de la transplantation hépatique.

Pour aider à la prise de décision des critères de transplantation ont été développés par l'équipe anglaise du King's Collège.

Les critères du King's College Hospital sont (Bernal, 2002):

-pH < 7,3 ou

-Lactates artériels > 3 mmol/L ou

-Créatinine > 300 μmol/L et INR > 6,5 et Encéphalopathie Hépatique > Stade 3

Une étude publiée en 1998 dans Hepatology (Bernal et al.) a montré que si ces critères sont présents les patients ont un taux de décès sans transplantation de 90%.

Reddy et al., dans une étude publiée en 2016 (Liver transplantation) montre que seulement 22% des patients présentant une ALF d'origine paracétamol sont inscrits sur liste de transplantation. Comparativement aux autres causes d'ALF, une fois inscrit sur liste le taux de patients transplantés est plus faible (36% pour APAP vs 86% des patients inscrits pour hépatite auto-immune), leur mortalité est plus importante (24% vs 17%) et plus rapide (délai médian avant le décès 2 vs 4.5 jours).

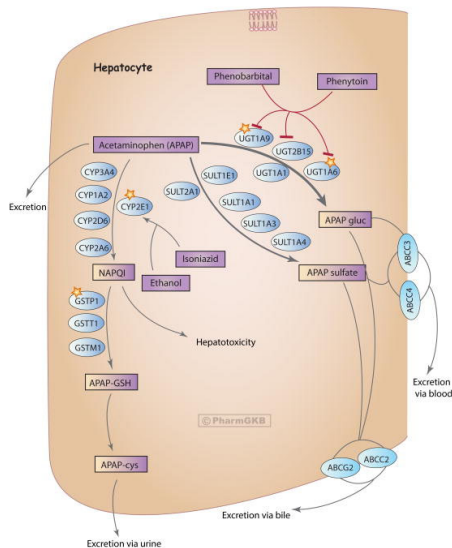
En ce qui concerne le suivi post transplantation, malgré la présence d'une co-morbidité psychiatrique chez plus de 50% des patients, il n'y a pas de différence en terme de rejet ou de survie à 1 an et 5 ans : 87% et 75% (ALF induite par le paracétamol 1 an 87%, 5 ans 75%; ALF non induite par le paracétamol 88%, 78%; CLD 93%, 82%: P > 0.6 log rank) (Karvellas, 2010).

La figure montre les résultats présentés par Rubin et al. dans leur étude en 2017

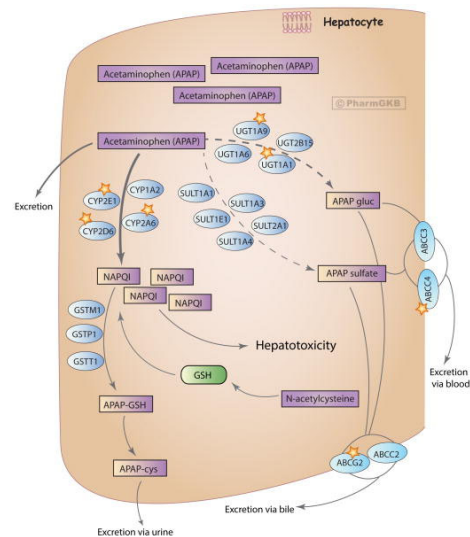
concernant la transplantation chez des patients ayant présenté une ALF. A J21 la survie globales était environ de 75% et la survie sans transplantation de 70%. 20% des patients avaient été listés pour recevoir une transplantation hépatique et 35% d'entre eux ont reçus un greffon (temps moyen d'attente = 2 jours).

Métabolisme du paracétamol

Doses Thérapeutiques



Doses Toxiques



Mazaleuskaya, 2015 – Guide Vidal 2018

Pour expliquer cette atteinte hépatique il faut regarder de plus près ce qui se passe au niveau du métabolisme du médicament.

Le paracétamol est rapidement (pic de concentration sanguine = 30-60 min après ingestion) et complètement (biodisponibilité 88%) absorbé et ce dès le duodénum (Mazaleuskaya, 2015 et Vidal). Son métabolisme est essentiellement hépatique et moins de 5% du paracétamol absorbé est éliminé dans les urines sous forme inchangée.

