

Vous reprendrez bien un peu de paracétamol!!!

Maryse Lapeyre-Mestre et Anne Roussin

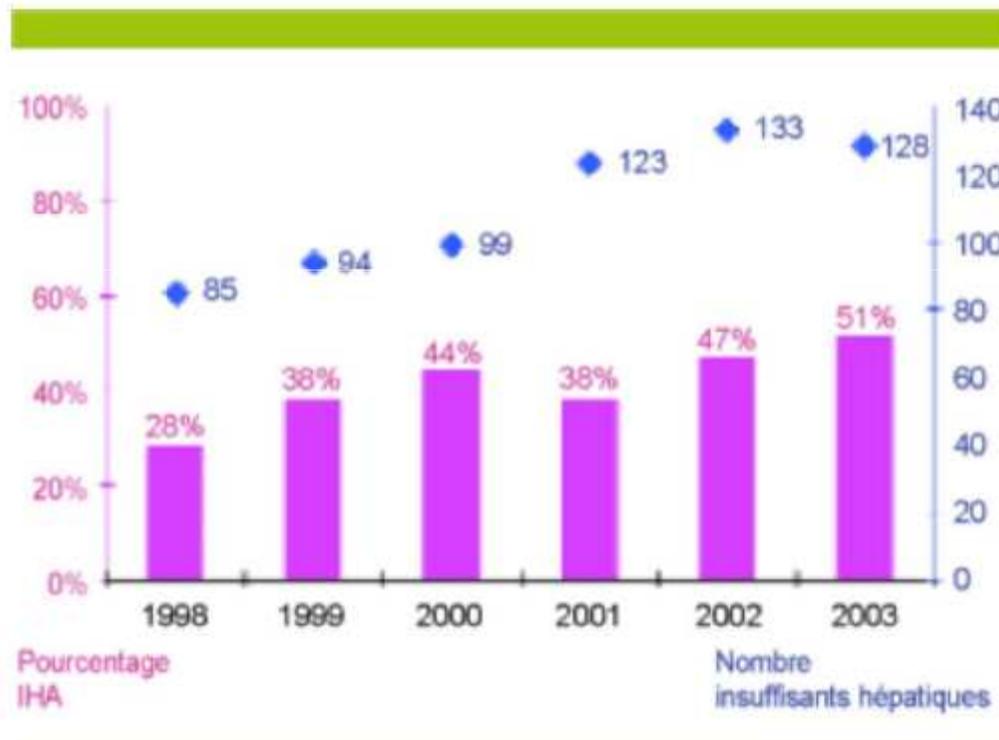
Les Matinales de Pharmacologie



Paracétamol : une vieille connaissance ?

- Vieux médicament
- Analgésique « périphérique »
- Rapport bénéfice-risque favorable
- Largement utilisé en automédication
- Référence chez l'enfant et la femme enceinte
- Efficacité accrue si association avec opioïdes
- Risque de toxicité hépatique en surdosage

- Augmentation de l'incidence des Insuffisances Hépatiques attribuables au paracétamol (↑ de 28% en 1998 à 51% en 2003) aux USA (intoxications volontaires et involontaires)



*D'après Lanson et al
Hepatology 2005*

- Cas d'insuffisances hépatiques survenant à dose thérapeutique (autour de la dose maximale)

En France

- Depuis plusieurs années, augmentation insidieuse des doses quotidiennes ingérées



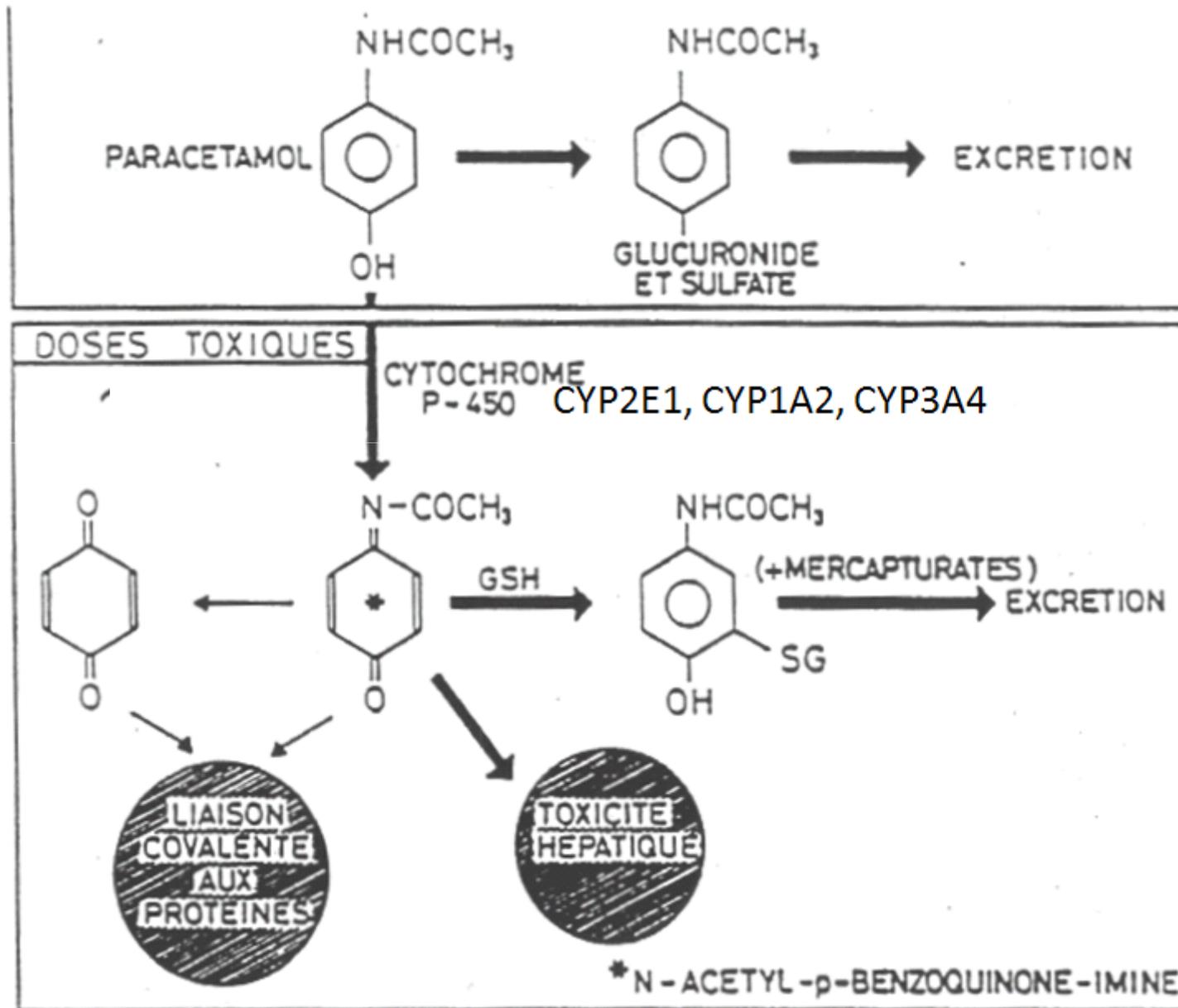
- Justification de telles doses?
 - Essais cliniques : maximum 3g/24h
 - $\frac{1}{2}$ vie 2-4 heures → répétition des prises
 - Atteinte rapide de la dose maximale tolérée (4 grammes chez l'adulte sain en bonne santé)
 - Confusion aggravée par la multiplication des spécialités contenant du paracétamol + opioïde souvent méconnue des patients (« interaction »)

