

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaïa

Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie
Département Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Pharmacotoxicologie



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Étude de l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité de
paracétamol à des doses thérapeutiques**

Présenté par :

BENAKSAS Keltoum & DEHOUCHE Anaïs

Soutenu le : 1 juillet 2024

Devant le jury composé de :

Mr. ADEL AMIROUCHE	MCA	Président
Mme. BAKDI-BOUBELLOTA.H	MAA	Examinatrice
Mr. NASSIM BELKACEM	MCB	Encadrant
Dr. BENIDIRI ABDELHALIM	DOCTEUR	Co-encadrant

Année universitaire : 2023/2024



Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier LE BON DIEU le tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la force et la patience afin d'accomplir de modeste travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer toute nous gratitude et toute nos gratitudes et toutes nos reconnaissances envers notre encadrant M. BELKACEM Nassim d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Nous le remercions pour sa patience, sa confiance et ses remarques précieuses.

Nous adressons nos chaleureux remerciements à notre Co promoteur Dr. BEN IDIRI, qui nous a offerte l'opportunité d'effectuer notre pratique dans les meilleures conditions.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude envers le personnel du laboratoire Centrale du CHU Khalil Amrane de la Wilaya de Bejaia, qui a gracieusement mis à notre disposition ses équipements ainsi que tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Nous vifs remerciements vont également aux membres du jury, nous tenons à remercier Mme Sadaoui et Mme Bakdi qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis et à toutes les personnes qui nous ont encouragées de près ou de loin d'une manière ou d'une autre à la réalisation de ce mémoire.



Dédicaces

Louange à Allah, qui m'a guidé sur le chemin de la connaissance tout au long de mon parcours académique, illuminant chacun de mes pas de Sa sagesse et de Sa bienveillance.

Je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude à :

Mes chers parents en témoignage de Ma profonde affection et ma gratitude pour vos sacrifices. Votre amour, vos encouragements et vos prières qui ont été un grand soutien au cours de ce long parcours.

Votre encouragement constant m'a toujours poussé à progresser. Aucun hommage ne peut véritablement exprimer l'étendue de l'affection et de l'admiration que je ressens vers vous

A mes frères Omar et Walid

A mes grands parents

A mes chers oncles et tantes

A mes ami (e): Kamel, Ahlam, wissem, Celia, Houda, Latifa, Ahlam, Liza, Thiziri, Celina, Kahina,. La véritable amitié, ce n'est pas d'être inséparable, c'est être séparé et que rien ne change.

A mon cher binôme Anaïs

A toute la promo Pharmacotoxicologie 2023 pour tous les bons moments passés.

Keltoum



Dédicaces

*Je remercie en premier lieu **Dieu** le tout puissant de ma avoir donné la force, la volonté et la patience durant toutes mes années d'étude*

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail à

♥A machère mère Zohra ♥

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier pour tous vos sacrifices et prières durant ce long cheminement.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Mon diplôme vous appartient.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie et bonne santé,

♥A mon chère père Boualem♥

Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de ma grande reconnaissance.

Puisse Dieu vous gardez et vous accordez longue vie et bonne santé,

♥A mes frère♥

Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours.

Mahrez ♥ Lyes ♥ Walid ♥ Mekrane

♥A mes sœurs♥

Ma Force, Merci, adorable sœurs, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

Sabrina ♥ Narimene ♥ Meriem

A ma binôme Keltoum et sa famille.

À tous ceux qui me sont chers.

A N A I S

Table des matières

Liste d'abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Section 01 : généralité sur le paracétamol.....	2
1. Historique	2
2. Dénomination	2
3. Propriétés physicochimiques.....	3
4. Posologie	3
5. Effets indésirables	4
6. Propriétés pharmacologiques	4
6.1. Pharmacocinétique du paracétamol	4
6.1.1. Absorption du paracétamol	4
6.1.2. Distribution du paracétamol.....	5
6.1.3. Métabolisme du paracétamol	5
6.1.4. Elimination.....	5
6.2. Pharmacodynamie du paracétamol	6
6.2.1 Action antipyrétique.....	6
6.2.2 Action antalgique	6
6.2.3 Mécanisme d'action	6
Section 02 : intoxications liées au paracétamol.....	10
1. Doses toxiques.....	10
2. Différents types d'intoxications	10
2.1. Intoxication aiguë :	10
2.1.1. Intoxications volontaires	10
2.1.2. Intoxications involontaires ou accidentelles	11
2.2. Intoxication chronique	11
3. Toxicité hépatique	11
4. Toxicité rénale.....	13
5. Manifestations cliniques d'une intoxication aiguë.....	13
6. Facteurs de risques	14
7. Diagnostic.....	15
8. Examens complémentaires	16

8.1. Bilan hépatique	16
8.2. Bilan rénal.....	16

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1. Nature de l'étude	17
2. Objectif de l'étude	17
3. Elaboration d'un questionnaire	17
4. Présentation de la population d'étude	17
4.1. Critères d'inclusion.....	17
4.2. Critères d'exclusion	18
5. Limite de l'étude	18
6. Matériel	18
6.1. Matériel non biologique.....	18
6.2. Données biologiques.....	19
7. Dosage des paramètres biochimiques	19
7.1. Paramètres hépatiques	19
7.2. Paramètres rénaux.....	22
8. Traitement statistique des données.....	24

Chapitre III : Résultats et discussion

1. Répartition des patients selon le sexe.....	25
2. Répartition des patients par tranches d'âge.....	25
3. Répartitions des patients selon la présence de maladies	26
4. Interprétation des résultats l'ACP	27
5. Interprétation des résultats du test Khi- deux et Anova	29
6. Interprétation des résultats du test régression logistiques binaire	36
Conclusion et perspectives	39
Références bibliographiques	
Annexes.....	
Résumé	

Liste d'abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

APAP : Acétyl para-aminophénol.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

T_{max} : Temps d'atteinte de la concentration maximale.

C_{max} : Concentration maximale.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

CYP-450 : Cytochrome P-450.

CYP-2E1 : Isoforme du cytochrome P-450.

NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine.

IL-1 : Interleukine-1.

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale- α .

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

COX : Cyclooxygénase.

COX-3 : Cyclooxygénase type-3.

5-HT₃ : 5-hydroxytryptamine, 5-HT type 3.

AM404 : N-arachidonoylphenolamine.

FAAH : Hydrolase des acides aminés gras.

CB1 : Récepteurs cannabinoïdiques type 1.

TRPV1 : Canaux récepteurs potentiels vanilloïdes type 1.

JNK : Jun N-terminal Kinase.

ATP : adénosine triphosphate.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ALAT : Alanine aminotransférase.

TP : Temps de trompino.

γ -GT : Gamma-glutamyl-transférase.

PAL : Phosphatase alcaline.

ACP : Analyses des Composantes Principales.

HTA : Hypertension artérielle.

DFG : débit de filtration glomérulaire.

HR : Hazard ratios.

P : P-value.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques du paracétamol	3
Tableau 2 : Réactifs utilisés	18
Tableau 3 : Composition du réactif ASAT	20
Tableau 4 : Compositions du réactif ALAT.....	21
Tableau 5 : Composition du réactif γ -GT	21
Tableau 6 : Composition du réactif PAL	22
Tableau 7 : Caractéristiques générales des 115 patients (cas d'hépatotoxicité).	29
Tableau 8 : Caractéristiques générales des 115 patients (cas de néphrotoxicité).....	33

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action du paracétamol	9
Figure 2 : Mécanisme de toxicité hépatique.....	12
Figure 3 : Photographies des prélèvements d'échantillons.	19
Figure 4 : Photographie des étapes du dosage de l'urée.....	23
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe	25
Figure 6 : Répartition des patients par tranche d'âge.	26
Figure 7 : Répartition des patients selon la présence de maladies.	26
Figure 8 : Analyses des composantes principales des patients.....	29

Introduction

Aujourd'hui, l'automédication constitue un problème sérieux de santé publique, en Algérie comme partout dans le monde. Elle implique qu'une personne utilise un médicament, soit de sa propre initiative, soit sur recommandation d'un proche, pour traiter une maladie ou un symptôme sans consulter au préalable un médecin ou un pharmacien (**Hallouche, 2023**). La douleur représente un fardeau sanitaire important malgré les avancées dans les méthodes de gestion de la douleur, cela souligne l'urgence de développer de nouveaux médicaments innovants ainsi que d'explorer de nouvelles applications pour les analgésiques existants (**Mallet et al, 2023**).

Le paracétamol, également connu sous les noms d'acétaminophène ou de N-acétyl-p-aminophénol ; est un antalgique et antipyrétique non salicylé classé comme antalgique de palier 1 par l'OMS. Il est largement prescrit, seul ou en association avec d'autres médicaments, pour traiter la douleur dans diverses pathologies. Au niveau mondial, le paracétamol est l'un des antalgiques en vente libre les plus utilisés et est souvent la première option pour les douleurs légères à modérées. Sa bonne tolérance à la dose recommandée, notamment en évitant les effets indésirables gastro-intestinaux, explique sa préférence par les médecins et pharmaciens. Malgré son introduction il y a plus de 100 ans, le paracétamol reste recommandé en première ligne pour la gestion de la douleur, en particulier chez les populations fragiles comme les personnes âgées, les femmes enceintes, les enfants et les patients souffrants d'ulcères gastroduodénaux (**Mallet et al, 2023**).

Bien qu'il présente un excellent profil d'innocuité lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques, il pourrait causer une toxicité hépatique et rénale. Ce risque varie d'une personne à l'autre et dépend de facteurs de risques tels que la consommation chronique, sa combinaison à d'autres médicaments contenant du paracétamol et la présence de maladies hépatiques et rénales (**Lajealle, 2020**).

Dans ce contexte, l'étude vise à évaluer les effets hépatotoxiques et néphrotoxiques chez des patients qui consomment du paracétamol à des doses thérapeutiques. Le mémoire se compose de :

Chapitre I : Section 01 : Généralités sur le paracétamol.

Section 02 : Intoxications liées au paracétamol.

Chapitre II : Cette partie décrit le matériel et les méthodes mis en place durant la réalisation de la partie expérimentale.

Chapitre III : Résultats et discussion

Chapitre I
Synthèse bibliographique

Section 01 : généralité sur le paracétamol

1. Historique

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Sa découverte a été le fruit d'un incroyable hasard.

En effet, En 1878, Harmon Northrop Morse synthétise une molécule nommée l'acétaminophénol connue aujourd'hui sous le nom d'acétaminophène (paracétamol,acétyl para-aminophénol (APAP)).Morse n'a pas testé l'APAP sur des patients avant 1887 et n'aura jamais l'occasion de commercialiser sa molécule (**Le Marec, 2005**).

En 1886, un professeur de l'Université de Strasbourg, Adolf Kussmaul et deux de ses étudiants, Arnold Cahn et Paul Hepp, étudient l'effet antiparasitaire potentiel du naphthalène. Cahn et Hepp s'approvisionnent auprès d'un pharmacien qui leur donne par erreur de l'acétanilide à la place de naphthalène. L'acétanilide se révèle être un excellent antipyrétique plutôt qu'un antiparasitaire, l'acétanilide est alors rapidement commercialisé sous le nom d'antifébrine soulignant sa capacité à combattre la fièvre. L'acétanilide donna naissance à deux molécules ; la phénacétine et le N-acétyl-para-amino-phénol (**Le Marec, 2005**).

En 1949, Brodie et Axelrod montrent que la phénacétine est métabolisée en paracétamol qui est en fait le principe actif. En 1950, les industries pharmaceutiques commencent à remplacer la phénacétine par le paracétamol associé à l'aspirine et à la caféine dans les pays anglo-saxons. En 1955, le paracétamol obtient son autorisation de la mise sur le marché (USA). Enfin, **en 1957**, la compagnie Neil Consumer Healthcare a lancé le paracétamol en comprimés de 500mg, devenant ainsi un énorme succès dans le marché des analgésiques, le Tynelol®.

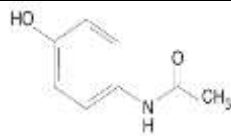
2. Dénomination

Le paracétamol est connu sous plusieurs dénominations. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'utilisation de la dénomination commune internationale (DCI), qui est Paracétamol (**Le Marec, 2005**). Aux Etats-Unis, l'US pharmacopieal Convention privilégie la dénomination anglo-saxonne : Acetaminophen, dérivé du nom chimique du composé, N-acétyl-para-aminophénol (**Amar et Schiff, 2007**).

3. Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques du paracétamol sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques du paracétamol (Bidault, 2011; Le Marec, 2005)

DCI	Paracétamol
Nom chimique	N-(4-Hydroxyphényl) acétamide
Formule chimique brute	C ₈ H ₉ NO ₂
Formule chimique développée	
PKa	9,5 à 25°C
Masse molaire	151,2 g / mole
Point de fusion	168°C à 172 °C
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, inodore, de saveur amère.
Solubilité	Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'éther et le chloroforme.
Absorption dans l'UV	Une maximum absorption en solution acide à la longueur d'onde de 245 nm et en solution alcaline 257nm.

4. Posologie

➤ Chez l'adulte

La dose recommandée est de 3g/jour avec un intervalle de 4 heures entre les prises ; toutefois, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4g/jour (**Vuillet-A-Ciles et al, 2013**).

➤ Chez l'enfant

Il est utilisable à la posologie de 60mg/kg/jour à répartir en 4 à 6 prises, soit 15mg/kg toutes les 6 heures ou 10mg/kg toutes les 4 heures. La dose totale ne doit pas dépasser 80mg/kg/jour chez l'enfant moins de 37 kg et de 3g/jour chez l'enfant plus de 37kg (**Vuillet-A-Ciles et al, 2013**).

5. Effets indésirables

En respectant les recommandations d'utilisations et les contre-indications, les effets indésirables sont rares et de faible intensité essentiellement de nature gastro-intestinale (vomissements, nausées).

Le paracétamol est généralement bien toléré lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques. Cependant, il présente principalement un risque d'hépatotoxicité en cas de surdosage (entre 150 et 250mg/kg) et de toxicité rénale chronique (**George Olive, 2006**).

6. Propriétés pharmacologiques

6.1. Pharmacocinétique du paracétamol

Le paracétamol présente l'avantage de pouvoir être administré par voie orale, rectale ou intraveineuse.

6.1.1. Absorption du paracétamol

◆ Voie orale

Le paracétamol est rapidement absorbé dans l'intestin grêle et les concentrations plasmiqes maximales sont atteintes entre 15 min (comprimés effervescents) et 30-60 min ; il existe un effet de premier passage dont l'importance varie en fonction de la dose ou du nombre de doses, ou des deux. La biodisponibilité du paracétamol est de 0,63% ou 0,89%, selon que la dose était de 500mg ou 1g (**Bannwarth et péhourcq, 2003**).

◆ Voie rectale

L'absorption par voie rectale est irrégulière. La biodisponibilité est inférieure de 10 à 20% par rapport à la voie orale. L'absorption est progressive, de sorte que les concentrations plasmiqes ne sont atteintes qu'après 4 heures (**Bannwarth et péhourcq, 2003**).

◆ Voie intraveineuse

La formulation intraveineuse du paracétamol existe sous forme de solution injectable prête à l'emploi administrée en perfusion de 15 min. Le T_{max} de la formulation injectable est observé à la fin de la perfusion et en moyenne, le C_{max} est deux fois plus élevé que celui obtenu après la prise orale de la même dose de substance active sous forme de comprimés (**Bannwarth et péhourcq, 2003**).

6.1.2. Distribution du paracétamol

L'APAP se diffuse rapidement et largement dans les compartiments liquidiens de l'organisme, à l'exception des graisses (Le Garrec et al, 1994). Il se lie faiblement aux protéines plasmatiques, avec un taux d'environ 20% ou moins. Le paracétamol traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique, ce qui signifie que sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est similaire à celle dans le plasma. Il franchit également la barrière fœto-placentaire et se retrouve dans le lait maternel, bien que les quantités excrétées dans le lait soient inférieures à 2% de la dose ingérée. Par conséquent, son utilisation n'est généralement pas déconseillée pendant l'allaitement. (**Bidault, 2011**).

6.1.3. Métabolisme du paracétamol

Le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée ; à dose thérapeutique (3g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera gluco-conjugé ou sulfo-conjugé, générant ainsi des métabolites hydrosolubles qui sont excrétés par les urines. Moins de 4% de paracétamol est éliminé sous forme inchangée (**Albichr et Hantson, 2018**) Une fraction minimale de 5 à 8% de la dose administrée sera métabolisée via le cytochrome P450 (surtout l'isoforme CYP- 2E1, et accessoirement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) (**Remlawi et al, 2013**). Celui-ci produit en quantité infime à doses thérapeutiques, est cependant conjugué au glutathion hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate, avant élimination dans l'urine (**Remlawi et al, 2013**).

6.1.4. Elimination

L'élimination du paracétamol se fait essentiellement par voie rénale : 90% de la dose administrée est éliminée par le rein dans les 24h suivantes, principalement 90% sous forme glycuco-conjuguée et sulfo-conjuguée, seulement 5% sera éliminée sous forme inchangée et 5% sous forme de dérivés N-hydroxylés avec la cystéine ou l'acide mercapturique. La demi-vie d'élimination chez l'adulte est d'environ 2 à 3 heures (**Mégarbane, 2017**) et plus courte chez l'adolescent et surtout chez l'enfant du fait de l'importance de la sulfo-conjugaison dont les dérivés sont plus rapidement secrétés (**Le Garrec et al, 1994**).

6.2. Pharmacodynamie du paracétamol

6.2.1 Action antipyrétique

La fièvre est due à la modification de la thermorégulation dans l'hypothalamus ; donc le système immunitaire sera activé, ce qui provoque la production et la libération de facteurs pyrogènes tels que l'IL-1 et TNF- α au niveau sanguin. Il en résultera donc une augmentation de la production de prostaglandines E1 et E2 au niveau de la région hypothalamique. La température augmentera en fonction de l'augmentation de l'AMPc libéré par les prostaglandines. Le paracétamol inhibe la synthèse des prostaglandines par conséquent limite l'augmentation de la température (**Bidault, 2011**).

6.2.2 Action antalgique

Le paracétamol agirait en bloquant les chémorécepteurs des terminaisons nerveuses ; son action antalgique concerne les douleurs d'intensité moyenne accompagnées ou non d'un syndrome inflammatoire (**Bidault, 2011**).

6.2.3 Mécanisme d'action

Malgré l'abondance de la littérature, le mécanisme d'action exact du paracétamol reste encore l'objet de discussions même si de nouvelles avancées permettent d'éclaircir certaines pistes, voici quelques hypothèses les plus couramment évoquées :

1. Inhibition des cyclo-oxygénases

Qu'il s'agisse de son effet antipyrétique ou de son action antalgique, l'hypothèse d'une action inhibitrice des cyclo-oxygénases (COX) a été la plus fréquemment évoquée. Il s'agit en effet de la première hypothèse avancée en 1972 par Flower et Vane (**Mallet et al, 2023**). Elle a longtemps prévalu et justifié de nombreux articles concernant son action antalgique. Cependant elle est aujourd'hui remise en cause par des études qui peuvent être résumées en quelques points :

- ✓ Le paracétamol est un modeste inhibiteur des COX dans les préparations in vitro.
- ✓ Son effet inhibiteur in vivo, est plus marqué vis-à-vis des COX centrales que périphériques.
- ✓ L'hypothèse d'une action préférentielle sur une COX-3 spécifique du système nerveux central est obsolète car cette protéine, certes retrouvée chez l'Homme, est dépourvue de propriété de type COX ;

- ✓ Chez des souris soumises à des tests de douleurs aiguës non inflammatoires, le paracétamol, contrairement à l'ibuprofène, présente un effet antalgique suggérant un mécanisme d'action différent entre ces produits. Ceci est confirmé en clinique par leur profil pharmacologique différent en termes d'effet thérapeutique ou indésirable.
- ✓ Enfin, les données humaines sur la capacité du paracétamol à réduire les taux plasmatiques ou tissulaires de prostaglandines sont contradictoires.