A dose thérapeutique, il est éliminé à 90% par voie urinaire après glucuroconjugaison et sulfuroconjugaison au niveau des hépatocytes. Les 10% restant sont métabolisés par la voie alternative du Cytochrome P450 en N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI). Ces composés hautement hépatotoxiques sont ensuite rapidement détoxifiés par liaison au glutathion réduit (via la Glutathion-S-Transferase=GST) puis éliminés dans les urines après conjugaison à la cystéine ou à l'acide mercaptopurique.

Lors d'un surdosage, les mécanismes de détoxification par conjugaison sont dépassés et le paracétamol est métabolisé majoritairement par la voie alternative du Cytochrome P450 en NAPQI. Cette production massive dépasse les capacités d'élimination par fixation de glutathion via la GST. Il y a donc une accumulation de NAPQI intra-hépatocytaires qui se fixe aux protéines cytosoliques

et entraîne une toxicité mitochondriale. Sur le plan histologique apparaît une nécrose cellulaire de type centro-hépatocytaire et sur le plan clinique les signes d'hépatite aigue.

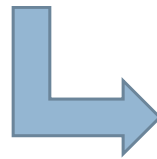
TOXICITE DU PARACETAMOL

=

Dose ingérée

+

Facteurs liés à l'Hôte



- consommation d'alcool
- dénutrition
- co-médications
- pharmacogénétique

Mais la dose ingérée n'est pas la seule à incriminer dans la toxicité hépatique du traitement.

La toxicité aigue au paracétamol dépend aussi de facteurs liés à l'hôte :

- consommation chronique d'alcool,
- dénutrition,
- co-médication

-et de la susceptibilité individuelle liée à des polymorphismes génétiques des enzymes intervenant dans le métabolisme du paracétamol (donc dans la vitesse d'élimination de son métabolite toxique : le NAPQI).

Alcool et paracétamol

Mécanismes	Doses thérapeutiques	Surdosage
<ul style="list-style-type: none">• Induction enzymatique du CYP2E1 -> transformation accélérée du paracétamol en son métabolite toxique : le NAPQI• Abaissement des stocks de glutathion• Lésions hépatiques chroniques liées à l'alcool	<ul style="list-style-type: none">• Pas de différence sur le taux de transaminase à court terme (J4)• Pas d'étude sur l'effet d'une prise de 4g au long cours	<ul style="list-style-type: none">• Consommation chronique d'alcool = Facteur de risque de décès (OR 3,5, IC95% 1,78-6,97) -> contrecarré en cas de prise aigue concomitante à l'intoxication

Schmidt, 2002 – Dart, 2010 - Rumack, 2012 – Heard, 2007

L'alcool augmente la toxicité du paracétamol via plusieurs mécanismes :

- Tout d'abord le fait de consommer de l'alcool de manière chronique induit la synthèse du cytochrome CYP2E1 qui intervient dans la transformation du paracétamol en son métabolite toxique : le NAPQI. De ce fait la transformation du paracétamol en NAPQI est à la fois plus rapide et en plus grande quantité.
- Ensuite la consommation d'alcool entraîne un abaissement des stocks de glutathion, qui participe à la détoxification du NAPQI au niveau hépatique.
- Enfin le foie est plus sensible aux différentes agressions par des toxiques du fait de lésions hépatiques chroniques liées à l'alcool.

Malgré la présence de ces mécanismes il n'a pas été prouvé que la prise de paracétamol aux doses thérapeutique (4g/24H) chez des patients alcooliques chroniques ayant récemment arrêté l'alcool ou poursuivant une consommation modérée entraîne des anomalies hépatiques sur le court terme (comme le montre Rumack et al. dans une méta-analyse de 4 études randomisées paracétamol vs placebo publiée en 2012). Une des études de la méta-analyse montre qu'après 11 jours de traitements il y a une faible hausse des ASAT restant non statistiquement significative par rapport au groupe placebo.