Table 1 Risk of hepatic injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the Spanish and French Pharmacovigilance Systems. In some cases, more than one NSAID could be involved in the adverse drug reaction.

Drug	Spain (1982–2001)			France (1982–2001)		
	Hepatic/all ADRs	%	ROR (95% CI)	Hepatic/all ADRs	%	ROR (95% CI)
Clometacin ^a	–	–	–	156/182	85.71	38.06 (24.72–59.00)
Droxicam ^b	82/188	43.62	22.93 (17.13–30.70)	–	–	–
Sulindac	2/14	14.29	4.76 (1.06–21.29)	57/152	37.50	3.79 (2.69–5.33)
Nimesulide	27/156	17.31	6.04 (3.98–9.16)	16/99	16.16	1.22 (0.69–2.13)
Didofenac	50/1668	3.00	0.88 (0.66–1.17)	541/2418	22.37	1.83 (1.66–2.02)
Aceclofenac	26/499	5.21	1.58 (1.06–2.34)	–	–	–
Piroxicam	33/1075	3.07	0.90 (0.64–1.28)	378/2068	18.27	1.42 (1.26–1.59)
Naproxen	16/542	2.95	1.02 (0.53–1.43)	102/577	17.67	1.36 (1.09–1.69)
Tenoxicam	5/244	2.05	0.60 (0.25–1.45)	88/508	17.32	1.32 (1.04–1.67)
Indometacin	19/551	3.45	1.02 (0.64–1.61)	141/919	15.34	1.14 (0.95–1.37)
Meloxicam	14/302	4.64	1.39 (0.81–2.38)	12/98	12.24	0.88 (0.46–1.66)
Ibuprofen	17/602	2.82	0.83 (0.51–1.34)	174/1630	10.67	0.75 (0.64–0.88)
Ketorolac ^c	9/308	2.92	0.86 (0.44–1.67)	2/20	10.00	0.70 (0.11–3.12)
Ketoprofen	4/381	1.05	0.30 (0.11–0.81)	429/3458	12.40	0.89 (0.80–0.99)
Dexketoprofen	3/184	1.63	0.47 (0.15–1.48)	–	–	–
Alminoprofen	–	–	–	1/17	5.88	0.39 (0.02–2.80)
Fenbufen	–	–	–	10/61	16.39	1.24 (0.59–2.52)
Fenoprofen	–	–	–	27/180	15.00	1.11 (0.72–1.70)
Niflumic acid	–	–	–	109/1003	10.86	0.77 (0.63–0.94)
Tiaprofenic acid	–	–	–	77/788	9.77	0.68 (0.54–0.87)
Nabumetone	1/256	0.39	0.11 (0.02–0.80)	3/61	4.91	0.31 (0.08–1.03)
Celecoxib	6/275	2.18	0.64 (0.28–1.43)	25/566	4.41	0.29 (0.19–0.44)
Rofecoxib	3/499	0.60	0.17 (0.06–0.53)	6/146	4.10	0.27 (0.11–0.63)
Paracetamol	100/2293	4.36	1.32 (1.07–1.62)	3220/12 592	25.57	2.32 (2.23–2.42)

Plus d'atteintes hépatiques liées au paracétamol en France / Espagne (25% des EI enregistrés sous paracétamol)

TOXICITE HEPATIQUE DU PARACETAMOL



Facteurs de risque pour l'hépatotoxicité du paracétamol

- Jeûne, malnutrition (déplétion sévère en glutathion)
 - Populations fragiles (âge) : limiter la dose quotidienne à 2g, prises espacées de 4h au moins
- Consommation chronique d'alcool
 - Déficit en glutathion et induction du CYP 2E1 → métabolite toxique du paracétamol
- Interactions médicamenteuses:
 - inducteurs du CYP 450 et inhibiteurs de la glucuronyltransférase
- Hépatopathies aiguës ou chroniques