Au vu de ces résultats, les doutes émis laissent place à d'autres hypothèses mécanistiques, même si l'hypothèse COX ne peut pas définitivement écartée. Parmi celles-ci, une action centrale via un mécanisme sérotoninergique a été avancée (Mallet *et al*, 2023).

2. Implication du système 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. Par ailleurs, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de béta-endorphines. Ainsi des études ont démontré un antagonisme de l'effet du paracétamol lors de l'administration d'un antagoniste 5-HT₃ comme les sétrons, par exemple, soulevant l'hypothèse de l'intervention des récepteurs sérotoninergiques dans le mécanisme d'action du paracétamol (Mallet *et al*, 2012).

Les arguments en faveur d'une implication du système sérotoninergique sont les suivants :

- Réduction de l'effet anti-nociceptif du paracétamol après lésion des voies sérotoninergiques bulbo-spinales ou après inhibition de la synthèse de la sérotonine.
- Augmentation des taux centraux de sérotonine après administration de paracétamol.
- Inhibition de l'effet du paracétamol après administration intra-thécale d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques.
- Surtout, confirmant chez le volontaire sain, de l'implication des voies bulbo spinales et d'une inhibition de l'effet du paracétamol par des antagonistes des récepteurs à la sérotonine (Mallet *et al*, 2012).

3. N-arachidonoylphenolamine (AM404) : le métabolite actif du paracétamol

Des expériences de recherche ont montré que le mécanisme d'action analgésique du paracétamol est principalement indépendant de la COX mais il est médié par la formation du métabolite bioactif AM404 (N-arachidonoylphenolamine) dans le système nerveux central,

mettant en évidence que le paracétamol est une pro-drogue d'un métabolite analgésique puissant (Mallet *et al*, 2023 ; Mallet *et al*, 2012). La première description de la conversion centrale du paracétamol a été rapportée en 2005 ; il a été démontré que la forme déacétylée du paracétamol, le p-aminophénol est convertie principalement dans le cerveau en AM404 par l'enzyme « Hydrolase des acides aminés gras (FAAH) ». Ces résultats ont été confirmés ultérieurement (Mallet *et al*, 2023 ; Högestätt *et al*, 2005 ; Muramatsu *et al*, 2016 ; Sharma *et al*, 2017).

4. Implication du système endocannabinoïdérique

L'hypothèse de l'implication de ce système part du constat que le métabolite AM404 peut augmenter les taux d'encannabinoïdes centraux par l'inhibition de leur recapture et leur dégradation, et donc activer les récepteurs cannabinoïdériques de type 1 (CB1). Il a été démontré que ces récepteurs sont effectivement impliqués dans l'effet anti-nociceptif du paracétamol. Les modalités de la participation de ce système restent néanmoins à préciser (Mallet *et al*, 2023).

5. Implication du système endovanilloïdérique central

L'AM404 est un puissant activateur des canaux TRPV1 (canaux récepteurs potentiels vanilloïdes de type1), qui sont des contributeurs majeurs de la réponse neuronale à la douleur. L'activation de ces canaux au niveau supra-spinale induit l'anti-nociception contrairement à la périphérie où l'activation des TRPV1 induit la nociception, l'hyperalgésie et la modulation de la transduction de la douleur (Zygmunt *et al*, 2000 ; Mallet *et al*, 2023).

Il est intéressant de noter que l'AM404 ne peut être formé qu'en présence de l'enzyme FAAH qui est elle-même Co-localisée avec le récepteur TRPV1 (Mallet *et al*, 2012). Un rapport récent confirme que l'effet analgésique du paracétamol est entièrement dépendant des canaux TRPV1 (Figure 1) (Barrière *et al*, 2013).

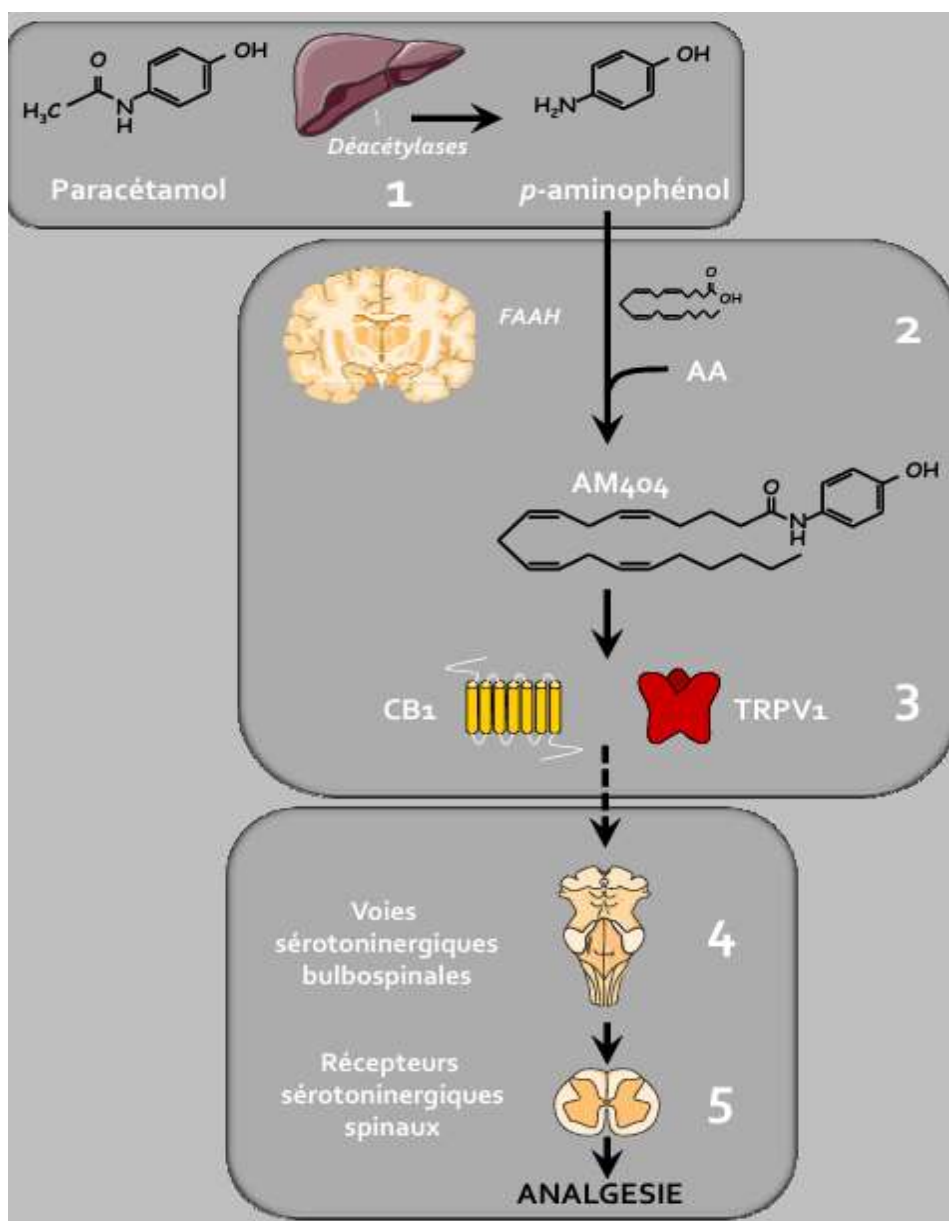


Figure 1 : Mécanisme d'action du paracétamol (Mallet *et al*, 2012)

Section 02 : intoxications liées au paracétamol

Bien qu'il soit utilisé depuis longtemps et largement reconnu comme étant sans danger à des doses thérapeutiques (Jusqu'à 4g/jour pour les adultes) (Seifari *et al*, 2007), le paracétamol peut entraîner une hépatotoxicité sévère avec aussi peu que 10 g (ou 200 mg /kg pour les patients moins de 50kg) (Louvet *et al*, 2006). Les cas d'hépatotoxicité sévère sont fréquents chaque année. Son potentiel hépatotoxique est variable d'un individu à l'autre et dépend fortement de la présence ou non de facteurs de risque pouvant mener à une hépatotoxicité grave même aux doses thérapeutiques. Il convient donc de les rechercher systématiquement en vue d'une stratification de risques la plus précise et d'une démarche thérapeutique adaptée (Seirafi *et al*, 2007).

1. Doses toxiques

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

2. Différents types d'intoxications

Comme nous l'avons vu précédemment, le paracétamol est utilisé en première intention dans la prise en charge de la douleur et son utilisation se veut très rassurante. Pourtant, les intoxications sont nombreuses et les causes sont multiples.

2.1. Intoxication aiguë :

La toxicité aiguë est une forme de toxicité qui résulte d'une exposition de courte durée suite à une absorption rapide du toxique par dose unique ou une seule prise ou par doses multiples ne dépassant pas 24 h. Les manifestations cliniques se développent rapidement en général, la mort ou la guérison survient sans retard (Bensakhria *et al*, 2018 ; Jouet, 2014).

2.1.1. Intoxications volontaires

Il s'agit le plus souvent d'intoxication à but suicidaire, mais il est crucial de noter qu'elles peuvent également être des appels à l'aide » sans intention de décès. Dans tous les cas, une prise en charge psychiatrique est essentielle pour ces patients. Ces intoxications surviennent principalement au domicile du patient et sont la principale cause d'intoxication aiguë traitée

aux services d'urgence, les substances les plus couramment retrouvées dans ces intoxications sont les benzodiazépines, les antidépresseurs et les analgésiques tel que le paracétamol (**Bernal et al, 2010**).

2.1.2. Intoxications involontaires ou accidentelles

Une intoxication accidentelle ou involontaire peut résulter de la prise simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol ou de dépasser les doses recommandées lors d'une tentative de soulagement de la douleur. Effectivement, la disponibilité sur le marché de formulations pharmaceutiques combinant le paracétamol avec des opioïdes, ainsi que d'autres analgésiques réglementés (codéine, tramadol...), peut favoriser ce type d'intoxications. En outre, lorsque ces médicaments sont associés ils peuvent entraîner une dépendance et une tolérance accrues. Une utilisation quotidienne au-delà des doses recommandées pendant plusieurs jours peut être tentée pour gérer la douleur ou atténuer les symptômes de sevrage (**Bernal et al, 2010**). Les erreurs médicales, telles que des erreurs de prescription ou de délivrance peuvent également contribuer à ces intoxications involontaires.

2.2. Intoxication chronique

Ces intoxications résultent d'un surdosage en paracétamol moins important que lors d'une intoxication aiguë, mais le surdosage est étalé sur une période prolongée, ce qui conduit à une accumulation de la dose. L'intoxication peut survenir même à des doses considérées comme thérapeutiques de paracétamol données sur plusieurs jours pour le traitement de la douleur. L'hépatotoxicité associée au paracétamol, sous cette forme, est typiquement considérée comme un surdosage non intentionnel et se manifeste généralement chez les patients présentant des facteurs qui augmentent le risque de toxicité (**Bensakhria et al, 2018**).

3. Toxicité hépatique

◆ Mécanisme de toxicité

L'effet toxique principal du paracétamol est l'hépatotoxicité. Il exerce son effet toxique à travers le métabolite réactif toxique « le N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI ». A des doses thérapeutiques, le NAPQI est formé en petites quantités où il est facilement détoxifié par conjugaison avec le glutathion (**Bertolini et al, 2006**).

A des concentrations élevées en paracétamol, les voies de détoxification par glucuro-conjugaison et sulfo-conjugaison sont saturées. Ainsi, une plus grande proportion de

paracétamol est oxydée par les cytochromes P-450, principalement le CYP2E1 et le CYP3A4 (Annabelle *et al*, 2023).

En cas de surdose, il peut y avoir une insuffisance de glutathion pour détoxifier le NAPQI, ce qui le conduit à se lier à des protéines cellulaires (formation d'adduits). Le NAPQI se lie principalement aux résidus de cystéine mais peut également endommager potentiellement les protéines au niveau des résidus de méthionine, de tryptophane et de tyrosine. Les mitochondries sont une cible clé pour formation d'adduits de NAPQI. En effet, la formation de radicaux libres d'oxygène provoque un stress oxydatif et entraîne l'activation de la protéine Kinase c-jun N-terminale (JNK). L'enzyme JNK se transloque vers les mitochondries, entraînant une dysfonction mitochondriale, l'arrêt de la formation de l'ATP et rupture de la membrane mitochondriale. Cela conduit à une nécrose cellulaire. Le rôle des mitochondries dans l'hépatotoxicité du paracétamol a été largement examiné. Une lésion hépatique sévère entraîne une perte de la fonction synthétique hépatique et une coagulopathie ainsi qu'une hypoglycémie (Annabelle *et al*, 2023).

La perte de fonction métabolique hépatique entraîne une encéphalopathie et une acidose lactique. Les manifestations cliniques de l'hépatotoxicité sont retardées, avec des pics de taux de transaminases sériques se produisant 2 à 3 jours après la surdose. Environ 12 à 13% des surdoses aiguës entraînent une hépatotoxicité même avec un traitement, dont 0,2 à 0,5% aboutissent à la mort (Figure 2) (Annabelle *et al*, 2023).

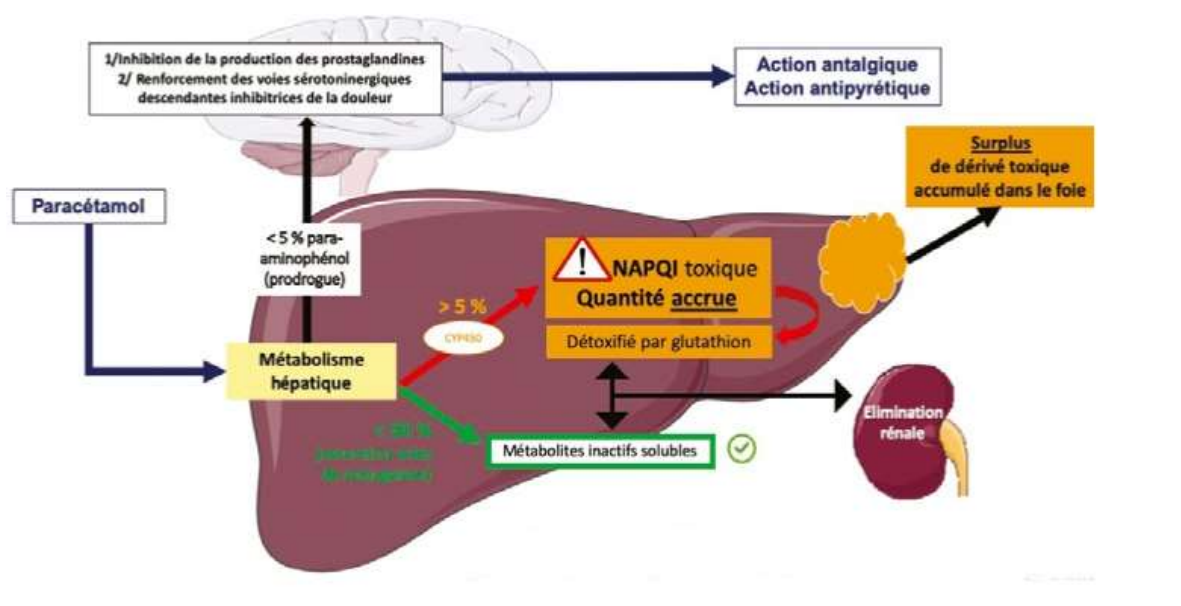


Figure 2 : Mécanisme de toxicité hépatique du paracétamol (Guéniau *et al*, 2020).

4. Toxicité rénale

Le métabolisme hépatique est la principale voie de transformation du paracétamol. Cependant, des études chez le rat ont montré que le métabolisme rénal produit également le composé réactif NAPQ. Ce métabolite fortement électrophile se lie de façon covalente aux cellules tubulaires rénales, expliquant ainsi la néphrotoxicité observée (**Annabelle et al, 2023**).

Néanmoins, l'atteinte rénale peut être causée par des facteurs fonctionnels (hypovolémie) ou par l'administration de médicaments néphrotoxiques. L'atteinte rénale n'est observée que dans moins de 2% des cas d'intoxications au paracétamol, et dans 50% des cas chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique (**Jouet, 2014**). Bien que rare, une néphrotoxicité isolée est possible, mais elle est le plus souvent associée à une atteinte hépatique (**Graham et al, 2002 ; Jouet, 2014**).

5. Manifestations cliniques d'une intoxication aiguë

Stade 1 : les premières 24 heures

Les manifestations cliniques se limitent à des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et parfois une pâleur, une anorexie, une léthargie et un malaise, qui s'améliorent généralement dans les 24 heures. La plupart des patients demeurent asymptomatiques durant cette phase, le patient ne représente pas de symptômes graves et les résultats d'un bilan sanguin seraient normaux (**Lejealle et al, 2020**).

Stade 2 : entre 24 et 72 heures

Au-delà de 24 heures après l'intoxication, les symptômes digestifs sont plus affirmés. Une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen et dans l'hypochondre droit apparaît. Les premiers signes de lésions hépatiques sont quantifiés grâce à un bilan enzymatique ; on observe alors dans ce cas une augmentation des concentrations sériques des alanines et aspartates aminotransférase (ALAT et ASAT, respectivement), reflet de nécrose hépatocytaires, ainsi qu'une augmentation du temps de thrombine (TP), une diminution des facteurs de coagulation et une augmentation de la bilirubinémie. Les fonctions rénales peuvent être affectées sans que cela soit remarquable lors d'une analyse sanguine (**Mégarbane et al, 2007 ; Lejealle et al, 2020**).

Stade 3 : entre 72 et 96 heures

A partir du troisième jour, les symptômes d'insuffisance hépatique se manifestent notamment par l'ictère, acidose métabolique, hypoglycémie, œdème cérébral, hypertension, hémorragies et encéphalopathie hépatique. Des cas d'insuffisance rénale ont été observés, y compris des cas isolés sans insuffisance hépatique associée. Les symptômes digestifs persistent et leur gravité s'accroît (**Lejealle et al, 2020**).

Stade 4 : entre le 4^{ème} et le 11^{ème} jour,

Soit les fonctions hépatiques se rétablissent ou des nécroses hépatiques fulminantes peuvent se développer. Dans les cas graves, des convulsions, une défaillance cardiovasculaire, une dépression respiratoire et un coma profond peuvent précéder le décès (**Lejealle et al, 2020**).

6. Facteurs de risques

Divers facteurs peuvent augmenter le risque de toxicité en affectant principalement les voies métaboliques du paracétamol (**Annabelle et al, 2023**).

1. Surdose massive

Lorsqu'une surdose massive (>30g) est ingérée, cela entraîne une augmentation de la production du métabolite réactif NAPQI. Le risque d'hépatotoxicité est estimé entre 13% et 14% chez les patients qui ont ingéré une surdose massive (**Annabelle et al, 2023**).

2. Présentation tardive

La thérapie à l'acétylcystéine doit être initiée dans les 8 heures suivant l'ingestion pour être efficace. Par conséquent, les personnes qui se présentent tardivement ont le plus grand risque d'avoir une hépatotoxicité sévère (**Annabelle et al, 2023**).

3. Déplétion de glutathion

Le glutathion est responsable de la détoxification du métabolite NAPQI, les individus qui jeûnent, malnutris ou souffrant d'anorexie présentent un risque accru de toxicité en raison de niveaux de glutathion plus bas. L'hépatotoxicité peut survenir malgré des ingestions ou des concentrations en dessous des seuils toxiques habituels (**Annabelle et al, 2023**).

4. Inducteurs enzymatiques

Certains médicaments comme les anticonvulsivants (carbamazépine) et les antituberculeux (Rimaficine) peuvent prédisposer à l'hépatotoxicité du paracétamol. Ces inducteurs enzymatiques amplifient le métabolisme oxydatif via le CYP450 et augmentent donc

la production de NAPQI. L'excès de NAPQI entraîne une déplétion des stocks de glutathion hépatique et peut alors se lier aux protéines cellulaires et initier le mécanisme de toxicité cité précédemment (**Albichr et Hantson, 2018**).