Dans les situations de surdosage, la consommation chronique d'alcool est un facteur de risque de décès (OR 3,5 ; IC95% 1,78-6,97). Par contre dans ce sous groupe de patients une ingestion aigue d'alcool concomitante de l'intoxication médicamenteuse devient un facteur protecteur (OR, 0.12; 95% CI, 0.03-0.53). Ceci s'explique par le fait que dans ce cas il s'installe un phénomène de compétition au niveau des sites actifs de l'enzyme

cytochrome P450 et le paracétamol est donc moins transformé en NAPQI, il n'y a donc pas de toxicité hépatique.

L'alcool n'est pas le seul élément environnemental influençant la toxicité du paracétamol :
...

Dénutrition et paracétamol

Mécanismes

- Faible apport protéique -> carence d'apport en acides aminés nécessaires à la synthèse du glutathion (cystéine, méthionine, acide aspartique) -> pas de détoxification hépatique du NAPQI
- Néoglucogénèse -> moins de précurseurs du glucose disponible pour la glucuroconjugaison -> majoration de la voie oxydative responsable de la formation du NAPQI

Doses thérapeutiques

- Plusieurs case reports montrent qu'après ingestion de paracétamol en doses thérapeutiques, des patients présentant des vomissements ou de la diarrhée montraient des signes d'hépatite aigüe (pas d'essai clinique ou d'étude cas-témoins disponible)

Surdosage

- overdose modérée (4 to 10 g/24 h) : tous les patients d'une étude du JAMA ont un ATCD de limitation alimentaire les jours précédents les symptômes

Kondo, 2012 - Mazaleuskaya, 2015 - Whitcomb, 1994 - Amar, 2007 - Erickson, 1992

... la dénutrition joue aussi un rôle en augmentant la toxicité hépatique au paracétamol. Lorsque les apports alimentaires sont diminués, ce qui est fréquemment le cas lors d'infections fébriles (présence de vomissements ou de diarrhée) ou de douleurs chroniques, le taux d'acides aminés nécessaire à la synthèse du glutathion est diminué. Ceci entraîne une accumulation de NAPQI et donc une majoration des lésions hépatocytaires.

En cas de dénutrition on note aussi un transfert du métabolisme du paracétamol vers le CYP450 au détriment de la voie de la glucuroconjugaison qui n'a plus les substrats nécessaires pour fonctionner : la production de NAPQI est augmentée.

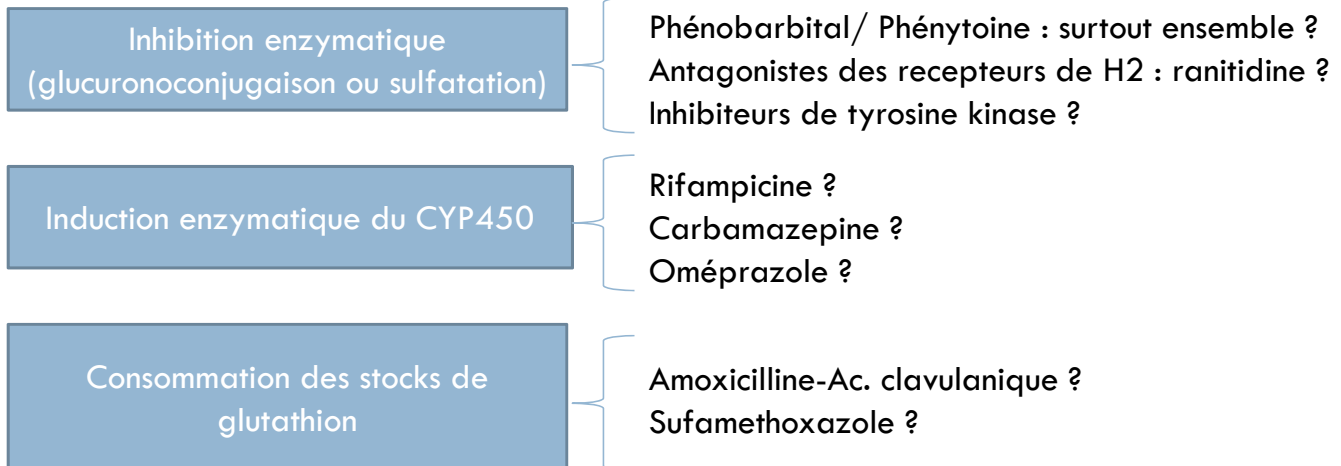
Il n'y a pas d'étude disponible s'intéressant au lien entre dénutrition et risque de l'ingestion du paracétamol en doses thérapeutiques, mais plusieurs case reports ont rapporté le développement de signes d'hépatites aiguës chez ces patients (Erickson, 1992).