5. Consommation d'alcool

La consommation chronique d'alcool peut être associée à un risque accru d'hépatotoxicité après une overdose de paracétamol, cela pourrait être dû à l'induction de CYP2E1. Les consommateurs chroniques d'alcool sont plus susceptibles de faire des surdoses et de se présenter souvent tardivement, ce qui pourrait être responsable de mauvais résultats. En revanche, une ingestion aiguë d'alcool au moment de la surdose de paracétamol protège contre le développement de la toxicité, l'éthanol est également un substrat pour les enzymes CYP responsables de la génération de NAPQI et entre en compétition avec le paracétamol pour le CYP2E1, diminuant ainsi la quantité de NAPQI produite (**Annabelle et al, 2023**).

6. Ingestion supra-thérapeutique répétées et surdoses échelonnées

Les ingestions supra-thérapeutiques répétées se produisent lorsque les patients dépassent les doses recommandées sur une période prolongée à des fins thérapeutiques, cela présente un risque accru d'hépatotoxicité par rapport à une surdose unique aiguë (**Annabelle et al, 2023**).

Il existe d'autres facteurs de risque tels que le jeûne, malnutrition, hépatopathies aiguës ou chroniques, la prise des inhibiteurs de la glucuronyl-transférase et les variabilités interindividuelles (**Seirafi et al, 2007**).

7. Diagnostic

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 de toxique, la forme galénique, la quantité prise estimée et les heures d'ingestion.
- L'examen clinique permet ensuite d'orienter vers des examens complémentaires.

8. Examens complémentaires

Divers examens complémentaires peuvent être réalisés pour évaluer l'étendue des dommages aux cellules hépatiques et rénales. En effet, plusieurs biomarqueurs présentent une corrélation avec la santé des organes en cas d'intoxication. Le bilan sanguin requis englobera l'évaluation des fonctions hépatiques et rénales,

8.1. Bilan hépatique

Le bilan hépatique, également appelé test de la fonction hépatique, est un bilan réalisé par prélèvement de sang veineux. Couramment prescrit, il est utilisé pour évaluer les différentes fonctions du foie ou mettre en évidence une atteinte hépatique. Les examens le plus souvent effectués devant une intoxication au paracétamol, sont les suivants (**Bertrand, 2018**).

1. Alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)

L'ALAT et l'ASAT sont les principaux marqueurs de la souffrance hépatocellulaire. L'ALAT est localisée au niveau du cytosol et sera le principal marqueur de référence, car l'ASAT se situe essentiellement au sein des mitochondries. Lors d'une intoxication aiguë au paracétamol, il y a rupture des membranes plasmiques de ce fait, l'ALAT et l'ASAT se retrouvent dans le flot sanguin, ce qui explique l'augmentation de leurs concentrations sériques. Le pic de concentration sera maximal 2 à 4 jours après l'intoxication ; donc leur dosage s'effectue tous les 2 jours pour évaluer l'évolution de l'atteinte hépatique. Leur concentration peut être augmentée allant jusqu'à plus de 12000 UI/L

2. 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.

3. Phosphatases alcalines (PAL)

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

8.2. Bilan rénal

Le bilan rénal comporte principalement le dosage de quelques éléments de base pour évaluer la filtration glomérulaire tels que l'urée et la créatinine (**Berehélémy, 2015**).

Chapitre II
Matériel et Méthodes

1. Nature de l'étude

Nous avons effectué notre étude, au niveau du Centre Hospitalier Universitaire CHU Khelil Amrane de la wilaya de Bejaïa au sein de laboratoire Central. Nous avons réalisé cette étude sous forme d'un stage du 28 avril au 30 Mai 2024.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude consiste à évaluer l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité du paracétamol utilisé à des doses thérapeutiques chez des personnes sans maladies chroniques, des patients hospitalisés et également chez des individus volontaires qui ont donné leur échantillon sanguin pour analyse au laboratoire central du CHU Khelil Amrane de la wilaya de Bejaïa. Un total de 115 échantillons ont été collectés afin d'évaluer la fonction hépatique et rénale.

3. Elaboration d'un questionnaire

Le questionnaire que nous avons élaboré comprend 20 questions et est divisé en deux parties. La première partie cible les informations personnelles : le sexe, l'âge et le poids ; tandis que la deuxième partie cible spécifiquement le paracétamol et vise à questionner sur : les médicaments consommés contre les douleurs et la fièvre, les comportements de recours des individus à cette molécule :(raison et fréquence d'utilisation) ainsi que sur les doses et posologies utilisées en pratique. On s'est intéressés également aux connaissances théoriques sur le bon usage de la molécule : dose maximale par prise / par jour, intervalle entre deux prises, effets indésirables, consommation d'autres médicaments et présence ou non de maladies chroniques. (Le questionnaire disponible en annexe 1).

4. Présentation de la population d'étude

Notre population d'étude est composée de 115 personnes, dont l'âge varie entre 20 et 86 ans qui prennent du paracétamol à des doses thérapeutiques.

La sélection de la population d'étude semble pertinente pour notre recherche après la prise en compte des critères suivants :

4.1. Critères d'inclusion

- ✚ L'âge : tous les cas sont des adultes, leur âge varie entre 20 et 86 ans.
- ✚ Les deux sexes ont été inclus dans notre étude.

- ✚ Les personnes saines, ayant une maladie chronique, hospitalisés et patients externes sont inclus dans notre étude.
- ✚ Le bilan rénal et hépatique

4.2. Critères d'exclusion

- ✚ Les personnes qui ne prennent pas du paracétamol.
- ✚ Les personnes ayant un âge moins de 16 ans.
- ✚ Les patients hospitalisés dans un état critique

5. Limite de l'étude

Durant la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés à des difficultés dont nous citons notamment :

- ✚ La durée limitée du stage pratique.
- ✚ Les quantités de réactifs limités.
- ✚ Certaines personnes ne fournissent pas toutes les informations requises pour l'étude.

6. Matériel

6.1. Matériel non biologique

➤ Appareils et équipements utilisés

Centrifugeuse, bain Marie, spectrophotomètre à UV, tubes secs et héparinés, portoirs, micropipettes (5, 10, 50, 500, 1000 μ L) et Embouts (bleu et jaunes), Des étiquettes pour marquer les tubes et un chronomètre.

➤ Réactifs utilisés

Tableau 2 : Réactifs utilisés

Nom du produit	Fabriquant
Créatinine	DiaScan
Urée	DiaScan
ASAT (TGO)	DiaScan
ALAT (TGP)	DiaScan
Phosphatase alcaline (PAL)	DiaScan
GAMMA GT	DiaScan

6.2. Données biologiques

Les prélèvements sanguins ont été réalisés en utilisant la veine du pli du coude comme point de ponction. Les échantillons du sang ont été immédiatement recueillis dans des tubes héparinés (héparinate de sodium) contenant des anticoagulants. Après avoir été étiquetés, l'identité de chaque personne a été enregistrée. Les tubes ont été centrifugés à 4000 tours/min pendant 5 min ; puis le plasma résultant a été récupéré. Les échantillons obtenus ont été stockés au congélateur à -20°C pour le dosage ultérieur des paramètres biochimiques (phosphatase alcaline, transaminases, γ -glutamyl transférase, urée et créatinine) effectué au niveau du laboratoire de l'Hôpital Khelil Amrane (Bejaia) (Figure 03).



Figure 3 : Photographies des prélèvements d'échantillons.

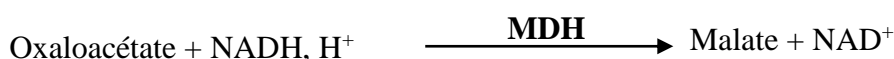
7. Dosage des paramètres biochimiques

7.1. Paramètres hépatiques

◆ Dosage de l'aspartate-aminotransférase (ASAT)

➤ Principe

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi le glutamate oxaloacétate transaminase (GOT) catalyse le transfert d'un groupe aminé à partir de l'aspartate à l' α -acétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate). Ce dernier est réduit en malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H^+ (Nicotinamide adénine dinucléotide) selon les réactions suivantes :



Chapitre II : Matériel et Méthodes

Le taux de diminution de la concentration en NADH, H⁺ mesuré par spectrophotométrie à 340 nm, est proportionnel à l'activité catalytique d'ASAT (Davila *et al*, 1989).

Tableau 3 : Composition du réactif ASAT

R1 Tampon	TRIS pH 7.8	80 mmol/L
	Lactate déshydrogénase (LDH)	800 U/L
	Malate déshydrogénase(MDH)	600 U/L
	L-aspartate	200 mmol/L
R2 Substrat	NADH	0.18 mmol/L
	α -cétoglutarate	12 mmol/L

Mode opératoire

Pour préparer la solution du dosage de l'ASAT, nous avons dissout pendant 2 à 3 min une tablette du substrat R2 dans 15ml de tampon R1. La stabilité de cette solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien 72 h à température ambiante.

L'ASAT est évaluée selon une méthode cinétique. Un volume de 50 μ L du sérum est additionné à 500 μ L du réactif de l'ASAT, la lecture est réalisée immédiatement à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 340nm et à une température de 37°C. Les résultats ont été comparés aux valeurs de références (\leq 38 UI/L) (Annexe 2).

◆ Dosage de l'alanine aminotransférase ALAT

Principe

Le groupe amine est transféré par voie enzymatique par l'ALAT présente dans l'échantillon de l'alanine à l'atome de carbone du 2 oxoglutarate, ce qui donne du pyruvate et du L-glutamate. Le pyruvate est réduit en lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) dans le réactif avec l'oxydation simultanée du NADH en NAD⁺. La réaction est suivie en mesurant la vitesse de diminution de l'absorbance à 340 nm due à l'oxydation du NADH (Ouédraogo *et al*, 2007).

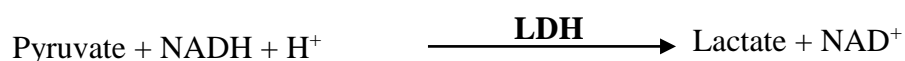


Tableau 4 : Compositions du réactif ALAT

R1 (Enzyme)	Tris Ph 7.5	100mmol/L
	L-Alanine	500mmol/L
	Lactate déshydrogénase (LDH)	≥ 1200 U/L
R2 (Substrat)	2-oxoglutarate	15 mmol/L
	NADH	0.18 mmol/L

Mode opératoire

On dissout, pendant 2 à 3 min, une tablette du substrat R2 dans 15mL de tampon R1. La stabilité de la solution est de 21 jours à 2-8°C ou bien 72 h à température ambiante.

L'ALAT est évaluée selon une méthode cinétique. Pour cela, un volume de 50µL du sérum ou plasma hépariné est additionné à 500µL du réactif ALAT. La lecture est réalisée immédiatement en utilisant un spectrophotomètre à UV visible à une longueur d'onde de 340 nm et à 37°C. Les résultats ont été comparés aux valeurs de référence (≤ 40 UI/L) (Annexe 3).

♦ Dosage de Gamma glutamyl transférase γ-GT

Principe

Le substrat L-γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide, en présence de glycyglycine, est converti par la Gamma-GT de l'échantillon, en 5-amino-2-nitro-benzoate qui absorbe à 405nm.



Tableau 5 : Composition du réactif γ-GT

R1 tampon	Glycyglycine	150 mmol/L, PH 7.7
R2 substrat	L-γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	6.0mmol/L

Mode opératoire

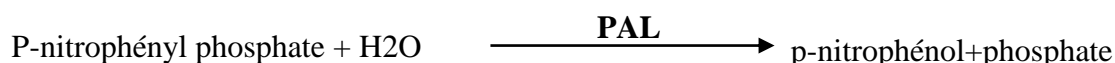
γ-GT est évaluée selon une méthode cinétique, un volume de 50µL du sérum a été additionné à 500µL du réactif de Gamma-GT. La lecture est réalisée immédiatement à l'aide

d'un spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 405 nm et les résultats ont été comparés aux valeurs de références (Homme <48UI/L/ Femme<28UI/L) (**Annexe 4**)

◆ Dosage de la phosphatase alcaline PAL

Principe

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate à pH 9.8 libérant du p-Nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



Le taux de p-nitrophénol formé, mesuré photométriquement, est proportionnel à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline présente dans l'échantillon (**Tietz et al, 1983**)

Tableau 6 : Composition du réactif PAL

R1 Tampon	Diéthanolamine (DEA)	1.0mol/L
	Chlorure de magnésium	0.5mmol/L
R2 Substrat	p-Nitrophénylphosphate (pNPP)	10mmol/L

Mode opératoire

Afin de préparer la solution pour le dosage de la PAL, nous solubilisons une tablette de R2 dans 15mL de R1 pendant 2 à 3 min (R1 et R2 sont déjà préparés par le fabricant). La PAL est évaluée selon une méthode cinétique. Un volume de 10µL du sérum est mélangé avec 500µL du réactif de la PAL. La lecture des absorbances a été faite à l'aide d'un spectrophotomètre à UV-visible à une longueur d'onde de 405 nm à 37°C, puis les résultats ont été comparés aux valeurs de références (Enfant < 650 / Adulte < 306) (**Annexe 5**).

7.2. Paramètres rénaux

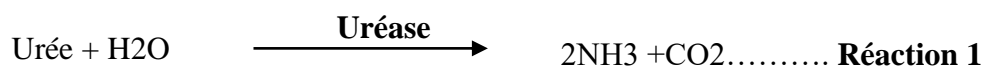
◆ Dosage de l'urée

Définition

L'urée est une molécule issue de processus de catabolisme des protéines. Elle est éliminée par les reins sous forme de déchets azotés. Plus de 90% de l'urée est éliminée par les reins dans les urines. La concentration plasmatique ou sérique en urée est souvent considérée comme un indicateur de la fonction rénale (**Berthélémy, 2015**).

Principe

L'uréase catalyse la conversion de l'urée en ammoniac. Dans une réaction de Berthlot modifiée, les ions ammonium réagissent avec un mélange de salicylate, d'hypochlorite et de nitroprusside pour former un colorant bleu-vert (indophénol). L'intensité de ce colorant est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon (**Annexe 5**)



Mode opératoire

On mélange un volume de 500 μL de R1 (solution tampon) avec 10 μL de sérum dans un tube sec. Après l'incubation du mélange dans le Bain Marie pendant 5 min, 500 μL de R2 (enzyme) ont été additionnés suivi d'une deuxième incubation pendant 5min. La lecture des absorbances a été faite par le spectrophotomètre à 528 nm et les résultats ont été comparés aux valeurs de référence : (Homme = 0.40 – 0.70g/L / Femme = 0.30 - 0.60g/L) (**Annexe 6**).

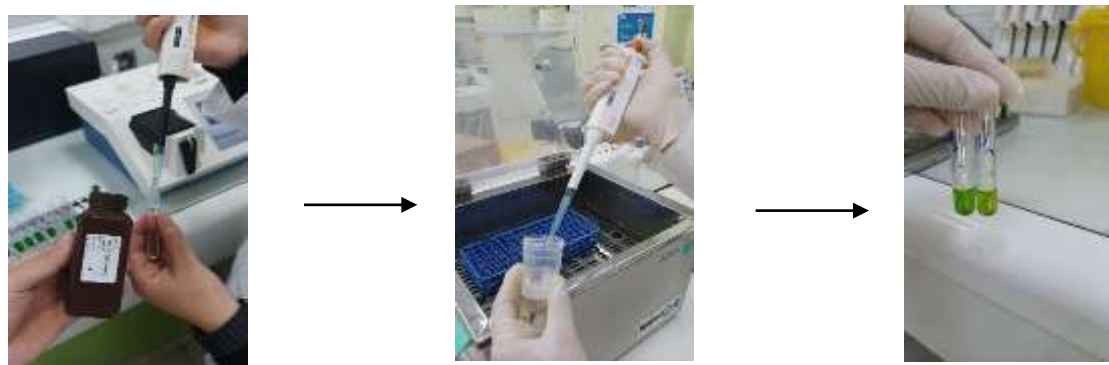


Figure 4 : Photographie des étapes du dosage de l'urée

♦ Dosage de la Créatinine

Définition

Le dosage de la créatinine est basé sur la réaction de cette molécule avec le picrate de sodium selon la méthode décrite par Jaffer. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans l'échantillon testé (**Bats, 2023**).

Mode opératoire

Les réactifs R1 et R2 sont déjà préparés par les fournisseurs (solution prête à l'emploi et sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon).

La créatinine est évaluée selon la méthode colorimétrique cinétique qui est la méthode de Jaffé (ML. Bats, 2023). Pour cela, un volume de 50 μ L du sérum ou du plasma hépariné est additionné à 500 μ L du réactif de la créatinine (250 μ L du réactif R1 et 250 μ L du réactif R2) puis une lecture des absorbances a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à 492 nm à 37°C et les résultats ont été comparés avec les valeurs de référence : (Homme= 8-13 mg/L / Femme =6-12 mg/L) (Annexe 7).

8. Traitement statistique des données

Pour l'analyse statistique, nous avons organisé toutes les données sous forme de matrice dans EXCEL 2013, puis on a utilisé le logiciel SPSS Version 26 pour l'analyse statistique. Afin de répondre aux différents objectifs de l'étude, nous avons mené des études quantitatives et qualitatives.

Nous avons également employé l'analyse des composantes principales (ACP) pour traiter les données. Cette méthode d'analyse statistique multivariée permet d'examiner simultanément un grand nombre de variables quantitatives et de produire des représentations graphiques des distances entre les individus ainsi que des corrélations entre les variables. Pour notre étude nous avons utilisé 37 variables : ASAT, ALAT, PAL, GGT, Urée, Créatinine, âge maladies préexistantes et les traitements associés à la prise de paracétamol.

Pour évaluer l'influence d'un facteur qualitatif sur une variable quantitative, nous avons utilisé l'analyse de variance (ANOVA). Nous avons calculé la moyenne (\bar{X}) et l'écart type (σ) en réalisant les tests de Tukey et de Dunnett, et les résultats ont été jugés statistiquement significatifs si la valeur p était inférieure à 0,05.

La moyenne (\bar{X}) est la somme des valeurs divisée par le nombre de valeurs, c'est-à-dire la moyenne arithmétique d'une série de nombres réels. L'écart type (σ) mesure la dispersion des valeurs autour de leur moyenne ; plus l'écart type est faible, plus la population est homogène.

Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé le test du chi-carré (ou Khi-deux) afin de révéler les relations entre deux variables qualitatives. De plus, nous avons utilisé la régression logistique binaire pour identifier les facteurs de risque.

Chapitre III

Résultats et discussion

Dans cette étude, nous avons évalué la fonction hépatique et rénale chez les personnes utilisant du paracétamol. Bien que ce médicament soit réputé sûr à des doses thérapeutiques, certains facteurs de risque peuvent favoriser l'apparition d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité. Parmi les participants, certains étaient hospitalisés dans les services de médecine interne et de cardiologie, tandis que d'autres ont fourni leurs échantillons pour analyse au laboratoire central du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Khelil Amrane de la wilaya de Bejaïa. Ainsi, nous avons sélectionné une population de cent quinze (115) patients pour notre étude, en nous concentrant sur leurs résultats d'analyse biologiques, notamment les transaminases (ASAT, ALAT), la phosphatase alcaline, la gamma-glutamyl transférase (GGT), l'urée et la créatinine.

1. Répartition des patients selon le sexe

Dans cette étude 66 patients étaient de sexe féminin (soit 57%) et 49 étaient de sexe masculin (soit 43%) avec un sexe ratio de 0,74 (Figure 5).

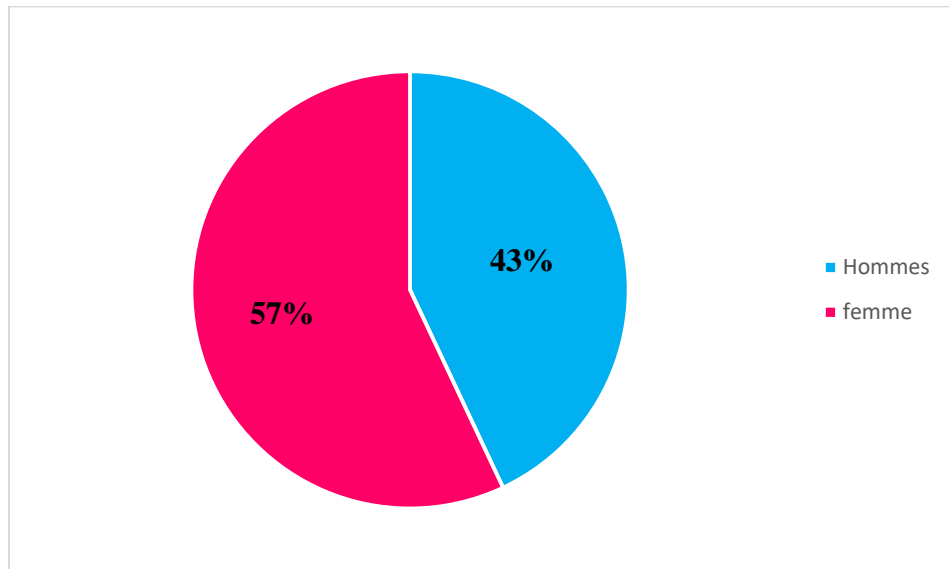


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe (n=115)

2. Répartition des patients par tranches d'âge

Selon les résultats obtenus, l'âge moyen de la population étudiée est de 44,75 ans avec des extrêmes allant de 20 à 86 ans. La tranche d'âge prédominante est celle de 50-86 ans avec un taux de 32 % ; suivie de la tranche d'âge 20 à 30 ans avec un pourcentage de 27 %. En revanche, la tranche d'âge de 30 à 39 ans présente le pourcentage le plus faible 19 % (Figure 6).

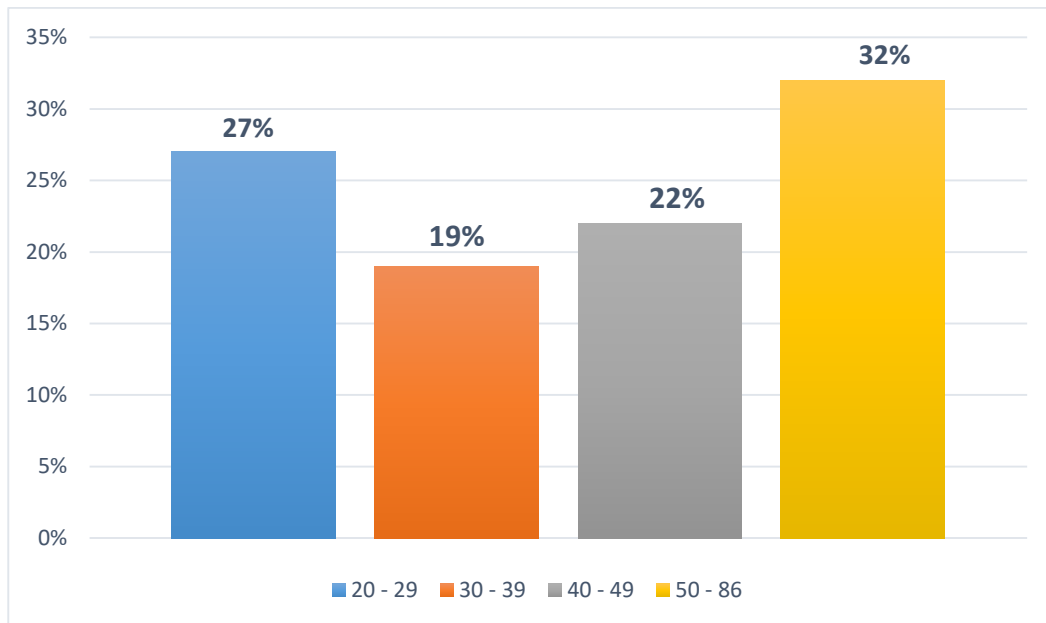


Figure 6 : Répartition des patients par tranche d'âge.

3. Répartitions des patients selon la présence de maladies

La Figure 7 montre qu'environ 59% des patients avaient des maladies, notamment des pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle (18% des patients), le diabète (14% des patients), les problèmes thyroïdiens (10% des patients), maladies cardiovasculaires (8%), l'asthme (3%), le cancer (4%) et l'insuffisance rénale (2%). En revanche, 41% de la population étudiée ne présentaient pas d'antécédents médicaux.

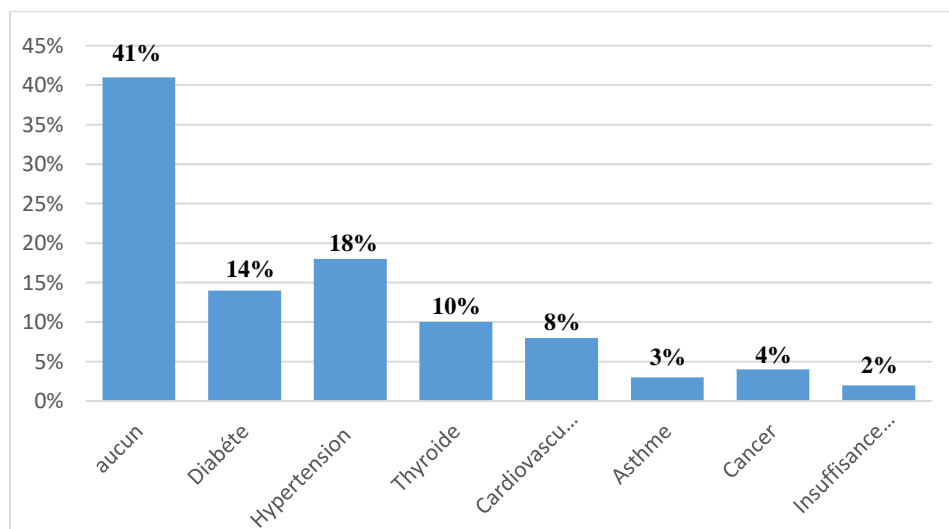


Figure 7 : Répartition des patients selon la présence de maladies.

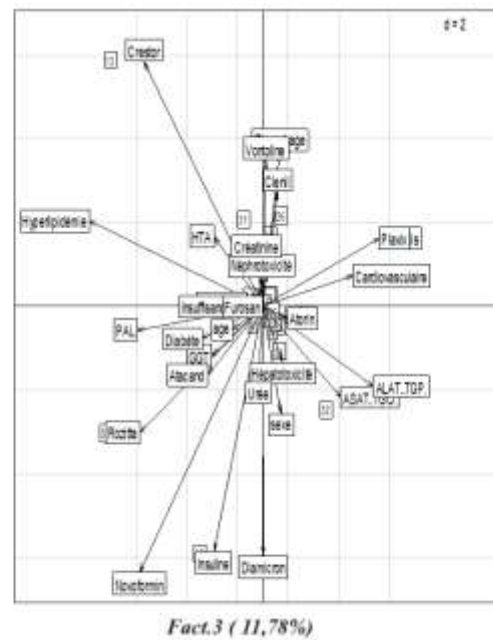
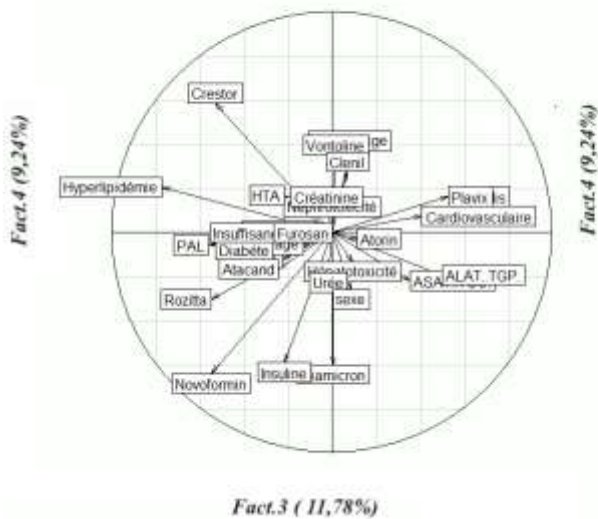
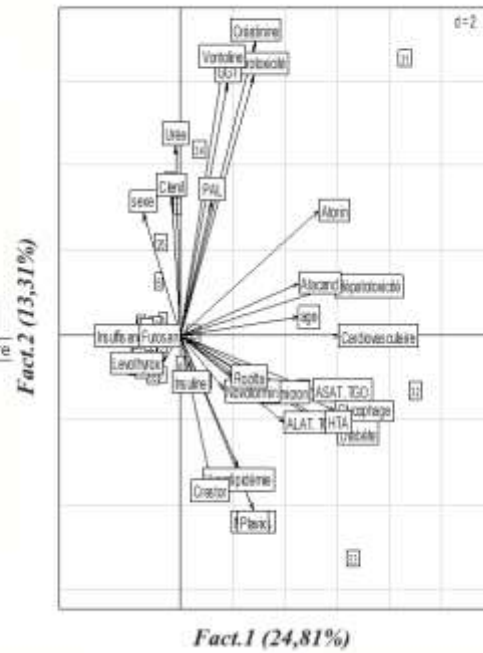
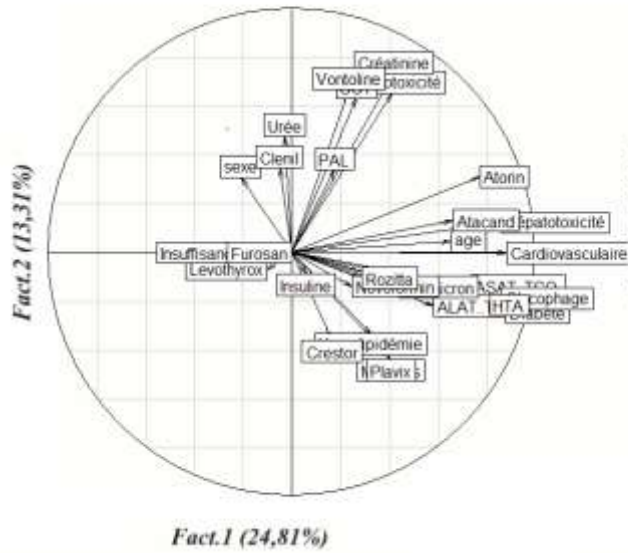
4. Interprétation des résultats l'ACP

L'interprétation des résultats obtenus de l'Analyse des Composantes Principale (ACP) se fait axe par axe, comme pour chaque axe retenu, on sélectionne les individus et les variables contribuant le plus à la construction de ce dernier. D'un point de vue graphique, les individus et les variables qui contribuent le plus à l'axe sont ceux ayant la coordonnée élevée par rapport à ce dernier. Si une variable présente une coordonnée élevée positives (respectivement négatives) à l'axe, les individus qui ont des coordonnées élevées positives (respectivement négative) au même axe sont caractérisés par des valeurs élevées de variables (**Sadaoui et Sahkia, 2023**).

Dans le cercle de corrélation obtenu pour l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité, le patient 32 et les variables telles que l'HTA, le diabète, la maladie cardiovasculaire, l'ASAT, l'ALAT et l'âge contribuent fortement et positivement au premier axe. Ainsi, le patient numéro 32 est caractérisé par la présence d'hypertension, de diabète, de maladies cardiovasculaires, et des valeurs élevées d'ASAT et d'ALAT, ce qui explique la présence d'hépatotoxicité chez ce patient.

De plus, le patient 34 et les variables Urée et GGT contribuent fortement et positivement au sixième axe. Ainsi, le patient numéro 34 est caractérisé par des valeurs élevées d'Urée et de GGT, ce qui explique la présence d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité chez ce patient.

Nous avons utilisé six axes (présentés en trois graphiques), car ils représentent environ 75% des informations sur notre population d'étude. En comparaison, les premiers et deuxièmes axes seuls ne fournissent que 24 % des informations, ce qui est considéré comme insuffisant (Figure 8).



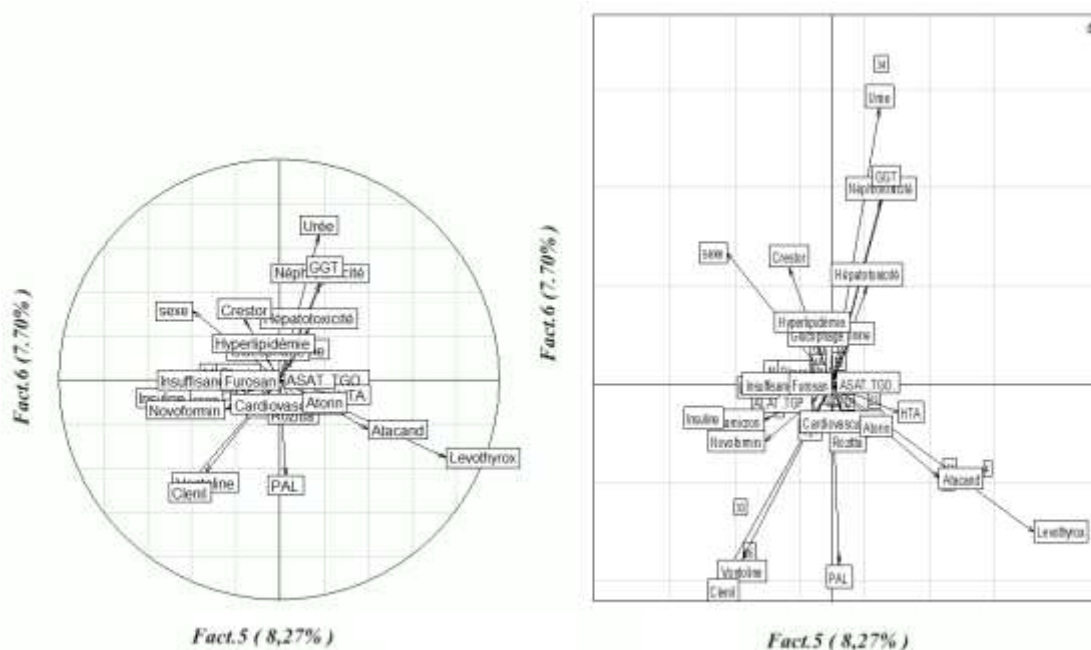


Figure 8 : Analyses des composantes principales des patients

5. Interprétation des résultats du test Khi- deux et Anova

- ❖ Le tableau 7 présente les caractéristiques de base de 115 patients, répartis en deux groupes : ceux présentant une hépatotoxicité et ceux sans l'hépatotoxicité.

Tableau 7 : Caractéristiques générales des 115 patients (cas d'hépatotoxicité).

Caractéristiques	Total (n=115),n(%)	Présence d'HT(n= 13),n(%)	Absence d'HT(n=102),n(%)	p
Age	115(100%)	13(50.15± 21.11)	102(41.51± 14.66)	0.060
Sexe				
Féminin	66(57.39%)	7(10.6%)	59(89.4%)	0.784
Masculin	49(42.60%)	6(12.2%)	43(87.8%)	
Antécédents				
Diabétique	16(13.91%)	6(37.5%)	10(62.5%)	<0.001
Non Diabétique	99(86.08%)	7(7.1%)	92(92.9%)	
Traitement				<0.001
Diamicon	2(1.73%)	1(50.0%)	1(50.0%)	
Glucophage	11(9.56%)	4(36.4%)	7(63.6%)	
Insuline	7(6.08%)	1(14.3%)	6(85.7%)	
Novoformin	2(1.73%)	1(50.0%)	1(50.0%)	
Présence HTA	21(18.26%)	6(28.6%)	15(71.4%)	0.006
Absence HTA	94(81.93%)	7(7.4%)	87(92.6%)	
Traitement				0.006
Exval	9(7.82%)	0(0.0%)	9(100.0%)	
IBREVEL	2(1.73%)	2(100.0%)	0(0.0%)	

Chapitre III : Résultats et discussion

Nicardipin	1(0.86%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
Micardis	3(2.60%)	1(33.3%)	2(66.7%)	
Atacand	7(6.08%)	3(42.9%)	4(57.1%)	
Présence Hyperlipidémie	4(3.47%)	1(25.0%)	3(75.0%)	0.379
Absence Hyperlipidémie	111(96.52%)	12(10.8%)	99(89.2%)	
Traitement				0.379
Crestor	1(0.86%)	0(0.0%)	1(100.0%)	
Rozitta	3(2.60%)	1(33.3%)	2(66.7%)	
Présence Thyroïde	11(9.56%)	2(18.2%)	9(81.8%)	0.449
Absence Thyroïde	104(90.43%)	11(10.6%)	93(89.4%)	
Traitement				0.449
Levothyrox	10(8.69%)	1(10.0%)	9(90.0%)	
Athyrozol	1(0.86%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
Présence maladie cardiovasculaire	9(7.82%)	5(55.6%)	4(44.4%)	<0.001
Absence maladie cardiovasculaire	106(92.17%)	8(7.5%)	98(92.5%)	
Traitement				<0.001
Atorin	4(3.47%)	3(75.0%)	1(25.0%)	
Aspec	3(2.60%)	0(0.0%)	3(100.0%)	
Prodol	2(1.73%)	1(50.0%)	1(50.0%)	
Plavix	2(1.73%)	1(50.0%)	1(50.0%)	
Présence Asthme	4(3.47%)	1(25.0%)	3(75.0%)	0.379
Absence Asthme	111(96.52%)	12(10.8%)	99(89.2%)	
Traitement				0.379
Vontolin	4(3.47%)	1(25.0%)	3(75.0%)	
Clenil	2(1.73%)	0(0.0%)	2(100.0%)	
Présence Cancer	5(4.34%)	1(20.0%)	4(80.0%)	0.530
Absence Cancer	110(95.65%)	12(10.9%)	98(89.1%)	
Présence Insuffisance rénale	2(1.73%)	2(100.0%)	0(0.0%)	<0.001
Absence Insuffisance rénale	113(98.26%)	11(9.7%)	102(90.3%)	
Traitement				<0.001
Furosan	2(1.73%)	2(100.0%)	0(0.0%)	
Paramètres hépatiques				
ASAT	115(28.63± 15.81)	13(54.15± 27.40)	102(25.38± 9.92)	<0.001
ALAT	115(19.31± 15.50)	13(36.92± 29.91)	102(17.07± 10.96)	<0.001
PAL	72(200.78± 98.37)	10(349.30± 179.42)	62(176.82± 48.10)	<0.001
GGT	74(45.70± 35.13)	11(90.18± 73.64)	63(37.94± 12.09)	<0.001

HT : Hépatotoxicité / ρ : p-value

Cent quinze patients (115) traités par paracétamol à doses thérapeutiques ont été inclus dans cette étude. Parmi les 115 patients, 13 ont présenté une hépatotoxicité avec une moyenne d'âge de (50.15± 21.11), tandis que 102 patients n'ont pas présenté d'hépatotoxicité avec une **P-value (0.060)**; ce qui montre que l'âge n'influence pas l'apparition de l'hépatotoxicité alors

que dans l'étude de Faiz *et al* (2015), l'âge avancé est un facteur de risque indépendant pour l'hépatotoxicité induite par les médicaments. En effet les patients âgés de plus de 50 ans avaient un risque 5,67 fois plus élevé de développer une hépatotoxicité par rapport aux patients âgés de moins de 50 ans ($p < 0,001$) (**Faiz *et al*, 2015**).

Parmi les patients, 66 (57 %) étaient de sexe féminin, avec 7 (10,6 %) présentant une hépatotoxicité et 59 (89,4 %) n'en présentant pas. Parmi les 49 patients masculins (42,6 %), 6 (12,2 %) ont présenté une hépatotoxicité et 43 (87,8 %) n'en ont pas présenté ($p = 0,784$). L'étude de Schmidt *et al* (2000) n'a montré qu'aucune différence spécifique liée au sexe dans le cas d'hépatotoxicité. Notre étude a démontré une tendance similaire.

Les maladies présentées dans cette population comprennent le diabète, l'hypertension, l'hyperlipidémie, les maladies thyroïdiennes, les maladies cardiovasculaires, l'asthme, le cancer et l'insuffisance rénale et leurs traitements associés. Parmi l'ensemble des 115 patients, 16 (13,91 %) étaient diabétiques, dont 6 (37,5 %) présentaient une hépatotoxicité tandis que 10 (62,5 %) n'avaient pas de dysfonctionnement hépatique. Parmi les 99 patients non diabétiques (86,08 %), 7 (7,1 %) présentaient une hépatotoxicité et 92 (92,9 %) n'en présentaient pas ($p < 0,001$). Cette différence est hautement significative, indiquant que les patients diabétiques sont beaucoup plus susceptibles de développer une hépatotoxicité par rapport aux non-diabétiques, d'après l'étude de Hickman et ses collègues en 2005, 28% des patients diabétiques de type 2 (DT2) présentaient une anomalie du bilan hépatique (**Hackman *et al*, 2007**).