Un étude publiée dans le JAMA en 1994 montre que dans un groupe où l'intoxication au paracétamol était modérée (4-10g/j) mais prolongée tous les patients avaient une histoire de carence alimentaires avant de développer des symptômes d'hépatite aigüe.

En plus des situations de faible apport alimentaire involontaire il faut bien évidemment penser aux patients ayant subi une chirurgie bariatrique. Une étude publiée dans Journal of Clinical Gastroenterology (Holt et al., 2015) s'intéressant aux patients ayant présenté une hépatite aigüe entre 2009 et 2011 montre que tous les patients avec un antécédent de chirurgie bariatrique sont dans le groupe toxicité au paracétamol (par rapport au groupe hépatite aigüe d'autres causes) ce qui pourrait suggérer une sensibilité accrue

chez ces patients.

Co-médication et paracétamol



Mazaleuskaya, 2015 – Caparreta, 2015 – Lucena, 2008

En plus de la consommation chronique d'alcool et de la dénutrition, de nombreux articles mentionnent le fait que certains traitements modifient le métabolisme du paracétamol et peuvent augmenter sa toxicité selon 3 mécanismes :

- 1) Inhibition enzymatique (baisse de la glucuroconjugaison ou de la sulfatation) -> Phénobarbital/phénytoïne, inhibiteurs de tyrosine kinase, antagonistes des recepteurs H2
- 2) Induction enzymatique (augmentation du taux de paracétamol transformé en NAPQI) -> Rifampicine, Carbamazepine, Oméprazole
- 3) Consommation des stocks de glutathion (plus de GSH pour détoxifier le foie du NAPQI) -> nombreux antibiotiques

Mais ce sont souvent des cases reports et des études contradictoires de faible niveau de preuve et il faudrait des études randomisées avec de nombreux patients pour pouvoir répondre à ces questions.

Pharmacogénétique : glucuroconjugaison

- Via l'enzyme : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT)
- 5 isoformes intervenant dans le métabolisme du paracétamol : UGT1A1, UGT1A9, UGT1A6 et UGTB15

Rs8330 : UGT1A 2042C>G

Association de l'allèle G avec :

- ✓ Augmentation de la concentration intra-hépatique et sanguine d'APAP-glucuroconjugué
- ✓ Abaisse le risque d'HAS par mésaventure au paracétamol
- ✓ Asiatiques < Européens < Africains

Maladie de Gilbert

= Mutation dans la région du promoteur du gène de l'UGT 1A1 (*UGT1A1*28*) qui le rend inactif → moins de paracétamol glucuroconjugué

- ✓ Taux de métabolite toxique retrouvé corrélé avec le niveau d'inactivation de l'enzyme

Court, 2013 – Mehboob, 2017 – Esteban, 1999

Comme nous l'avons vu précédemment de nombreuses enzymes interviennent dans le métabolisme du paracétamol. Leurs polymorphismes génétiques (SNP=single nucleotides polymorphisme) ou des répétitions du nombre de copies du gène (CNV=copy number variation) pourraient être responsables de la variabilité de sensibilité individuelle au paracétamol : développement d'hépatites aiguës à des doses thérapeutiques ou présence hépatites aiguës non graves à des doses toxiques.

Tout d'abord si on s'intéresse à la glucuroconjugaison qui est la principale voie de métabolisation du paracétamol : transformation du paracétamol en paracétamol glucuroconjugué (éliminable par voie urinaire >> biliaire).