Parmi les 115 patients, 21 (18,26 %) souffrent d'hypertension, dont 6 (28,6 %) présentent une hépatotoxicité tandis que 15 (71,4 %) n'en présentent pas. Parmi les 94 patients non hypertendus (81,93 %), 7 (7,4 %) présentent une hépatotoxicité et 87 (92,6 %) n'en présentent pas ($p = 0,006$). Les données montrent donc une association significative entre la présence d'hypertension et un risque accru d'hépatotoxicité ; ce résultat est confirmé par l'étude de Rahman et ses collègues (2020), qui ont observé que les concentrations moyennes de l'ALAT, de l'ASAT, et du GGT sériques étaient significativement plus élevées dans le groupe hypertendu par rapport au groupe normo-tendu ($p < 0,01$, $p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement) (**Rahman *et al*, 2020**).

L'hyperlipidémie est présente chez 4 patients (3,47%). Parmi eux, 1 patient (25,0%) présente une hépatotoxicité, tandis que 3 patients (75,0%) n'en présentent pas. Parmi les 111

Chapitre III : Résultats et discussion

patients (96,52%) sans hyperlipidémie, 12 patients (10,8%) ont une hépatotoxicité, et 99 patients (89,2%) n'en ont pas ($\rho=0,379$).

La thyroïde est présente chez 11 patients (9.56%), parmi lesquels 2(18.2%) ont présenté une hépatotoxicité et (81.8%) ne l'ont pas. Pour les patients sans thyroïde, qui sont au nombre de 104(90.43%),11(10.6%) ont présente une hépatotoxicité tandis que 93 (89.4%) n'en ont pas ($\rho = 0.449$).

Parmi les 115 patients, 9 (7,82%) sont atteints de maladies cardiovasculaires, parmi lesquels 5 (55,6%) ont développé une hépatotoxicité, tandis que 4 (44,4%) n'en ont pas souffert. Pour les 106 patients (92,17%) sans antécédents de maladies cardiovasculaires, 8 (7,5%) ont présenté une hépatotoxicité et 98 (92,5%) n'ont montré aucun signe d'hépatotoxicité ($\rho < 0,001$).

Les maladies cardiovasculaires telles que les maladies cardiaques peuvent entrainer des affections hépatiques à titre d'exemple l'hépatopathie ischémique, qui se manifeste par une augmentation des niveaux d'aspartate aminotransférase (ASAT) (Mercier, 2003). De plus les patients atteints de maladies cardiovasculaires utilisent des médicaments qui peuvent provoquer une hépatotoxicité. Par exemple, les statines, largement prescrites pour réduire le cholestérol, peuvent parfois entraîner une augmentation des enzymes hépatiques chez certains patients (Meurer et Cohen, 2020). De plus, ces patients sont souvent traités avec plusieurs médicaments simultanément, augmentant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses et de surcharge hépatique.

Sur les 115 patients inclus dans l'étude, 4 (3,47%) souffrent d'asthme. Parmi ces patients asthmatiques, 1 (25,0%) a développé une hépatotoxicité, tandis que 3 (75,0%) n'ont pas présenté ce problème. En revanche, parmi les 111 (96,52%) patients sans asthme, 12 (10,8%) ont manifesté une hépatotoxicité, tandis que 99 (89,2%) n'en ont pas présenté ($\rho = 0,379$).

Sur l'ensemble de 115 patients étudiés, 5 (4,34%) étaient atteints de cancer. Parmi ces patients, 1 (20,0%) présentait une hépatotoxicité, tandis que 4 (80,0%) n'en présentaient pas. Sur les 110 patients sans cancer, 12 (10,9%) présentaient une hépatotoxicité et 98 (89,1%) n'en présentaient pas. La différence observée n'était pas statistiquement significative ($\rho = 0,530$).

L'insuffisance rénale est observée chez 2(1.73%) patients présentent aussi une hépatotoxicité et 113 (98.26%) sans insuffisance rénale, on trouve 11(9.7%) patients avec l'hépatotoxicité et 102(90.3%) ne présentent aucun signe d'hépatotoxicité. Le résultat observé

Chapitre III : Résultats et discussion

est statistiquement significatif ($p < 0.001$). Les données montrent une association très significative entre l'insuffisance rénale et le développement de l'hépatotoxicité. Les patients présentant une insuffisance rénale ont un risque beaucoup plus élevé de développer une hépatotoxicité. Cela peut s'expliquer par le fait que l'insuffisance rénale altère la capacité du corps à éliminer les toxines et les médicaments tels que le paracétamol, augmentant ainsi la charge sur le foie et le risque de dommages hépatiques (**Zimmer- Rapuchet *al*, 2015**).

Les paramètres du bilan hépatique, ASAT, ALAT, PAL, GGT, montrent des résultats significatifs ($p < 0.001$), car l'augmentation de ces paramètres indique une hépatotoxicité.

- ❖ Comme indiqué, le tableau 8 représente les caractéristiques de base de 115 patients, répartis en deux groupes : ceux présentant une néphrotoxicité et ceux sans néphrotoxicité.

Tableau 8 : Caractéristiques générales des 115 patients (cas de néphrotoxicité)

Caractéristiques	total (n=115), n(%)	Présence NT (n=5),n(%)	Absence NT (n=110),n(%)	p
Age	115(42.49±15.650)	5(59.60±27.126)	110(41.71±14.667)	0.012
Sexe				
Féminin	66(57.39%)	1(1.5%)	65(98.8%)	0.084
Masculin	49(42.60%)	4(8.2%)	45(91.8%)	
Antécédents				
Diabétique	16(13.91%)	4(25.0%)	12(75.0%)	<0.001
Non Diabétique	99(86.08%)	1(1.0%)	98(99.0%)	
Traitement				<0.001
Diamicron	2(100.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	
Glucophage	11(9.56%)	3(27.3%)	8(72.7%)	
Insuline	7(6.08%)	1(14.3%)	6(85.7%)	
Novoformin	2(100.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	
Présence HTA	21(18.26%)	4(19.0%)	17(81.0%)	<0.001
Absence HTA	94(81.93%)	1(1.1%)	93(99.9%)	
Traitement				<0.001
Exval	9(7.82%)	0(0.0%)	9(100.0%)	
IBREVEL	2(100.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)	
Nicardipin	1(0.86%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
Micardis	3(2.60%)	1(33.3%)	2(66.7%)	
Atacand	7(6.08%)	1(14.3%)	6(85.7%)	
Présence Hyperlipidémie	4(3.47%)	0(0.0%)	4(100.0%)	0.664
Absence Hyperlipidémie	111(96.52%)	5(4.5%)	106(95.5%)	

Chapitre III : Résultats et discussion

Traitement				0.664
Crestor	1(0.86%)	0(0.0%)	1(100.0%)	
Rozitta	3(2.60%)	0(0.0%)	3(100.0%)	
Présence Thyroïde	11(9.56%)	1(9.1%)	10(90.9%)	0.417
Absence Thyroïde	104(90.43%)	4(3.8%)	100(96.2%)	
Traitement				0.417
Levothyrox	10(8.69%)	0(0.0%)	10(100.0%)	
Athyrozol	1(0.86%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
Présence maladie cardiovasculaire	9(7.82%)	3(33.3%)	6(66.7%)	<0.001
Absence maladie cardiovasculaire	106(92.17%)	2(1.9%)	104(98.1%)	
Traitement				<0.001
Atorin	4(3.47%)	2(50.0%)	2(50.0%)	
Aspec	3(2.60%)	0(0.0%)	3(100.0%)	
Prodol	2(1.73%)	1(50.0%)	1(50.0%)	
Plavix	2(1.73%)	0(0.0%)	2(100.0%)	
Présence Asthme	4(3.47%)	1(25.0%)	3(75.0%)	0.039
Absence Asthme	111(96.52%)	4(3.6%)	107(96.4%)	
Traitement				0.039
Vontolin	4(3.47%)	1(25.0%)	3(75.0%)	0.039
Clenil	2(1.73%)	0(0.0%)	2(100.0%)	0.761
Présence Cancer	5(4.34%)	0(0.0%)	5(100.0%)	0.626
Absence Cancer	110(95.65%)	5(4.5%)	105(95.5%)	
Présence Insuffisance rénale	2(1.73%)	2(100.0%)	0(0.0%)	<0.001
Absence Insuffisance rénale	113(98.26%)	3(2.7%)	110(97.3)	
Traitement				<0.001
Furosan	2(1.73%)	2(100.0%)	0(0.0%)	
Paramètres Rénaux				
Urée	115(0.33±0.195)	5(0.9420±0.53)	110(0.3062±0.11)	<0.001
Créatinine	115(10.40±7.77)	5(31.60±22.59)	110(9.44±4.78)	<0.001

NT : Néphrotoxicité / P : p-value

Un échantillon de 115 Patients était éligible pour l'étude. Parmi eux, 5 présentaient une néphrotoxicité avec une moyenne d'âge de (59.60±27.12), tandis que 110 n'ont pas présenté une néphrotoxicité. (p-value=0.012), ce qui montre que l'âge influence sur l'apparition de la néphrotoxicité. Dans l'étude de **Laville et Rognant, (2014)**, ils ont évalué la fonction rénale chez 782 patients âgés en utilisant des formules basées sur la créatininémie. Ces formules permettent d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), un indicateur clé de la fonction rénale, qui montre que le DFG diminue avec l'âge.

Un nombre de 66 des patients étaient des femmes (57,39 %). Parmi elles, 1 (1.5%) présentait une toxicité rénale et 65 (98.8%) n'en présentant pas. Quant aux hommes 49 (42,60

%), 4 (8.2%) présentaient une toxicité rénale et 45 (91.8%) n'en ont pas présenté. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le sexe et la présence ou l'absence de la néphrotoxicité ($p < 0.084$).

Parmi les 115 patients, 16 (13.91%) étaient diabétiques, dont 4 (25.0%) présentaient une néphrotoxicité, tandis que 12 (75.0%) n'avaient pas un problème rénal. Parmi 99 patients non diabétiques (86.08%), 1 (1.0%) présentait une néphrotoxicité et 98 (99.0%) n'en présentaient pas ($p < 0.001$). **Villar et Zaoui (2010)** ont évalué la néphropathie chez 8926 patients diabétiques et ont constaté que 43 % d'entre eux avaient un DFG (débit de filtration glomérulaire, mesurant la quantité de plasma sanguin filtré par les glomérules des reins par unité de temps) compris entre 60 et 90 mL/min/1,73 m², indiquant une légère diminution de la fonction rénale.

Un total de 21 patients (18.26%) de la population souffre d'hypertension, dont 4 (19.0%) présentaient une néphrotoxicité, tandis que 17 (81.0%) n'en présentent pas. Parmi les 94 patients (81.93%) avec une hypertension, 1 (1.1%) présente une toxicité rénale et 93 (99.9%) n'en présente pas ($p < 0.001$). Selon **Ptinopoulou et al (2013)**, après 3 ans de suivi, 21 % des patients traités par des antihypertenseurs présentaient un critère d'évaluation principal (doublement des valeurs de créatinine sérique et/ou nécessité d'entrer dans un programme de dialyse) (**Ptinopoulou et al ,2013**).

L'hyperlipidémie est présente chez 4 patients (3,47%). Personne n'a présenté une néphrotoxicité, Parmi 111 patients (96.52%) sans hyperlipidémie, 5 patients (4.5%) ont une néphrotoxicité, et 106 patients (95.5%) n'en ont pas ($p=0.664$)

La thyroïde présente chez 11 patients (9.56%), parmi lesquels 1 (9.1%) présente une néphrotoxicité et 10 (90.9%) ne l'ont pas. Pour les patients sans thyroïde, au nombre de 104(90.43%), 4(3.8%) ont présenté une néphrotoxicité tandis que 100(96.2%) n'en ont pas ($p = 0.417$).

Parmi les 9 sujets (7.82%) atteint de maladies cardiovasculaires, 3 (33.3%) ont développé une toxicité rénale, tandis que 6 (66.7%) n'en présentaient pas. Pour les 106 patients (92.17%) sans problèmes cardiovasculaire, 2 sujets (1.9%) ont présenté une néphrotoxicité et 104 (98.1%) n'en ont pas, ($p < 0.001$). Dans l'étude de **Michel et al, (2017)**, il a été observé que 45% des patients présentant des problèmes cardiovasculaires souffraient d'une diminution de la fonction rénale, résultant de la capacité réduite du cœur à pomper efficacement le sang, ou les reins ne reçoivent pas suffisamment de sang pour assurer leur fonction normale.

Parmi les 4 patients (3.47%) asthmatiques, un seul a développé une néphrotoxicité (25.0%), par contre 3 (75.0%) n'ont pas présenté ce problème. En revanche, les 111 (96.52%) sans asthme, 4 (3.6%) ont développé une toxicité rénale et 107 (96.4%) n'ont présenté aucun signe de néphrotoxicité ($p=0.039$).

Sur les 115 patients inclus dans l'étude, 5 sujets (4.34%) étaient atteints de cancer. Parmi eux aucun cas de néphrotoxicité, tandis que 110 (95.65%) sans cancer, 5 (4.5%) présentaient une toxicité rénale et 105 (95.5%) sans néphrotoxicité. Le résultat est non significatif $p=0.626$

L'insuffisance rénale est observée chez 2 patients (1.73%), qui présente aussi une toxicité rénale 2 (100.0%), absence d'insuffisance rénale chez 113 (98.26%). Lorsque la fonction rénale diminue, les reins ne peuvent plus éliminer efficacement les déchets et les excès de fluides du corps, ce qui peut entraîner une accumulation de toxine dans le sang (**Karie et al, 2010**).

Les paramètres du bilan Rénal, Urée et Créatinine montrent des résultats significatifs ($p < 0.001$), car l'augmentation de ces paramètres indique une toxicité rénale.

6. Interprétation des résultats du test régression logistique binaire

Le tableau fournit les résultats d'une analyse de régression binaire explorant la relation entre diverses variables indépendantes (tels que l'âge, le sexe, les maladies préexistantes, les traitements utilisés et les résultats des analyses biochimiques) et l'incidence de l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité, respectivement. Les valeurs présentées comprennent les Hazard ratios (HR) et les p-values associées à chaque variable.

❖ Dans le cas d'hépatotoxicité :

D'après le tableau 9, toutes les p-values sont de l'ordre de 0.999 ou 1.000, ce qui indique que les variables n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur l'incidence de l'hépatotoxicité dans l'échantillon étudié.

Tableau 09 : Résultats du test régression logistique binaire

Variables	Hépatotoxicité		Néphrotoxicité	
	ρ	HR	ρ	HR
Age	0.999	0.624	1.000	8.38
Sexe	1.000	0.101	1.000	12.276
ASAT	0.999	2.130	/	/
ALAT	0.999	1.637	/	/

Chapitre III : Résultats et discussion

PAL	0.998	1.165	/	/
GGT	0.999	1.418	/	/
Diabète	1.000	1.355E+19	1.000	0.004
Diamicron	1.000	5085753,529	0.999	6.837E+17
Glucophage	1.000	0.000	1.000	0.000
Insuline	0.999	0.000	1.000	30238300863
Novoformin	1.000	0.000	1.000	0.000
HTA	0.999	0.000	1.000	20.737
Exval	0.999	1,17E+13	1.000	0.000
IBREVEL	1.000	9,01E+12	1.000	0.001
Nicardipine	/	/	1.000	2.965E+22
Micardis	1.000	0.000	1.000	0.000
Hyperlipidémie	1.000	0.000	1.000	26753.102
Crestor	1.000	0.000	1.000	420881.605
Thyroïde	1.000	0.008	1.000	0.624
Cardiovasculaire	1.000	0.000	1.000	0.000
Atorin	/	/	1.000	3176.350
Aspec	/	/	1.000	4739156917
Prodol	/	/	1.000	0.001
Plavix	/	/	0.999	1.892E+28
Asthme	0.999	0.000	1.000	4.842
Clenil	0.999	6.515E+13	1.000	0.001
Cancer	0.999	9.359E+044	1.000	0.001
Créatinine	/	/	1.000	1.172
Urée	/	/	0.997	1.526E+15

Les valeurs des Hazard Ratios (HR), à titre d'exemple, pour les variables ASAT, ALAT, GGT et PAL (2.130, 1.637, 1.165 et 1.418 ; respectivement) suggèrent qu'elles augmentent le risque d'apparition de l'hépatotoxicité, car elles sont supérieures à 1. Néanmoins, les p-values associées à ces variables sont supérieures à 0.05, ce qui indique que ces associations ne sont pas statistiquement significatives dans cette analyse particulière. Cette non-significativité statistique pourrait résulter de la taille d'échantillon qui devrait être augmentée afin de détecter des différences significatives.

Pour les valeurs des Hazard Ratios (HR) inférieures à 1, à titre d'exemple pour les variables âge et sexe (0,624 et 0,101 respectivement) ; cela signifie que le risque de développer une hépatotoxicité est réduit pour ces variables. Cependant, les p-values associées à ces variables sont supérieures à 0,5, ce qui indique que ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

❖ **Dans le cas de la néphrotoxicité :**

Les valeurs de p-value représentées sont de l'ordre de (0.997, 0.999 et 1 ; respectivement), qui sont statistiquement non significatives. Cela indique que ces variables n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur l'incidence de la néphrotoxicité dans notre échantillon. Les valeurs de Hazard ratios (HR), à titre d'exemple, pour les variables : sexe, âge, urée et créatinine (8.38, 12.276, 1.526E+15 et 1.172 ; respectivement) sont des valeurs supérieures à 1, indiquent toutes des associations potentiellement importantes avec l'apparition de la néphrotoxicité. Cependant, les p-values associées à ces variables sont supérieures à 0.05, ce qui indique que ces associations ne sont pas statistiquement significatives dans cette analyse particulière. Cette non-significativité statistique pourrait résulter aussi de la taille d'échantillon pour détecter des différences significatives.

Pour les valeurs des Hazard Ratios (HR) inférieures à 1, à titre d'exemple pour les variables Diabète, Cancer et Thyroïde (0.004, 0.001, 0.624 ; respectivement), cela signifie que le risque de développer une néphrotoxicité est réduit. Cependant, les p-values associées à ces variables sont supérieures à 0,05, ce qui indique que ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, probablement en raison de la taille insuffisante de l'échantillon comme expliqué précédemment.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le paracétamol reste l'un des antalgiques et antipyrétiques les plus largement utilisés dans le monde en raison de son efficacité, de sa disponibilité, de son coût abordable et de sa bonne tolérance. Il est connu pour ses effets indésirables rares, ce qui le rend particulièrement adapté à une utilisation chez les populations fragiles, notamment les enfants dès le plus jeune âge, les femmes enceintes et les personnes âgées. Les risques liés au paracétamol résident principalement dans son utilisation inappropriée, incluant le surdosage, qui peut provoquer une hépatotoxicité sévère ainsi qu'une néphrotoxicité, notamment en cas de consommation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol. De plus, une intoxication peut survenir même à des doses thérapeutiques en présence de certains facteurs prédisposants.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la fonction hépatique et rénale chez 115 patients consommant du paracétamol en analysant leurs paramètres biochimiques au sein du laboratoire central de l'Hôpital Khelil Amrane de la wilaya de Bejaia.

Les résultats de notre étude, menée sur un échantillon de 115 patients traités par le paracétamol, visaient à évaluer l'incidence de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité dans cette population. Les résultats obtenus révèlent que 13 patients (11,3 %) ont présenté une hépatotoxicité et 5 patients (4,3 %) ont manifesté une néphrotoxicité. Parmi les facteurs étudiés et ayant montré des résultats significatifs dans le test de khi-deux, on trouve le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale, qui favorisent l'apparition de l'hépatotoxicité ($p < 0.05$). De même, les facteurs tels que l'âge, le sexe, le diabète, l'HTA, maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale favorisent l'apparition de la néphrotoxicité ($p < 0.05$). Cependant, dans le test de régression logistique binaire, ces facteurs n'ont pas montré un impact significatif, probablement en raison de la faible taille de l'échantillon des sous-groupes.

En perspective, et afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, nous suggérons d'étendre cette étude en choisissant un nombre de patients bien plus élevé. Malgré la représentativité de notre échantillon de 115 patients pour une étude statistique globale, le nombre de patients dans les sous-groupes s'est avéré insuffisant, ce qui a engendré des résultats statistiquement non significatifs ; par exemple le nombre de patients souffrant d'hépatotoxicité (13 patients) et les patients atteints de néphrotoxicité (5 patients).

En plus, afin de répondre à la question posée concernant l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité du paracétamol à des doses thérapeutiques, il est nécessaire de distinguer deux

Conclusion et perspectives

groupes qui partagent les mêmes caractéristiques (âge, sexe, maladies, traitements...) ; un groupe qui consomme le paracétamol tandis que l'autre n'en consomme pas.

Il est nécessaire aussi de mener cette étude sur une période prolongée afin de surveiller la fonction hépatique et rénale et d'évaluer l'impact de la consommation de paracétamol à des doses thérapeutiques.

Références bibliographiques

- Albichr**, I. S., & Hantson, P. (2018). Le paracétamol à dose thérapeutique : Quelles populations à risque d'hépatotoxicité? *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30(1), 19-34. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.11.002>
- Amar**, P. J., & Schiff, E. R. (2007). Acetaminophen safety and hepatotoxicity – where do we go from here? *Expert Opinion on Drug Safety*, 6(4), 341-355. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.4.341>
- Annabelle**, S. C., Nicholas, A. B., Firouze h., N., & Rose, C. (2023). *Paracetamol acetaminophen overdose and hepatotoxicity mechanism treatment prevention measures and estimates of burden of disease.pdf*.
- Bannwarth**, B., & Pehourcq, F. (2003). *Pharmacological Rationale for the Clinical Use of Paracetamol: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues*. 2.
- Barrière**, D. A., Mallet, C., Blomgren, A., Simonsen, C., Daulhac, L., Libert, F., Chapuy, E., Etienne, M., Högestätt, E. D., Zygmunt, P. M., & Eschalier, A. (2013). Fatty Acid Amide Hydrolase-Dependent Generation of Antinociceptive Drug Metabolites Acting on TRPV1 in the Brain. *PLoS ONE*, 8(8), e70690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070690>
- Bats**, M.-L. (2023). Les interférences analytiques du dosage de la créatinine enzymatique dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2023(555), 55-64. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(23\)00187-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(23)00187-9)
- Bensakhria**, A. (2018a). *Toxicité aiguë*.
- Bensakhria**, A. (2018b). *Toxicité chronique*.
- Bernal**, W., Auzinger, G., Dhawan, A., & Wendon, J. (2010). *Acute liver failure*. 376.
- Berthélémy**, S. (2015). Le bilan rénal. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(549), 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.07.012>
- Bertolini**, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews*, 12(3-4), 250-275. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>
- Bertrand**, V. (2018). Tests biologiques hépatiques. In *Hépatologie de L'enfant* (p. 7-14). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75788-4.00002-0>.
- BIDAULT**, M. (2011). *Prise en charge des intoxications au paracétamol : Étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de Limoges* [PhDThesis, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine]. Université de Limoges ...]. <https://aurora.unilim.fr/theses/nxfile/default/a8b29061-d776-4486-957e-3ade738cc36e/blobholder:0/M20113149.pdf>
- Charriere**, S., Rognant, N., Chiche, F., Cremer, A., Deray, G., & Priou, M. (2009). Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 58(1), 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2008.07.010>
- Chidiac**, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: Mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism &*

Bibliographie

- Toxicology*, 19(5), 297-317.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
- Davila**, J. C., Lenherr, A., & Acosta, D. (1989). Protective effect of flavonoids on drug-induced hepatotoxicity in vitro. *Toxicology*, 57(3), 267-286. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(89\)90116-9](https://doi.org/10.1016/0300-483X(89)90116-9)
- Etienne**, G., Mathilde, P., & Thibault, M. (2017). *Gayat-Le-syndrome-cardio-renal.pdf*.
- Flower**, R. J., & Vane, J. R. (1972). Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol). *Nature*, 240(5381), 410-411. <https://doi.org/10.1038/240410a0>
- Flesh** F., Tournoud C. et Jaeger A. (1998) Intoxications aigües par barbituriques, tranquillisants, tricycliques, paracétamol, salicylés. *Rev. Part.*, 48, 1257-1261.136p.
- Graham**, G., Graham, R., & Day, R. (2002). Comparative Analgesia, Cardiovascular and Renal Effects of Celecoxib, Rofecoxib and Acetaminophen (Paracetamol). *Current Pharmaceutical Design*, 8(12), 1063-1075.
<https://doi.org/10.2174/1381612023394917>
- Greene**, S. L., Dargan, P. I., & Jones, A. L. (2005). Acute poisoning: Understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgraduate Medical Journal*, 81(954), 204-216.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.024794>
- Guéniau**, F., Billaroch, J., & Bellot, P. (s. d.). *Dossier de presse Février 2020*.
- HALLOUCH**, F. A. (2023). COUP DE PROJECTEUR SUR L'AUTOMEDICATION EN ALGERIE Spotlight on self-medication in Algeria. *المجلة الدولية للبحوث القانونية والسياسية*, 37-7 ,(07)1.
- Hickman**, I. J., Russell, A. J., Prins, J. B., & Macdonald, G. A. (2008). Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(1), e10-e12.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.11.016>
- Högestätt**, E. D., Jönsson, B. A. G., Ermund, A., Andersson, D. A., Björk, H., Alexander, J. P., Cravatt, B. F., Basbaum, A. I., & Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *Journal of Biological Chemistry*, 280(36), 31405-31412.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M501489200>
- Jouet**, L. (2014). *Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français*.
- Karie**, S., Launay-Vacher, V., Deray, G., & Isnard-Bagnis, C. (2010). Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6(1), 58-74.
<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2009.02.006>
- Laville**, M., & Rognant, N. (2014). Le vieillissement rénal : Une fragilité prévisible et en partie évitable. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(4-5), 673-688.
[https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31278-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31278-6)
- Le Garrec**, S., Burnat, P., & Gentes, P. (1994). Le paracétamol. *Lyon pharmaceutique*, 45(4), 227-242.

Bibliographie

- Le Marec, C.** (2005). Histoire du paracétamol. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 9(4), 321-328. [https://doi.org/10.1016/S1279-7960\(05\)83732-5](https://doi.org/10.1016/S1279-7960(05)83732-5)
- Lejealle, C.** (2020). *Foie et paracétamol*.
- Louvet, A., Boitard, J., Dharancy, S., Duriez, A., Deltenre, P., Paris, J.-C., & Mathurin, P.** (2006). La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 30(5), 769-774. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(06\)73312-7](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(06)73312-7)
- Mallet, C., Barrière, D. A., & Eschalier, A.** (2012). Le paracétamol : Un ancêtre plein d'avenir. *Thérapie*, 67(4), 277-281.
- Mallet, C., Desmeules, J., Pegahi, R., & Eschalier, A.** (2023). An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *Journal of Pain Research, Volume 16*, 1081-1094. <https://doi.org/10.2147/JPR.S393809>
- Manyike, P., Kharasch, E., Kalthorn, T., & Slattery, J.** (2000). Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67(3), 275-282. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.104736>
- Mégarbane, B.** (2017). Intoxication par le paracétamol : Quoi de neuf ? *Médecine Intensive Réanimation*, 26(5), 383-395. <https://doi.org/10.1007/s13546-017-1300-1>
- Mercier, E.** (2003). L'hépatite ischémique Ischemic hepatitis. *Réanimation*, 12(6), 449-454. [https://doi.org/10.1016/S1624-0693\(03\)00117-8](https://doi.org/10.1016/S1624-0693(03)00117-8)
- Meurer, L., & Cohen, S. M.** (2020). Drug-Induced Liver Injury from Statins. *Clinics in Liver Disease*, 24(1), 107-119. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.09.007>
- Meyrier, A.** (2005). Athérosclérose et reins. *Néphrologie & Thérapeutique*, 1(3), 183-202. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2005.06.006>
- Muramatsu, S., Shiraishi, S., Miyano, K., Sudo, Y., Toda, A., Mogi, M., Hara, M., Yokoyama, A., Kawasaki, Y., Taniguchi, M., & Uezono, Y.** (2016). Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.5812/aapm.32873>
- Notarianni, L., Oldham, H., & Bennett, P.** (1987). Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 24(1), 63-67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1987.tb03137.x>
- Olive, G.** (2006). Traitement analgésique/antipyrétique : Ibuprofène ou paracétamol ? Mise au point. *Thérapies*, 61(2), 151-160. <https://doi.org/10.2515/therapie:2006034>
- Ouédraogo, H. G., Sakandé, J., Kouanda, S., Kabré, E., Lanou, H., Doulogou, B., & Sawadogo, M.** (2007). *Dosage de l'alanine amino-transferase (ALAT) et la recherche du Plasmodium chez les donneurs de sang comme facteurs de réduction du risque transfusionnel à Ouagadougou/Burkina Faso*. 30.
- Ptinopoulou, A. G., Pikilidou, M. I., & Lasaridis, A. N.** (2013). The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: A comprehensive review. *Hypertension Research*, 36(2), 91-101. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.157>
- Rahman, S., Islam, S., Haque, T., Kathak, R. R., & Ali, N.** (2020). Association between serum

Bibliographie

- liver enzymes and hypertension: A cross-sectional study in Bangladeshi adults. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01411-6>
- Ramlawi, M., Marti, C., & Sarasin, F.** (2013). Intoxication aiguë au paracétamol. *Revue Médicale Suisse*.
- Sadaoui, D., & Sahkia, A.** (2023). *Diagnostic clinique et épidémiologie des maladies rénales chez l'enfant*.
- Schmidt, L. E., Dalhoff, K., & Poulsen, H. E.** (2002). Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity: Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*, 35(4), 876-882. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32148>
- Seirafi, M., Iten, A., & Hadengue, A.** (2007). Paracétamol : Toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Revue Médicale Suisse*, 3(129), 2345-2349. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2007.3.129.2345>
- Sharma, C., Long, J. H., Shah, S., Rahman, J., Perrett, D., Ayoub, S., & Mehta, V.** (2017). First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. *Journal of Pain Research, Volume 10*, 2703-2709. <https://doi.org/10.2147/JPR.S143500>
- Tietz, N. W., Rinker, A. D., & Shaw.** (1983). IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. *Clinica Chimica Acta*, 135(3), 339-349. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(83\)90294-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(83)90294-2)
- Villar, E., & Zaoui, P.** (2010). Diabète et maladie rénale chronique : Ce que nous apprend l'épidémiologie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6(7), 585-590. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.08.002>
- Vuillet-A-Ciles, H., Buxeraud, J., & Nouaille, Y.** (2013). Les médicaments de la douleur : Les antalgiques de palier I. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(527), 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.03.015>
- Zimmer-Rapuch, S., Amet, S., Janus, N., Deray, G., & Launay-Vacher, V.** (2015). Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : Focus sur les patients de cardiologie. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 64(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2014.04.006>
- Zygmunt, P. M., Chuang, H., Movahed, P., Julius, D., & Högestätt, E. D.** (2000). The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 396(1), 39-42. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00207-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00207-7)

Annexes

Annexes

Annexe 1 : questionnaire

- 1 **Indiquez votre sexe :** Féminin Masculin
- 2 **votre âge :**ans **votre taille :**
- 3 **votre poids :**Kg
- 4 Est-ce que vous consommez de l'alcool ?
 Oui Non
- 5 **Quel est le nom du médicament que vous utilisez pour soulager la douleur et la fièvre ?**
 Ibuprofène Paracétamol Aspirine
- 6 **Parmi ces molécules du paracétamol laquelle vous consommez :**
 Doliprane Dolyc
 Paracétamol Paralgan
 Efferalgan Expandol
 Sapramol Dafalgan
- 7 **À quelle fréquence prenez-vous du paracétamol ?**
 Une fois par jour
 Deux fois par jour
 Trois fois par jour ou plus
 Occasionnellement
- 8 **Quelle est la dose du paracétamol que vous consommez en une prise ?**
 500 mg
 1000mg
 2000mg
- 9 **Quelle dose du paracétamol prenez-vous par jour ?**
 500 mg
 1000 mg
 2000 mg
 3000 mg
 4000mg
- 10 **Parmi ces fréquences, laquelle choisiriez-vous si besoin ?**
 500 mg toutes les 3 heures 1000 mg tous les 4 heures
 500 mg toutes les 4 heures 1000 mg tous les 6 heures
 1000 mg toutes les 3 heures
- 11 **Pour quelle raison prenez-vous du paracétamol ?**
 Maux de tête (céphalée) cas d'abcès
 Fièvre douleurs musculaires (douleurs d'arthrose)
 Soulager la douleur cas d'une blessure
 Douleurs du cycle pour la femme Douleurs dentaire
 En cas de fatigue en prévention de la grippe

Annexes

12 Prenez-vous d'autres médicaments en même temps que le paracétamol ?

- Oui
- Non
- Si oui, spécifier :

13 Avez-vous des problèmes du foie ou des reins ?

- Oui
- Non
- Si oui, spécifier :

14 Sur quelle durée utilisez-vous le paracétamol ?

- Une prise par jour une prise par deux jours
- Une prise par trois jours
- Moins d'une semaine
- 1 semaine à 1 mois
- Plus d'un mois
- Je ne sais pas

15 Quelles sont les effets secondaires que vous avez rencontrés en consommant le paracétamol ?

- Des nausées
- Des vomissements
- Douleur d'estomac
- Éruption cutanées

16 La manière dont vous consommez le paracétamol ?

- Une prescription sur ordonnance
- Par automédication (sans ordonnance)

17 Comment évaluez-vous l'efficacité du paracétamol pour soulager vos symptômes ?

- Très efficace
- Efficace
- Peu efficace
- Pas du tout efficace

18 Lisez-vous la notice du paracétamol avant de le prendre ?

- Oui
- Non
- Rarement

19 Avez-vous déjà dépassé la dose recommandée de paracétamol ? (sachant que la dose recommandée est 3 grammes /jour) :

- Oui
- Non
- Si oui, spécifier :

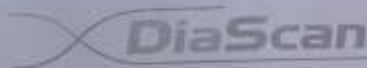
20 Souffrez-vous d'une maladie Chronique ?

- Oui
- Non
- Si oui : Diabète Hypertension migraine maladie Asthme
 La goutte

Merci.

Annexes

Annexe2 : Fiche technique du kit de dosage de l'aspartate aminotransférase ASAT/ TGO



TGO (ASAT) NADH UV
 Méthode Cinétique IFCC

USAGE PREVU
 Ce réactif est destiné à la détermination quantitative de l'ASAT/TGO dans le sérum ou le plasma humain.

INTRODUCTION
 L'ASAT est une enzyme cellulaire, présente dans la plupart des tissus, notamment dans le muscle cardiaque, les cellules du foie, les muscles squelettiques et les reins. Une élévation de cet enzyme entraîne la libération de l'enzyme dans le sang. On trouve des taux élevés dans les infarctus du myocarde, la surtension et l'infarctus de la rate. Une augmentation significative de l'ASAT est observée dans les infarctus du myocarde, d'autres troubles cardiaques. On trouve également des taux élevés dans divers types de maladies de foie, dans les traumatismes des muscles squelettiques et dans les maladies rénales. Des taux réduits peuvent être trouvés durant la grossesse, la diabète et l'acidocétose métabolique.

PRINCIPE DE LA METHODE
 L'Aspartate Aminotransférase (ASAT/TGO) catalyse le transfert du groupe amine du L-Aspartate au 2-Oxoglutarate pour donner de l'oxaloacétate et du L-glutamate. L'oxaloacétate subit une réduction avec oxydation simultanée de NADH en NAD+ dans la réaction indicatrice catalysée par la lactate déshydrogénase (LDH). Le taux de diminution de l'absorbance à 340 nm qui en résulte est directement proportionnel à l'activité de l'ASAT. La lactate déshydrogénase (LDH) est ajoutée pour éviter l'interférence du pyruvate endogène qui est normalement présent dans le sérum.

1-Aspartate + 2-Oxoglutarate + NADH + H+ → Glutamate + Oxaloacétate + NAD+

REACTIFS

R1 Tampon	TRIS pH 7.8 Lactate déshydrogénase (LDH) Malate déshydrogénase (MDH) L-Aspartate	80 mmol/L 800 U/L 800 U/L 100 mmol/L
R2 Substrat	NADH 2-Oxoglutarate	0.58 mmol/L 12 mmol/L

PREPARATION
 Substrat : R1 et R2 sont prêts à l'emploi et stables jusqu'à la date de péremption de la date de péremption de la date de péremption de la date de péremption.
 Échantillon : Sérum ou plasma de référence de R1 + 1 Volume de R2 = mode réactif.

NOTE
 Ajouter le réactif de travail à l'absorbance du blanc à 340 nm ± 0.01.

ECHANTILLONS
 Sérum ou plasma hépariné.

PRECAUTIONS
 1. Les réactifs contiennent de l'acide de Sodium comme conservateur. Ne pas avorter et éviter tout contact avec le tissu et les muqueuses.
 2. Pour éviter toute contamination, utiliser du matériel de laboratoire propre. Éviter l'exposition directe du réactif à la lumière.

PROCEDURE
 1. Conditions d'essai : 340 nm, Hg 365 nm, Hg 534nm.
 Longueur d'onde : 340 nm, Hg 365 nm, Hg 534nm.
 Type Optique de la cuvette : 25°C/30°C/37°C.
 Température : 25°C/30°C/37°C.
 2. Déclenchement de la réaction par le substrat :

Température	25°C ou 30°C	37°C
R1 (Tampon) (µl)	1000	1000
R2 (Substrat) (µl)	200	100
Mélanger et mesurer pendant 1 minute après ajout de R2 (Substrat) (µl)	200	100

 3. Déclenchement de la réaction par l'échantillon :

Mélanger et mesurer pendant 1 minute après ajout de R2 (Substrat) (µl)	1000	1000
Echantillon (µl)	200	100

 4. Mesurer et lire l'absorbance après 1 minute et démarrer le chronomètre.
 5. Lire l'absorbance (A) après 1, 2 et 3 minutes.

RESULTATS
 Multiplier le facteur du tableau ci-dessous par l'A/min.

Déclenchement par le substrat	25°C/30°C	37°C	
	340 nm	1151	2143
Déclenchement par l'échantillon	25°C/30°C	37°C	
	340 nm	962	1745
	324 nm	921	1780
	365 nm	1705	3285

CONTRÔLE DE QUALITÉ
 Tous les réactifs de contrôle prévenant des valeurs obtenues par cette méthode peuvent être utilisés.

REFERENCES
 1. Clin. Chem. ACTA 105 (1968) 5, 147-172 Synthesis Der Laborwissenschaften, H. Wathof, E. Schmidt.
 2. Tharald W. ET AL. DT. MED. WOCHE 89 (1974) 343.

CONDITIONNEMENT

Bar	ENTR 25.150	8 x 30 x 48
-----	-------------	-------------

Produit fabriqué en France. Toute réimpression est interdite sans autorisation écrite de DiaScan.

Produit fabriqué en France. Toute réimpression est interdite sans autorisation écrite de DiaScan.

Annexes

Annexe 3 : fiche technique du kit de dosage de alanine aminotransférase ALAT/ TGP



GPT ALT
 NADH Chimique UV IFCC liquide

USAGE PREVU
Ce réactif est destiné au dosage quantitatif in vitro de l'ALAT/TGP dans le sérum ou le plasma.

METHODE
Test Chimique UV optimisé selon les normes de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).

SIGNIFICATION CLINIQUE
L'ALAT est présente à des concentrations élevées dans le foie et à des concentrations plus faibles dans les reins, le cœur et les muscles squelettiques, le pancréas, la rate et les poumons. Cependant, l'augmentation des taux d'ALAT est généralement le résultat d'une maladie hépatique associée à un certain degré de nécrose hépatique, comme la cirrhose, le carcinome, l'hépatite virale ou toxique et lictère obstructif. L'ALAT est généralement plus élevée que l'ASAT dans les hépatites virales ou toxiques aigües, alors que chez la plupart des patients atteints de maladies hépatiques chroniques, les taux d'ALAT sont généralement inférieurs aux taux d'ASAT. Des taux élevés d'ALAT ont également été trouvés dans le cas de traumatismes étendus et de maladies musculaires, d'insuffisance circulatoire avec choc, d'hypoxie, d'infarctus du myocarde et de maladie hémolytique.