L'enzyme responsable de la glucuroconjugaison est l'Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT). Il en existe de nombreuses isoformes mais 5 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme du paracétamol : UGT1A1, UGT1A9, UGT1A6 et UGTB15.

Une augmentation de la glucuroconjugaison est décrite lorsque le SNP rs8330 (C2042G) de l'UGT 1A est présent : les hépatocytes rs8330 gg homozygotes ont une activité de glucuroconjugaison significativement plus importante que les hépatocytes rs8330 cg ($p=0,045$), et eux même ont une activité plus forte que les homozygotes cc ($p=0,026$) (Court et al. 2013).

Cliniquement cela se traduit par un taux sanguin de paracétamol glucuroconjugué plus important chez les patients présentant le SNP rs8330 gg homozygote (κ value = 1.00) (Mehboob, 2017).

Sur le plan pathologique on note un moindre risque de mésaventure au

paracétamol chez les patient présentant le polymorphisme Rs8330 dans la région 3'UTR de l'enzyme comparativement aux patients présentant une intoxication médicamenteuse volontaire au paracétamol ou aux patients présentant une autre cause d'hépatite aigue (OR=0,53 ; IC95% 0.30–0.94,P=0.027) (Court et al. 2013) Selon l'origine géographique des patients ce polymorphisme est plus ou moins présent : Asiatiques < Européens < Africains (Court et al., 2013).

En ce qui concerne le cas particulier de la maladie de Gilbert (3-7% de la population générale) où cette enzyme est non fonctionnelle suite à une mutation dans le promoteur du gène de l'UGT1A. On peut s'attendre à ce que la toxicité du paracétamol soit plus importante dans ce groupe de patients. En effet si le paracétamol n'est pas conjugué il sera plus métabolisé par la voie du CYP450 et il y aura plus de formation de NAPQI qui est le métabolite toxique au niveau hépatique. Une étude publiée en 1999 (Esteban et al.) conclue que le taux de métabolites toxiques excrétés est lié au taux d'activité résiduelle de l'enzyme : moins il y a d'APAP-glucuronide, plus il y a produits d'oxydation ($r = -0.8718$; $P < 0.005$). D'autres études vont dans ce sens (Critchley, 1986). Mais aucune étude publiée ne montre que les patients présentant une maladie de Gilbert sont sur-représentés dans les groupes de patients présentant une hépatite aigue au paracétamol : il n'y a donc pas de preuve d'un toxicité exacerbée dans ce sous groupe.

Pharmacogénétique : métabolisme oxydatif

- Via le cytochrome P450 -> synthèse de NAPQI
- 5 isoformes : CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 et CYP2A6

Rs776746 : CYP3A5 6986A>G

-Allèle A : surreprésentée chez patients présentant une ALF secondaire à une intoxication médicamenteuse volontaire au paracétamol

OR 2,3 (IC95% 1,1-4,9 ; p=0,034)

Grande variabilité inter-ethnique des CYP2D6 et CYP2E1

Inactive → métaboliseur rapide

Ex : CYP2E1*5B =1295G>C

-Asiatiques de l'Est : 0.25–0.36

-Caucasiens : 0.02–0.08

-Africains-Américains : 0.07

→ action sur toxicité du paracétamol ?

Court, 2014 – Zhou, 2017- Zaho, 2011

Le métabolisme oxydatif est responsable de la transformation du paracétamol en son métabolite toxique (le NAPQI) via l'enzyme du Cytochrome P450 (CYP450)
Il existe de nombreuses isoformes du CYP450 : CYP2E1, CYP1A2, CYP 3A4, CYP 2D6 et la CYP 2A6

Peu d'études se sont intéressées aux polymorphismes génétiques des isoformes du CYP450.

Une étude de Court et al, en 2014 a montré que dans le polymorphisme rs776746 de l'isoenzyme CYP3A5, l'allèle A était surreprésentée parmi les patients ayant présenté une intoxication volontaire au paracétamol OR 2,3 (IC95% 1,1-4,9 ; p=0,034) par rapport aux autres causes d'ALF.

Il est par contre très bien décrits que la CYP2D6 et la CYP2E1 présentent de nombreux polymorphismes selon les ethnies : allant de l'absence d'activité à des patients métaboliseurs rapide et qui donc seraient plus sensible à la toxicité paracétamol (mais à l'heure actuelle aucune étude ne s'est intéressée à ce sujet).

Par exemple la fréquence du polymorphisme CYP2E1*5B qui entraîne une perte de fonction in vitro (et serait donc protecteur de la toxicité au paracétamol) est présent chez 25 à 36% des asiatiques de l'est contre 7% des africains ayant émigrés aux Etats Unis.

Pharmacogénétique : liaison au Glutathion

- Via l'enzyme : Glutathion-S-Transferase (GST)
- 3 isoformes de la GST : GSTP1 > GSTT1 et GSTM1

Polymorphismes associés à la toxicité du paracétamol

-délétion homozygote de GSTT1 est associée à une augmentation du TP ($p=0,005$)
-fréquence du polymorphisme GSTP1 (Val/Val) plus faible dans le groupe toxicité au paracétamol ($p=0,047$)

→ Effet protecteur de ces polymorphismes ?

Grande variabilité inter-ethnique

Ex. 3 polymorphismes \searrow l'activité de l'enzyme:
-GSTP1*B : fréquence : 0.32 chez les Caucasiens et 0.17 en Asie
-GSTM1*0 : Caucasiens et asiatiques > Africains
-GSTT1*0 : 40% des asiatiques, 20% des caucasiens et 0% des Africains

Buchard, 2012 - Zhao, 2011

La détoxification du NAPQI est réalisée par les 3 iso-enzymes de la Glutathion-S-Transferase : GSTP1 (majoritaire), GSTT1 et GSTM1.

Une étude (Buchard, 2012) s'est intéressée au lien entre les polymorphismes touchant la GST et la toxicité au paracétamol : il semblerait ainsi que la délétion homozygote de GSTT1 et la forme GSTP1(Val/Val) sont protecteurs vis à vis de la toxicité au paracétamol.

On retrouve aussi dans ce groupe d'enzymes une grande variabilité inter-ethnique. Les 3 polymorphismes les plus fréquents diminuent l'activité enzymatique et sont plus fréquents dans la population caucasienne (Zhao, 2011). Nous pouvons donc nous poser la question d'un lien entre ces polymorphismes qui augmentent la toxicité du paracétamol et le fait que ce sont les femmes caucasiennes qui présentent le plus d'hépatites aiguës sévères au paracétamol.

Take Home Message

- Intoxication au paracétamol = Première cause d'hépatite aigue sévère
- Activité enzymatique hépatique modifiée par plusieurs éléments :
 - Alcoolisme chronique et dénutrition : augmentent la toxicité du paracétamol
 - Co-médication : action variable sur l'effet toxique du paracétamol
 - Polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle important pouvant expliquer la toxicité du paracétamol pris en doses thérapeutiques ainsi que la variation inter-ethnique de cette toxicité.

Une part des hépatites aigues sévères d'étiologie indéterminée ne pourraient-elles pas être dues au paracétamol à des doses thérapeutiques chez des patients génétiquement prédisposés ?

L'intoxication au paracétamol, qu'elle soit volontaire ou non, est la première cause d'hépatite aigue sévère.

Le métabolisme de ce médicament est bien décrit et fait intervenir plusieurs enzymes dont l'activité peut être modifiée par plusieurs facteurs liés au patient lui-même. Tout d'abord une consommation chronique d'alcool et la présence d'une dénutrition ont été décrits comme augmentant la toxicité du paracétamol. La prise concomitante d'autres traitements peut avoir une action variable sur la toxicité médicamenteuse. Enfin plusieurs polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle important en pouvant expliquer la toxicité du paracétamol pris en doses thérapeutiques ainsi que la variation inter-ethnique de cette toxicité.

Nous pouvons donc nous demander si : une part des hépatites aigues sévères d'étiologie indéterminée ne pourraient-elles pas être dues au paracétamol pris à des doses thérapeutiques chez des patients génétiquement prédisposés ?