PRINCIPE
Le groupe amino est transféré par voie enzymatique par l'ALAT présente dans l'échantillon de l'alanine à l'atome de carbone du 2 oxoglutarate, ce qui donne du pyruvate et du L-glutamate. Le pyruvate est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) dans le réactif avec l'oxydation simultanée du NADH en NAD⁺. La réaction est suivie en mesurant la vitesse de diminution de l'absorbance à 340 nm due à l'oxydation du NADH.

$$\begin{array}{ccc} \text{L-Alanine} + \alpha\text{-cétooglutarate} & \xrightarrow{\text{ALAT/TGP}} & \text{Glutamate} + \text{pyruvate} \\ \text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ & \xrightarrow{\text{LDH}} & \text{Lactate} + \text{NAD}^+ \end{array}$$

COMPOSITION DES REACTIFS

R1 (Enzymes)	(Na pH 7,3	100 mmol/L
	L-Alanine	500 mmol/L
	Lactate déshydrogénase (LDH)	≥ 1200 U/L
R2 (Substrat)	2-oxoglutarate	18 mmol/L
	NADH	0,18 mmol/L

PREPARATION DES REACTIFS

Lancement du substrat : R1 et R2 sont prêts à l'emploi et stables jusqu'à la date de péremption stockés à 2 - 8°C à l'abri de la lumière et de contamination.

Lancement de l'échantillon : Mélanger 4 volumes de R1 + 1 volume de R2 = Monos réactif.

Stabilité du mono réactif : 4 semaines à 2 - 8°C, 4 jours à 15 - 25°C à l'abri de la lumière.

NOTE : Jeter le réactif de travail si l'absorbance du blanc à 340 nm < 0,001.

ECHANTILLONS
Sérum ou plasma hépariné.

PRECAUTIONS

- Les réactifs contiennent de l'azote de sodium comme conservateur. Ne pas avaler et éviter tout contact avec la peau et les muqueuses.
- Pour éviter toute contamination, utiliser du matériel de laboratoire propre. Éviter l'exposition directe du réactif à la lumière.

PROCEDURE

- Condition d'essai :
Longueur d'onde : 340 nm, Hg 334 nm, Hg 365 nm.
Trajet optique de la cuvette : 1 cm.
Température : 25°C/30°C/37°C.
- Procédure : Lancement de substrat :

Température	25°C ou 37°C	37°C
R1 (Tampon) (µl)	1000	1000
Echantillon (µl)	200	100
Mélanger et incuber pendant 1 minute, après ajouter		
R2 (Substrat) (µl)	250	250

Lancement d'échantillon :

Monos réactif (R1 + R2) (µl)	1000	1000
Echantillon (µl)	200	100

- Mélanger et lire l'absorbance après 1 minute et démarrer le chronomètre.
- Lire l'absorbance (A) après 1, 2 et 3 minutes.

IFCC	Instrument médical de diagnostic in vitro	Fébrile	Caution
	Méthode de test		

DIASCAN INDUSTRIE W 401 35A, © 2005 17016, PO. Box 10111, Dallas, TX 75210-0111, USA
www.diascanbio.com 800.18.8008 09 01 0007

Annexe 4 : fiche technique du kit de dosage de la Phosphatase alcaline PAL



PHOSPHATASE ALCALINE
METHODE CINETIQUE DGKC

USAGE PREVU
Ce réactif est utilisé pour la détermination quantitative de la phosphatase alcaline (PAL) dans le sérum et le plasma.

INTRODUCTION
La phosphatase alcaline (PAL) est une enzyme présente dans plusieurs tissus de l'organisme. Les concentrations les plus élevées de la PAL sont présentes dans les cellules qui composent les os, le foie, le placenta et l'intestin. Le croisement osseux est associé à la libération de la PAL. Le taux de PAL chez les enfants pendant la croissance est environ trois fois supérieur à celui de l'adulte. Pendant la grossesse, au cours des 2e et 3e trimestres, l'enzyme augmente considérablement en raison de la libération de la PAL par le placenta. La PAL peut être utilisée pour examiner la fonction placentaire. Des taux élevés de PAL sont le plus souvent observés dans les troubles osseux, par exemple la maladie de Paget, le rachitisme, les métastases osseuses et les maladies destructrices des os (ex. le myélome). La baisse des PAL est rarement observée et peut se trouver par exemple dans le cas de rachitisme résistant à la vitamine A.

PRINCIPE
La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse du p-Nitrophényl-phosphate à pH 9,5 libérant du p-Nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :

$$p\text{-Nitrophénylphosphate} + H_2O \xrightarrow{PAL} p\text{-Nitrophénol} + Phosphate$$

Le taux de formation de p-Nitrophénol, mesuré par photométrie est proportionnel à la concentration catalytique du phosphatase alcaline présente dans l'échantillon.

REACTIFS

R1	Diethanolamine (DEA)	1,0 mol/L
Tampon	Chlorure de magnésium	0,5 mmol/L
R 2	p-Nitrophénylphosphate (pNPP)	10 mmol/L

EQUIPEMENTS NECESSAIRES MAIS NON FOURNIS

- Spectrophotomètre ou colorimètre.
- Cuvettes à trajet optique de 1 cm.
- Équipement classique de laboratoire.

STOCKAGE ET STABILITE

- Le standard et le réactif sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette lorsqu'ils sont conservés à 2-8°C.
- Les réactifs de travail (après reconstitution) sont stables pendant 4 semaines à 2-8°C, 5 jours à 15-25°C.

PREPARATION DES REACTIFS
Mélanger 4 volumes du réactif R 1 (Tampon) avec 1 volume du réactif R2 (Substrat).

ECHANTILLON
Sérum ou Plasma hépariné.

PRECAUTIONS

- Utiliser du matériel de laboratoire propre pour éviter toute contamination.
- Éviter l'exposition du réactif à la lumière.
- Utiliser le réactif uniquement pour le diagnostic in vitro.
- Le réactif contient de l'Azide de sodium comme conservateur, ne pas avaler et éviter tout contact avec la peau et les muqueuses.
- Le p-Nitrophénol produit au cours de la réaction est toxique lorsqu'il est inhalé, avalé ou absorbé par la peau. Si le mélange réactionnel entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver abondamment avec de l'eau.

PROCEDURE

1. Conditions du test:

Longueur d'ondes	405 nm
Trajet optique de la cuvette	1cm
Température	25-30-37°C

• Substrat:

Réactif 1	1000 µL
Echantillon	20 µL
Mélanger et incubé approximativement pour 1 minute, puis ajouter	
Réactif 2	250 µL

• Echantillon:

Réactif de travail	1000 µL
Echantillon	20 µL

2. Mélanger et lire l'absorbance après 1 min et déclencher le chronomètre.
3. Lire l'absorbance après 1, 2, 3 min.

CAHIER

- Substrat : Activité de la PAL (U/L) - Activité U/L
- Echantillon : Activité de la PAL (U/L) - Activité U/L

VALEURS DE REFERENCE

	NT	SP	PT
Femme (U/L)	40-100	80-220	40-100
Homme (U/L)	50-200	60-220	80-200
Enfant (U/L) < 15 ans (U/L)	100-2.400	100-2.400	100-2.400

Chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

- Sensibilité : 1 U/L = 0,00014 A/min
- Liméaire : Le test est linéaire jusqu'à une concentration de 700 U/L. Si le résultat est supérieur à 700 U/L, mélanger 50 µL d'échantillon avec 200 µL de NaCl (0,9%) et multiplier le résultat par 5.
- Précision :

Description	Intra-essai (n=20)	Inter-essai (n=20)
Moyenne (U/L)	161	164
SD	4,54	13,89
CV (%)	2,82	8,47

- Exactitude : Les résultats obtenus utilisant les réactifs de DiaScan (R) n'ont pas montré de différences systématiques comparés avec d'autres réactifs commerciaux (C). Les résultats obtenus utilisant 50 échantillons sont comme suit.
- Coefficient de corrélation (r²) : 0,9998
- Équation de la droite de régression : y = 1,0027x + 0,2462

INTERFERENCES

- Le fluorure, l'oxalate, le citrate et l'EDTA inhibent l'activité de la phosphatase alcaline et ne doivent donc pas être utilisés comme anticoagulants.
- L'hémolyse interfère avec le dosage en raison de la forte concentration de phosphatase alcaline dans les globules rouges.
- Plusieurs médicaments et autres substances ont été décrits comme interférant dans la détermination de la Phosphatase Alcaline.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ
Tous les sérums de contrôle avec des valeurs de PAL estimées par cette méthode peuvent être utilisés.

APPLICATION SUR UN AUTOMATE DE BIOCHIMIE

BR-120 AUTO BIOCHEMISTRY ANALYZER

TEST NAME	ALP	SAMPLE VOLUME	4
FULL NAME	ALCALINE PHOSPHATASE	REAGENT VOLUME	250
WAVE LENGTH	405	START	11
ALIAS POINT	ALP	END	11
DECTIAL PLACE	1		
UNIT	U/L		
LINEARITY RANGE	LOW	HIGH	500

REFERENCES

- 2 Klin. Chem. Klin. biochem 8 (1970) 658; 10 (1972) 182
- Kubler, W., symp. D. Deutsch. Ges. für Lab. Med. 8 (1973)
- Weishaar, D., Grossas, A. U. Festsch. 5 Med Welt 26 (1975); 387-390
- Thomas, L., Labor U. Duang, 1. Adf. 5-64 Die. Med. Vering, Marb Young, 06. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 8th ed 4

CONDITIONNEMENT

Ref :	CH03.10.015	10 x 15 ml
-------	-------------	------------

IND Dispositif médical et diagnostic in vitro

LOT Numéro de lot

Fabriqué en France

Limite de température

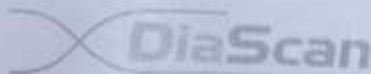
Caution

Conservation 18 mois (à l'abri de la lumière)

DIA SCAN INDUSTRIE N° 412, Z.I. de Sables (19130) PO. B.P. 11 33700 MONTIGNY

www.diascan.com 05768 844 100-403011

Annexe 5 : fiche technique du kit de dosage de la gamma glutamyl-transférase GGT



GAMMA GT Cinétique de Substrat Carboxylé

USAGE PREVU

Pour la détermination quantitative de la gamma glutamyl transférase (γ-GT) dans le sérum humain.

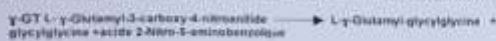
INTRODUCTION

La gamma glutamyl transférase (γ-GT) est une enzyme microsomale. Son activité dans le sérum est élevée chez les alcooliques avec abcès du foie et les alcooliques sans abcès du foie après drainage par échographie. L'activité de l'enzyme dans le sérum est augmentée de 334% chez les patients avec un abcès hépatique comparé aux sujets de contrôle normaux ($p < 0.0001$), et de 172% comparé aux patients avec un alcoolisme chronique sans abcès hépatique ($p < 0.0001$). L'activité enzymatique était augmentée de 58.3% dans le sérum des patients sans abcès hépatique par rapport aux sujets de contrôle normaux ($p < 0.001$). La mesure de la γ-GT dans le sérum semble être un indice sensible dans le diagnostic des alcooliques ayant un abcès du foie.

Le diagnostic clinique doit tenir en compte les données cliniques et les autres données de laboratoire.

PRINCIPE

La gamma glutamyl transférase (γ-GT) catalyse le transfert du groupe γ-glutamyl de la γ-glutamyl-p-nitroanilide à la glycylglycine réceptrice, selon la réaction suivante :



La vitesse de formation de l'acide 2-nitro-5-aminobenzolique, mesurée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de γ-GT présente dans l'échantillon.

REACTIFS

R1 Tampon	TRIS pH 8.25	100 mmol/L
R2 Substrat	Glycylglycine	100 mmol/L
	L-γ-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	3 mmol/L

EQUIPEMENTS NECESSAIRES MAIS NON FOURNIS

- Spectrophotomètre ou colorimètre mesurant à 405 nm.
- Bain Marie thermostaté à 25°C, 30°C, 37°C ($\pm 0.1^\circ\text{C}$)
- Cuvettes de trajet lumineux de 1,0 cm.
- Equipement général de laboratoire.

PREPARATION

- Réactif de travail (RT) :
- Dissoudre une tablette de substrat R2 dans 15 ml de tampon R1 puis refermer le flacon et mélanger doucement pour dissoudre le contenu.
- Le réactif est stable pendant 21 jours à 2-8°C ou 5 jours à température ambiante (15-25°C).

CONSERVATION ET STABILITE

- Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'ils sont conservés hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et sans contamination pendant leur utilisation.
- Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date d'expiration.
- Ne pas utiliser les tablettes si elles sont fragmentées.
- Signes de détérioration du réactif :
 - Présence de particules et de turbidité.
 - Absorption du blanc (A) à 405 nm ≥ 1.80 .

ECHANTILLONS

Sérum : γ-GT est stable jusqu'à 3 jours à 2-8°C, 8 heures à 15-25°C et 1 mois à 20°C.

PROCEDURE

1. Conditions de test :
 - Longueur d'onde : 405 nm.
 - Trajet lumineux de la cuvette : 1 cm.
 - Température constante : 25°C/30°C/37°C.
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée ou le RT.
3. Pipeter dans une cuvette :

RT (mL)	1.0
Echantillon (μL)	100

4. Mélanger et incuber pendant 1 minute.
5. Mesurer l'absorbance (A) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorbance à chaque minute pendant 3 minutes.
6. Calculer la différence d'absorbance et la moyenne des différences par minute (ΔA/min).

CALCULS

$(\Delta A/\text{min}) \times 1190 = \text{UA d}'\gamma\text{-GT}$

Unités : Une unité internationale (UI) correspond à la quantité d'enzyme qui convertit 1 μmol de substrat par minute, dans des conditions standard.

1.07	Diagramme standard de diagnostic de séro	Fabricant	DANGER	Caution
	Nombre de lot			

La concentration est exprimée en unités par litre d'échantillon (U/L).

Facteurs de conversion de températures :

Pour convertir les résultats à d'autres températures, multiplier par :

Température du test	Facteur de conversion		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1.00	1.37	1.79
30°C	0.73	1.00	1.30
37°C	0.56	0.77	1.00

VALEURS DE REFERENCE

	25°C	30°C	37°C
Hommes	4-18 U/L	5-25 U/L	7-32 U/L
Femmes	5-28 U/L	8-38 U/L	11-50 U/L

NOTE : Ces valeurs sont données à titre d'information ; chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs de référence.

CONTROLE DE QUALITE

- Si les valeurs de contrôle se trouvent en dehors de la plage définie, vérifier l'instrument, le réactif et la technique de mesure.
- Chaque laboratoire doit établir son propre système de contrôle de qualité ainsi que les actions correctives dans le cas où les résultats des contrôles sont en dehors des tolérances acceptables.

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCE

Intervalle de mesure :

Limite de détection : 0.000 U/L

Limite de linéarité : 375 U/L

Si les résultats obtenus sont supérieurs à la limite de linéarité, diluer l'échantillon au 1/10 avec de l'eau physiologique (NaCl 9g/L) et répéter le dosage. Multiplier le résultat obtenu par 10.

Précision :

Moyenne (U/L)	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
	SD	CV (%)	SD	CV (%)
40.0	0.33	0.83	1.89	4.73
199	1.20	0.60	4.80	2.41
418	0.80	0.19	1.92	0.46
200	2.29	1.15		

Sensibilité :

1U/L = 0.0008 ΔA/min.

Exactitude :

Les résultats obtenus avec les réactifs DIASCAN (γ) n'ont pas montré de différences systématiques par rapport aux autres réactifs commerciaux (A). Les résultats obtenus à partir de 50 échantillons sont les suivants : Coefficient de corrélation (R²) : 0.999. Equation de régression : Y = 1.2253 x + 2.0433.

Les résultats des caractéristiques de performance dépendent de l'analyseur utilisé. Les résultats des caractéristiques de performance dépendent de l'analyseur utilisé. Ne pas utiliser de plasma. Les anticoagulants inhibent l'enzyme. L'hémolyse élevée interfère sur l'exai. Plusieurs médicaments et d'autres substances interfèrent dans la détermination de la γ-GT ont été rapportées par Young.

REFERENCES

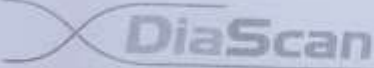
1. Persijn J P et al. J Clin Chem Clin Biochem 1976; (14) 6: 411-417.
2. Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACCP Press, 1995.

CONDITIONNEMENT

Ref		
Ref		
Ref		

DIASCAN INDUSTRIES 1^{er} 651, 15^e 64671 13110, PO. Box 42 13711 ACQUA, Italia
www.diascan.com - 001 - 800-800-13110

Annexe 6 : fiche technique du kit de dosage de l'urée



URÉE BERTHELOT
 Méthode colorimétrique

USAGE PREVU

Pour la détermination de la concentration d'urée dans le sérum, le plasma et l'urine humaine afin d'évaluer la fonction rénale et de surveiller les patients souffrant d'insuffisance rénale ou sous dialyse afin de contrôler l'efficacité de la dialyse.

INTRODUCTION

L'urée est le produit final du métabolisme des protéines. Elle est formée dans le foie à partir de l'ammoniac produit par le catabolisme des acides aminés. Des reins en bonne santé éliminent plus de 90 % d'urée produite par l'organisme, donc, les taux sanguins d'urée indiquent le bon fonctionnement des reins.

Un taux élevé d'urée peut apparaître dans le sang (urémie) dans les cas suivants : régimes alimentaires avec excès de protéines, maladies rénales, insuffisance cardiaque, choc, stress, crise cardiaque récente, brûlures graves, hémorragie gastro-intestinale, déshydratation ou obstruction rénale. Elle augmente également avec l'âge.

Les médicaments qui altèrent la fonction rénale peuvent également augmenter le taux d'urée.

Un faible taux d'urée peut être observé en cas de maladie hépatique grave ou de malnutrition. Elle est également observée lors d'une grossesse normale, chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Le diagnostic clinique doit tenir en compte les données cliniques et les autres données de laboratoire.

PRINCIPE

L'uréase catalyse la conversion de l'urée en ammoniac. Dans une réaction de Berthelot modifiée, les ions d'ammonium réagissent avec un mélange de salicylate, d'hypochlorite et de nitroprussiate pour donner un colorant bleu-vert (indophénol). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon :

$$\text{Urée} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Uréase}} 2 \text{NH}_3 + \text{CO}_2$$

$$\text{NH}_3 + \text{Salicylate} + \text{Hypochlorite} \xrightarrow{\text{Nitroprussiate}} 2, 3\text{-Dicarboxyindophénol}$$

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon.

REACTIFS

Urée R 1 (Tampon)	Tampon Phosphate EDTA Salicylate de Sodium Nitroprussiate de Sodium Urée	120 mmol/L 1 mmol/L 60 mmol/L 3 mmol/L 5 g/L
Urée R 2	Hypochlorite de Sodium (NaClO) Hydroxyde de Sodium Tampon Phosphate	10 mmol/L 400 mmol/L 120 mmol/L
URÉE STANDARD	Concentration de Standard d'Urée	80 mg/dL ou 13,3 mmol/L

EQUIPEMENTS NECESSAIRES MAIS NON FOURNIS

- Spectrophotomètre ou colorimètre mesurant à 578 nm.
- Cuvettes à trajet optique de 3,0 cm.
- Équipement général de laboratoire.

PRECAUTIONS

- R2 : corail provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires.
- En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau et consulter un médecin.
- Porter des gants appropriés et un appareil de protection des yeux/du visage.

STOCKAGE ET STABILITE

- Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'ils sont conservés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des contaminants.
- Ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption.

PREPARATION

Les réactifs et l'étalon sont prêts à l'emploi.

ECHANTILLON

Sérum ou plasma :

Ne pas utiliser de sels d'ammonium ou de fluorure comme anticoagulants.

Urine :

Diluer l'échantillon au 1/100 dans de l'eau distillée.

- L'urée est stable à 2-8°C pendant 3 jours.
- Ne pas utiliser d'échantillons lipémiques.

PROCEDURE

1. Conditions du test :

Longueur d'ondes	578 nm
Trajet optique de la cuvette	3,0 cm
Température	25-25 °C ou 37 °C

2. Mesure : Contre Blanc réactif

Pipetter dans les cuvettes	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif-1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Echantillon	—	—	10 µl
Standard	—	10 µl	—

Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 20-25 °C ou 5 minutes à 37 °C.

Pipetter dans les cuvettes	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif-2	1000 µl	1000 µl	1000 µl

Mélanger et incuber 10 minutes à 20-25 °C ou 5 minutes à 37 °C.

Mesure l'absorbance de l'échantillon (Ac) et du standard (Std) par rapport au blanc réactif.

CALCULS

Urée Conc. (mg/dl) = $\frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ Standard}} \times 80$ (Std. conc.)

Urée (g/24 urine) = mg/dL x volume urine des 24h.

Pour convertir mg/dL en mmol/L, diviser par 6,03.

CONTROLE QUALITE

- Les sérum de contrôle sont recommandés pour surveiller la performance des procédures de dosage. Si les valeurs de contrôle se trouvent en dehors de la plage définie, il faut vérifier l'instrument, les réactifs et le calibrateur pour détecter les problèmes.
- Chaque laboratoire doit établir son propre schéma de contrôle de la qualité et ses actions correctives si les contrôles ne respectent pas les tolérances acceptables.

VALEURS DE REFERENCES

Sérum : 10 - 30 mg/dL (1,66 - 5,32 mmol/L)

Urine : 10 - 35 g/L (1,66 - 5,82 mol/L)

Ces valeurs sont données à titre indicatif ; chaque laboratoire doit établir sa propre gamme de référence.

LINEARITE

- Valeurs sériques jusqu'à 400 mg / dL ou 66,6 mmol/L. Valeurs urinaires jusqu'à 40 g/L ou 6,66 mol/L.
- Pour des valeurs plus élevées, diluer l'échantillon 1 : 1 avec de l'eau distillée, répéter le test et multiplier les résultats par 2.

INTERFERENCES

- Il est recommandé d'utiliser l'hippaine comme anticoagulant.
- Ne pas utiliser de sels d'ammonium ou de fluorure.
- Une liste de médicaments et d'autres substances interfèrent avec le dosage de l'urée a été rapportée par Young.
- L'hémoglobine (> 2 g/L) peut affecter les résultats.

NOTES

- Le test n'est pas influencé par des valeurs d'hémoglobine jusqu'à 2 g/L ou par des valeurs de bilirubine jusqu'à 10mg/dL.
- Le standard contient de l'aide de sodium (0,1%) comme conservateur. Ne pas avaler et éviter tout contact avec la peau et les muqueuses.
- L'hydroxyde de sodium et l'hypochlorite contenu dans le réactif 2 sont des irritants.
- En cas de contact avec les yeux ou les muqueuses, laver immédiatement à l'eau.
- 1mg d'urée correspond à 0,467 mg d'acote uréique.

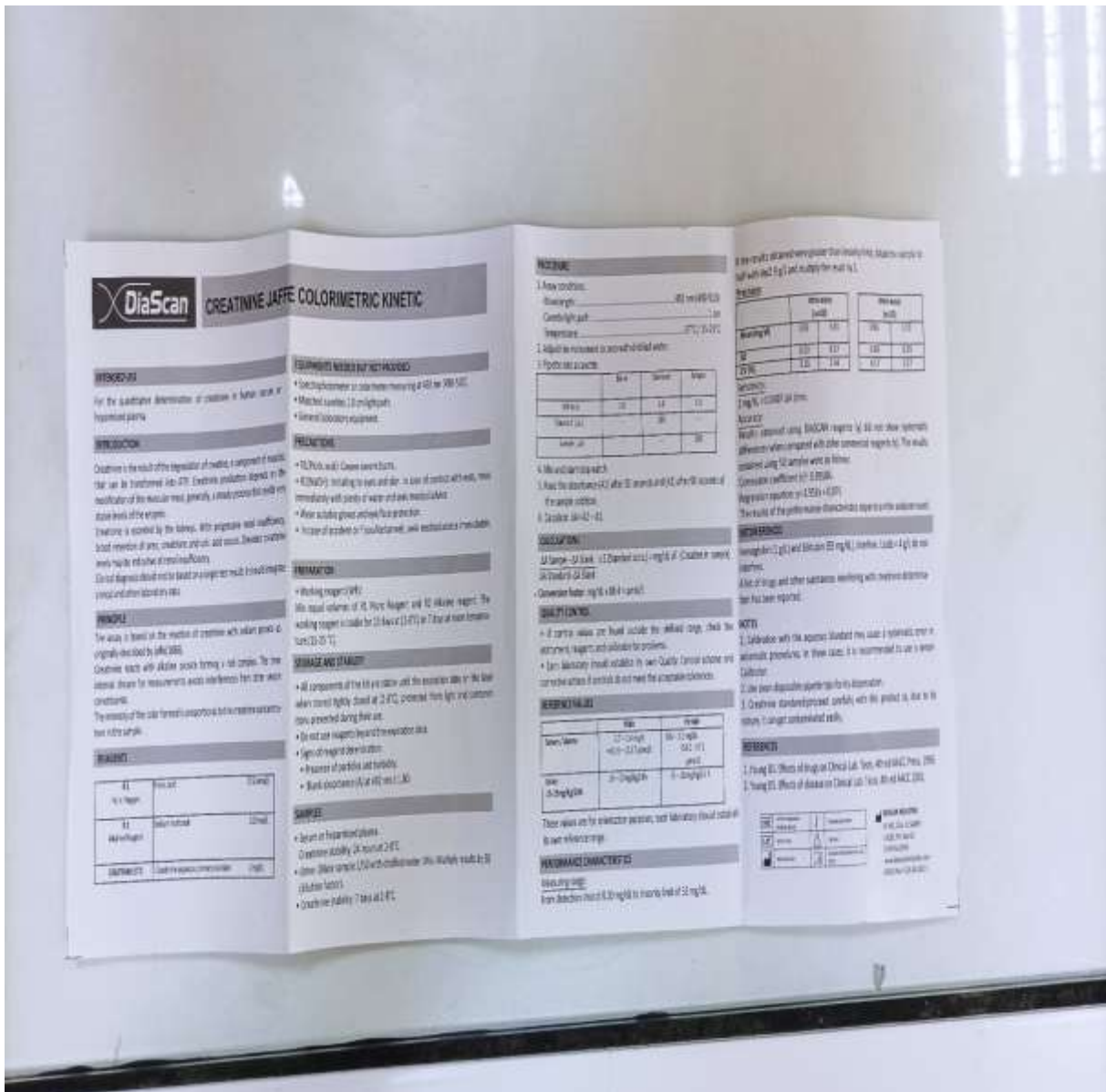
CONDITIONNEMENT

Ref :	
Ref :	

D.V.D.	Dispositif médical de diagnostic in vitro	Fabricant	Cautions
LOT	Numéro de lot	Levels de température	Consultez le mode d'emploi (F03)

DIASCAN INDUSTRIES S'RL VIA. O. VARESE 10, CA. 10, 20142, 20131, ITALY
 www.diascanindustries.com 024388444 - 011.01.20039

Annexe 7: fiche technique du kit de dosage de la créatinine



DiaScan CREATININE JAFFE COLORIMETRIC KINETIC

INTRODUCTION

For the qualitative determination of creatinine in human urine or hospital sera.

INDICATION

Creatinine is the final stable degradation product of creatine, that can be transformed into creatinine by the action of the enzyme creatinase. Creatinine is excreted by the kidney. With progressive renal insufficiency, blood retention of urea, creatinine, potassium and sodium. Several studies have shown that the level of creatinine in the blood is a good indicator of renal function. Creatinine is not reabsorbed in the kidney and is not secreted into the urine.

PRINCIPLE

The assay is based on the reaction of creatinine with alkaline picric acid, originally described by Jaffe (1886). Creatinine reacts with alkaline picric acid forming a red complex. The intensity of the color formed is proportional to the creatinine concentration in the sample.

REAGENTS

11	100 ml	10 mg/ml
12	100 ml	10 mg/ml
13	100 ml	10 mg/ml

EQUIPMENT, REAGENTS AND METHODS

- Spectrophotometer or colorimeter measuring at 510 nm (510 nm)
- Matched cuvettes (10 mm path)
- General laboratory equipment.

PRECAUTIONS

- Do not use with glassware.
- Kit should be installed in a cool and dry area of constant air flow, free from dust and vapors of water and other volatile substances.
- After adding picric acid solution, avoid exposure to light.
- Keep the kit in its original packaging, away from moisture and light.

PROCEDURE

- Working reagent (WR): Mix equal volumes of R1, R2, R3, R4 and R5. The working reagent is stable for 24 hours (24 h) at 2-8°C (refrigerator) and 30 days at room temperature (20-25°C).

STORAGE AND STABILITY

- All components of the kit are stable until the expiration date in the box when stored tightly closed at 2-8°C, protected from light and constant flow, provided during their use.
- Do not use reagents beyond the expiration date.
- Signs of reagent deterioration:
- Presence of particles and turbidity.
- Dark discoloration (24 h) or (30 days).

SAFETY

- Type of hazard/poisoning.
- Irritation/sensitivity (skin contact, 24 h).
- Other safety symbols (check manufacturer's data sheets) such as: (skin irritant).
- Creatinine stability: 7 days at 2-8°C.

REAGENTS

1. Reagent solution	100 ml (10 mg/ml)
2. Creatinine standard	100 ml (10 mg/ml)
3. Picric acid solution	100 ml (10 mg/ml)

	50 µl	100 µl	200 µl
WR	10	10	10
Std. Sol.	10	10	10
Water	10	10	10

1. Mix reagent solution.
2. Add the standards (10, 10, 10) and (10, 10) to each of the sample cuvettes.
3. Add the WR (10, 10, 10).

DISCUSSION

- 11 Sample - 10 mg/ml (10 mg/ml) - 10 mg/ml of Creatinine in water.
- 12 Standard - 10 mg/ml.
- Creatinine factor: 100 (100 µg/ml).

LIMITATIONS

- If certain values are found outside the defined range, check the attachment, reagents, and calibration procedures.
- For laboratory results outside the own Quality Control scheme, use commercial control.

REFERENCES

	100 µl	100 µl
11	100 µl (10 mg/ml)	100 µl (10 mg/ml)
12	100 µl (10 mg/ml)	100 µl (10 mg/ml)
13	100 µl (10 mg/ml)	100 µl (10 mg/ml)

These values are for reference purposes, each laboratory should establish its own reference range.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Measuring range: from detection limit (0.20 mg/dl) to maximum level of 20 mg/dl.

If the results obtained were higher than the maximum, dilute the sample to half with distilled water and multiply the result by 2.

	measured result	reference result
11	100	100
12	100	100
13	100	100

Accuracy: 100% (100 µg/ml).

Recovery: 100% (100 µg/ml).
 Precision: 100% (100 µg/ml).
 Specificity: 100% (100 µg/ml).
 Sensitivity: 100% (100 µg/ml).
 Linearity: 100% (100 µg/ml).
 Interference: 100% (100 µg/ml).
 Stability: 100% (100 µg/ml).
 Robustness: 100% (100 µg/ml).

REFERENCES

1. Jaffe M. Effect of drugs on Creatinine. J. Clin. Invest. 1942; 21: 100-102.
2. Young D. Effect of drugs on Creatinine. J. Clin. Invest. 1942; 21: 103-105.

• If certain values are found outside the defined range, check the attachment, reagents, and calibration procedures.
 • For laboratory results outside the own Quality Control scheme, use commercial control.

• Creatinine standard prepared carefully with the product is due to its nature to avoid contamination.

REFERENCES

1. Young D. Effect of drugs on Creatinine. J. Clin. Invest. 1942; 21: 100-102.
2. Young D. Effect of drugs on Creatinine. J. Clin. Invest. 1942; 21: 103-105.

11	100 µl	100 µl
12	100 µl	100 µl
13	100 µl	100 µl

Annexe 7

Patients	Hépatotoxicité	Néphrotoxicité	ASAT (TGO)	ALAT (TGP)	PAL	GGT	Urée	Créatinine
1	0	0	25	5	180	31	0.37	10
2	0	0	32	29	108	45	0.37	10
3	0	0	28	18	226	35	0.37	7
4	0	0	24	15	124	28	0.56	7
5	0	0	31	21	167	32.2	0.58	7
6	0	0	22	8	259	49.9	0.64	12
7	0	0	26	10	179	43.39	0.74	10
8	0	0	32	26	157	44.35	0.5	9
9	0	0	27	14	126	35.28	0.59	8
10	0	0	27	20	252	33.46	0.32	8
11	0	0	21	5	151	20	0.27	7
12	0	0	20	18	109	37	0.32	11
13	0	0	16	4	166	33	0.28	6
14	0	0	14	3	181	38	0.29	9
15	0	0	20	12	140	22.03	0.3	8
16	0	0	17	13	215	28.71	0.38	8
17	0	0	33	52	126	24.41	0.24	8
18	0	0	33	21	182	28.13	0.37	9
19	0	0	18	11	135	17.75	0.33	7
20	0	0	20	5	193	28	0.24	7
21	0	0	16	11	229	32	0.3	6
22	0	0	17	5	138	36	0.28	8
23	0	0	20	5	178	42	0.39	9
24	0	0	25	6	153	43	0.34	8
25	0	0	18	2	109	42	0.34	8
26	0	0	34	15	151	18.93	0.22	8
27	0	0	20	1	108	18.89	0.28	7
28	0	0	31	14	231	23	0.38	10
29	0	0	19	10	150	17.97	0.24	8
30	0	0	21	30	227	54	0.35	11
31	1	1	32	12	392	68	0.3	28
32	1	0	96	93	117	50	0.34	6
33	1	0	60	60			0.15	8
34	1	1	32	17		117	1.53	14
35	0	0	27	29			0.24	9
36	0	0	18	21	189		0.13	7
37	1	0	47	18	348	52	0.31	9
38	0	1	31	29	248	38	0.63	22
39	0	0	35	11	166	35	0.51	11
40	1	0	24	17	476	50	0.14	7
41	0	0	29	10			0.29	10
42	0	0	26	10			0.22	10
43	0	0	26	14			0.29	9

44	0	0	26	14			0.29	9
45	0	0	30	11	126	30	0.21	7
46	1	0	48	79	143	62	0.38	9
47	0	0	29	13	258	19	0.29	7
48	0	0	28	14	169	45	0.41	9
49	0	0	28	11			0.28	44
50	0	0	12	13	147	40	0.25	9
51	0	0	17	10	300	34	0.18	7
52	1	1	28	10	286	233	0.8	71
53	0	0	48	23	197		0.34	9
54	1	0	102	23	228	67	0.29	8
55	0	0	31	23	200	45	0.22	8
56	0	0	18	10			0.35	10
57	0	0	17	11			0.2	8
58	0	0	30	21			0.25	7
59	0	0	31	26			0.23	10
60	0	0	19	54			0.4	11
61	0	0	19	20	243	39	0.3	9
62	0	0	30	10			0.32	10
63	0	0	24	47		48	0.32	11
64	0	0	13	20	177	34	0.44	15
65	0	0	20	15	190	48	0.22	12
66	1	0	90	12	338	7	0.3	10
67	1	1	28	27	428	59	1.45	23
68	0	0	11	15	243	36	0.33	11
69	0	0	15	10	100	30	0.28	6
70	0	0	26	16		35	0.28	40
71	0	0	29	28	122	57	0.47	10
72	0	0	34	48			0.27	10
73	0	0	29	23			0.34	9
74	0	0	46	13			0.24	9
75	0	0	19	19			0.15	7
76	0	0	14	12			0.17	9
77	0	0	28	10			0.29	8
78	0	0	13	10			0.29	9
79	0	0	21	13	151	44	0.23	10
80	0	0	47	17			0.23	11
81	0	0	25	10		62	0.15	8
82	0	0	19	12			0.27	10
83	0	0	25	15			0.5	8
84	0	0	35	25			0.3	10
85	0	0	14	12			0.25	11
86	0	0	25	28	235		0.3	9
87	0	0	19	10	219	49	0.49	8
88	0	0	22	34	212	40	0.25	7
89	0	0	10	18			0.39	13

90	0	0	27	10	244	36	0.26	12
91	0	0	44	15	162	21	0.23	6
92	0	0	29	18	142	39	0.22	7
93	0	0	20	13	191	20	0.27	7
94	0	0	53	11			0.42	10
95	0	0	10	11			0.19	10
96	0	0	36	11	87	68	0.22	8
97	0	0	37	38			0.3	8
98	0	0	24	13			0.34	10
99	0	0	75	11			0.22	7
100	0	0	42	57	127	44	0.28	10
101	0	0	12	10		60	0.24	10
102	0	0	24	25	139	60	0.28	8
103	0	0	10	15			0.15	6
104	0	0	35	17			0.28	10
105	0	0	30	16	169	72	0.22	8
106	0	0	25	32			0.24	8
107	1	0	70	80			0.4	11
108	0	0	25	35			0.15	6
109	0	0	21	13			0.28	9
110	1	0	47	32	737	227	0.17	9
111	0	0	23	13	247	56	0.4	12
112	0	0	32	30	208	62	0.36	13
113	0	0	16	10			0.31	9
114	0	0	24	11	162	27	0.35	9
115	0	0	20	9	143	35	0.16	6

Résumé

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est un médicament couramment employé en raison de ses propriétés analgésiques et antipyrétiques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la fonction hépatique et rénale chez 115 patients utilisant le paracétamol à des doses thérapeutiques, en analysant leurs paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT, Urée et Créatinine). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du test ANOVA pour les variables quantitatives et du test Khi-deux pour les variables qualitatives. Nous avons étudié l'impact de différents facteurs sur le risque de toxicité hépatique et rénale chez 115 patients qui consommaient le paracétamol incluant l'âge, le sexe, les maladies préexistantes et les traitements en cours.

Les résultats ont montré que seulement 13 patients (11%) ont développé une toxicité hépatique et 5 patients (4%) ont présenté une toxicité rénale. L'analyse a révélé que le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale étaient des facteurs de risque statistiquement significatifs pour la toxicité hépatique ($p < 0.05$), de même les facteurs (âge, sexe, diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaire et l'insuffisance rénale) semblaient augmenter le risque de toxicité rénale ($p < 0.05$).

Bien que ces associations aient été identifiées par le test ANOVA et Khi-deux, les différences n'ont pas été statistiquement significatives dans l'analyse de régression logistique binaire, probablement en raison de la taille limitée des sous-groupes.

Mots clés : Acétaminophène, Khi-deux, Régression logistique, Hépatotoxicité, Néphrotoxicité.

Abstract

Paracetamol, also known as acetaminophen, is a drug commonly used for its analgesic and antipyretic properties.

The aim of this study was to evaluate hepatic and renal function in 115 patients using paracetamol at therapeutic doses, by analyzing their biochemical parameters (ASAT, ALAT, PAL, GGT, Urea, and Creatinine). Statistical analyses were performed using the ANOVA test for quantitative variables and the Chi-square test for qualitative variables. We studied the impact of various factors on the risk of liver and kidney toxicity in 115 patients taking paracetamol, including age, gender, pre-existing diseases and current treatments.

The results showed that only 13 patients (11 %) developed liver toxicity and 5 patients (4%) had renal toxicity. Analysis revealed that diabetes, hypertension, cardiovascular disease and renal insufficiency were statistically significant risk factors for liver toxicity ($p < 0.05$), while age, gender, diabetes, hypertension, cardiovascular disease and renal insufficiency appeared to increase the risk of renal toxicity ($p < 0.05$).

Although these associations were identified by ANOVA and Chi-square tests, the differences were not statistically significant in binary logistic regression analysis, probably due to the limited size of the subgroups.

Key words: Acetaminophen, Chi-square, Logistic regression, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity