

PARACETAMOL : La dose fait-elle le venin ?

Nicolas Donzé, Biologiste FAMH en chimie clinique, Toxicologue forensique SSML.
Hôpital du Valais, ICH, Service de chimie clinique et toxicologie

Introduction

La toxicologie se fonde sur un principe de Paracelse (médecin suisse, 1493 – 1541) selon lequel seule la dose fait le venin (*Sola dosis facit venenum*). Il s'applique également à toutes les molécules que l'on utilise comme médicament, le paracétamol y compris. Le nom "*paracétamol*" vient de la contraction de para-acétyl-amino-phénol et est également nommé acétaminophène, pour N-Acétyl-Para-AminoPhénol (APAP).

Très populaire, le paracétamol est souvent considéré par les patients comme un médicament absolument sans danger que l'on peut donc consommer sans modération. Aux urgences de l'Hôpital du Valais, le paracétamol est détecté dans 27 % des cas de patients pour lesquels un dépistage toxicologique est demandé. Dans ce contexte, une étude américaine rapporte que la prise d'antalgique en automédication a été admise chez 83 % des personnes interrogées [1], dont 15 % en avouait une consommation quotidienne. Le paracétamol représentait le 33 % des produits utilisés, après l'ibuprofène (38 %) et avant l'aspirine (16 %). Le paracétamol peut être hépatotoxique et de nouvelles études semblent montrer qu'il pourrait être particulièrement toxique dans certaines catégories de la population, à savoir les patients en surpoids et/ou obèses. Ceux-ci, selon l'OMS, représentent en 2016 plus de 1.9 milliard d'adultes (en surpoids (BMI > 25), dont 650 millions sont obèses (BMI > 30), soit environ 25 % de la population mondiale.

Le but de cette courte revue est de mieux connaître, en parcourant son histoire, le paracétamol et de permettre une réflexion sur ce médicament qui sied bien à notre société du "*tout, tout de suite*". En effet, la patience, accepter de prendre le temps, d'être un peu fiévreux, d'avoir mal à la tête, de se reposer, disparaît dans notre "pharmaco-narco-société", dans laquelle les béquilles chimiques semblent nécessaires pour nos activités quotidiennes. Le "*pourquoi suis-je malade ?*" disparaît derrière l'efficace "*comment éteindre un symptôme et continuer à travailler ?*".

Les progrès de la science et de la pharmacologie ont depuis longtemps donné des outils à l'humanité pour alléger ses souffrances, et c'est heureux. Mais peut-être faudrait-il repenser ce que veut dire thérapie, et remettre le médicament à son humble place dans la médecine. Parfois utile, un médicament n'est pas forcément toujours nécessaire et il n'est que rarement **LA SOLUTION**.

Le paracétamol : une marge thérapeutique étroite

Le paracétamol est l'antipyrétique et analgésique le plus utilisé [2]. Il est en vente libre et considéré comme un médicament sans danger aux doses thérapeutiques. Mais sa consommation demande une grande prudence car l'intervalle thérapeutique est étroit. L'organe le plus fragile en cas de consommation abusive ou non contrôlée est d'abord le foie. Pour les services d'urgences, le challenge de la prise en charge d'un patient suspecté d'une intoxication au paracétamol implique de connaître la dose, le type de galénique, le motif de la consommation (Tentamenⁱ, fièvre, douleur) et l'heure de la prise. On estime qu'en cas d'ingestion unique, le risque d'atteinte hépatique est faible si la dose ingérée est inférieure à 150 mg/L.

Le nomogramme de Rumack et Matthew est l'outil d'évaluation du risque en cas d'intoxication aiguë.

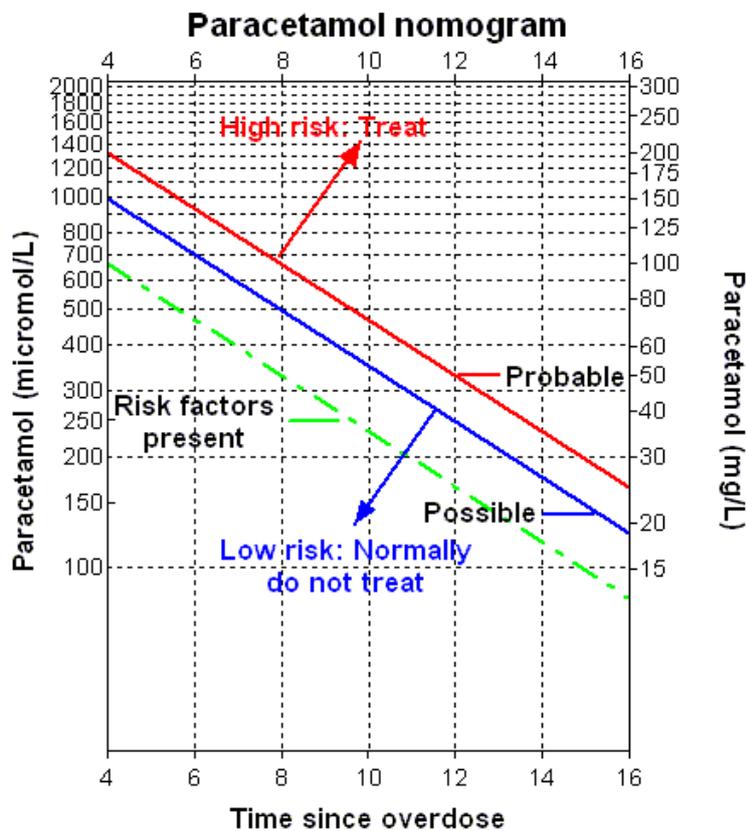


Figure 1 : Normogramme de Rumack et Matthew

Celui-ci indique une probabilité de risque selon deux paramètres, la concentration de paracétamol et l'intervalle de temps après l'ingestion. Par précaution, la ligne supérieure correspondant au seuil de 200 mg/L a été abaissée de 25% (à 150 mg/L) à la demande des autorités sanitaires américaines (FDA). Lors d'une suspicion d'intoxication aiguë, il est important de réaliser un dosage quatre heures au minimum après la prise toxique. Si entre quatre et huit heures après l'ingestion, la paracétamolémie est supérieure au seuil critique, un traitement de N-acétylcystéine (NAC), l'antidote de choix, est administré. Si le temps écoulé entre l'ingestion et l'arrivée aux urgences est supérieur à 8 heures, le traitement de NAC est mis en place avant même une paracétamolémie. Si les résultats ne confirment pas une présence de paracétamol, le traitement est interrompu.

Histoire du paracétamol : L'erreur est humaine, mais...

Le paracétamol serait le fruit d'une suite d'erreurs et de mauvaises décisions qui ont abouti à son utilisation dans sa forme actuelle [3]. L'histoire du paracétamol semble commencer en 1884 dans une clinique de Strasbourg. Deux jeunes assistants, A. Cahn et P. Hepp, demandèrent à leur patron, le professeur Adolf Kussmaul, un conseil pour le traitement d'un patient souffrant de différentes pathologies dont une infestation à des vers intestinaux. Le conseil fut la prescription d'un antiseptique intestinal connu à cette époque-là : le naphthalène. Après la prise de cette molécule, aucune amélioration ne fut observée, exceptée une diminution de la fièvre. Surpris, les deux assistants demandèrent au pharmacien, chez qui ils avaient commandé le naphthalène, si ce médicament était connu pour des effets antipyrétiquesⁱⁱ. Le pharmacien dut reconnaître qu'il s'était trompé et qu'il leur avait donné une autre molécule, de l'acétanilide.

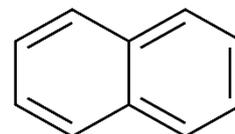


Figure 2 : Naphtalène

Ainsi commence la grande aventure de l'antipyrétique du XX^{ème}. En effet, très surpris par cette propriété de l'acétanilide, les deux assistants réalisèrent des tests sur des animaux, puis, le traitement fut évalué sur une vingtaine de patients chez qui cette qualité antipyrétique fut confirmée. Léger bémol à l'enthousiasme des deux médecins fut l'observation d'un surprenant effet secondaire : une cyanoseⁱⁱⁱ, mais qu'ils considèrent comme négligeable. Ainsi, apparut un nouvel antipyrétique à base d'acétanilide, nommé "antifebrin".

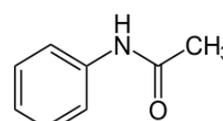


Figure 3 : acétanilide

Cet "antifebrin" venait compléter la gamme des médicaments antipyrétiques comme la phénazone mise sur le marché peu de temps avant.



Image 1 : Antifebrin

Mais son utilisation généralisée aboutit à de nombreux cas de cyanoses. Ceci mit fin à l'histoire de ce produit. Alors que faire, vu l'intéressant effet antipyrétique ? Les chercheurs remirent l'ouvrage sur le métier et travaillèrent sur un dérivé qui ne présenterait pas cet effet secondaire.

La réponse se trouva dans un métabolite : la phénacétine. En suivant les protocoles actuels de mise sur le marché, comme ceux de la FDA, ce dérivé de l'acétanilide, n'aurait probablement pas été validée. En effet, aucune étude clinique sérieuse n'a été réalisée. Cette molécule semblait présenter moins de toxicité et surtout, avait un grand avantage, non négligeable : son très bas coût de production à partir d'une molécule déjà utilisée pour la synthèse d'autres médicaments de l'époque^{iv}. Cela pourrait expliquer sa production sans remise en question.

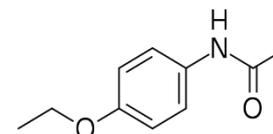


Figure 4 : phénacétine

Dès lors, les chercheurs de grandes compagnies pharmaceutiques travaillèrent sur cette phénacétine, nouvelle panacée. Les études sur son métabolisme ont rapidement conduit à un probable métabolite intéressant, le paracétamol, qui présentait également des effets antipyrétiques.

Les discussions quant à l'usage de ce métabolite, comme antipyrétique, furent stoppées par un pharmacologue qui l'estimait moins efficace que la phénacétine et qui n'en recommanda pas l'utilisation, surtout à la vue d'un probable effet secondaire particulier : la cyanose.

Mais la recherche continua et, en 1946, des scientifiques américains, en travaillant sur le métabolisme de la phénacétine démontrèrent que le paracétamol était effectivement son principal métabolite. De plus, les études semblaient démontrer que le paracétamol était plus efficace et moins toxique que la phénacétine qui pouvait se métaboliser en aniline. Il fut aussi découvert que le métabolisme de la phénacétine ne s'arrêtait pas à la production de paracétamol, mais, on le verra plus tard, à un composant hautement réactif produit par oxydation, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQ1),

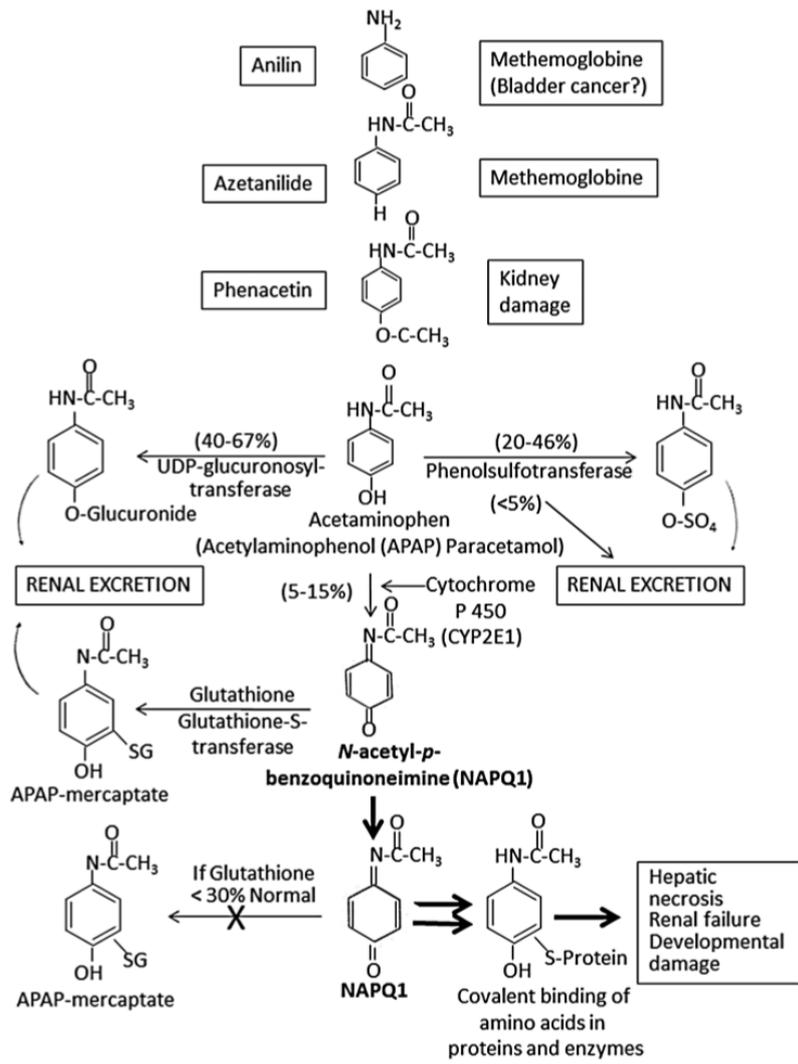


Figure 5 : métabolisme de la phénacétine [2]

Ainsi grandissait le marché des antipyrétiques analgésiques. Pendant environ 50 ans, l'aspirine introduite en 1899, la phénazone, en 1884, l'acétanilide, rapidement remplacé par la phénacétine (1887) étaient les médicaments de choix.

Les progrès de l'économie dans les années 1950, caractérisé par la naissance de la société de consommation, participeront à la fin de l'histoire de la phénacétine qui sera remplacée par le paracétamol. C'est en Suisse, dans l'industrie horlogère, qui se doit d'être exigeante et qui exerce une forte pression sur un personnel souvent féminin, que la phénacétine va se faire remarquer.

Pour supporter une lourde charge de travail, le stress, alléger les douleurs de la position de travail et les maux de tête, le personnel avait à sa disposition un surprenant goûter : une tartine de beurre dans laquelle était écrasé du Saridon® (*caféine, phénacétine, propylphénazone et barbiturates*). D'autres pastilles contenant toujours de la phénacétine, de l'aspirine et de la caféine étaient également consommées contre les maux de tête et ce avec du café. Cela n'inquiéta personne jusqu'à la surprenante augmentation de l'incidence de néphrites interstitielles dans le Jura suisse. Dans une population de 30 à 50 ans, plutôt chez des femmes, travaillant souvent dans l'industrie horlogère, on observa une pathologie (une intoxication chronique en réalité) aux symptômes singuliers : d'abord apparaissait une légère hypertension, puis une néphrite interstitielle avec une pigmentation de la peau et des décès prématurés suite à un infarctus ou une insuffisance cardiaque. Ce qui mit les médecins sur la piste de la cause était que toutes ces patientes présentaient un point commun : elles souffraient de maux de tête et consommaient régulièrement du Saridon®. Des investigations furent entreprises et ces recherches jugèrent coupable de cette épidémie ... la phénacétine. Ainsi se termine, en 1953, l'histoire de la phénacétine qui fut remplacée par son métabolite, le paracétamol.

Était-ce une bonne idée ? “ *Errare humanum est, sed persevare diabolicum* ” disait Sénèque. Fallait-il continuer avec les dérivés de l'acétanilide ? Le paracétamol ne causerait pas de méthémoglobinémie^{vi}. Mais, il ne présente pas le visage d'un parfait innocent, à cause de l'un de ses métabolites, le NAPQ1, qui est métabolisé dans le foie et les reins par le CYP 450 et dont l'hépatotoxicité est connue.

Ainsi, le paracétamol fut mis sur le marché à la place de la phénacétine dont les effets néphrotoxiques avaient été mis en évidence, en Suisse en particulier où ce médicament était consommé sans aucune retenue.

Ainsi, le paracétamol est devenu le médicament antipyrétique préféré. Avec efficacité d'ailleurs, le marketing martèle qu'il est le médicament présentant le moins d'effets secondaires et de toxicité en comparaison avec l'aspirine^{vii} ou les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) introduits un peu plus tard. En effet, ces derniers peuvent induire des problèmes gastro-intestinaux, des dommages sur les reins, des saignements, des symptômes d'asthme et des problèmes cardio-vasculaires, tels que l'hypertension, des infarctus, et, en usage à haute dose, des insuffisances cardiaques. Ainsi sans aucune étude épidémiologique, le paracétamol fut vendu comme l'antipyrétique idéal.

Le paracétamol : un poison ?

Depuis son introduction officielle en 1955, le paracétamol est le plus consommé des analgésiques antipyrétiques. Il est, selon les protocoles médicaux [4], un médicament très sûr s'il est consommé dans les doses thérapeutiques (maximum 4000 mg par 24 heures). Dès 1966, l'overdose de paracétamol est reconnue pour induire des nécroses hépatiques parfois fatales. Il est de plus observé que dans une certaine population, comme les patients obèses ou les alcooliques, la prise normale de paracétamol peut conduire à une atteinte hépatique. Aux Etats-Unis, le paracétamol est le produit le plus associé à une pathologie hépatique (drug induced liver injury, DILI) et représente 50 % des cas d'insuffisance hépatique aiguë et 20 % des cas de transplantation hépatique.

Le traitement de choix dans les 12 heures après l'intoxication est limité à la prise de N-acétyl-cystéine [5], puis dans les cas sévères, seul une greffe hépatique peut sauver le patient. En fait, une intoxication hépatique au paracétamol peut être divisée en deux phases : d'abord, après l'absorption, la concentration trop élevée de paracétamol est rapidement métabolisée par les hépatocytes (CYP2E1) en différents intermédiaires toxiques (dont le **N-Acétyl-P-benzoQuinone** imine, le NAPQ1) qui induisent un gonflement cellulaire suivi par une nécrose cellulaire. Puis, les composants cellulaires sont libérés dans le milieu extracellulaire avec une activation de molécules pro-inflammatoires qui génère une inflammation du tissu hépatique.

Le paracétamol n'est pas toujours consommé seul et peut être associé à d'autres antidouleurs comme les opioïdes. Cette association favorise également une hépatotoxicité. Aux Etats-Unis, plus de 130 millions de prescriptions ont été rédigées pour cette association de médicaments en 2010. Ainsi, au moins 6 % de ces prescriptions dépassaient les 4000 mg de paracétamol par jour. Parmi les patients présentant une overdose non intentionnelle, 63 % utilisait une association de paracétamol et un opioïde. Dans ce contexte, la FDA exige désormais une diminution de la quantité de paracétamol dans les médicaments combinés.

La dose thérapeutique se situe entre 10 et 15 mg/kg par dose chez un enfant et entre 325 et 1000 mg par dose pour un adulte, donnée chaque 4 à 6 heures avec une dose quotidienne maximale de 80 mg/kg chez l'enfant et de 4000 mg chez l'adulte. La concentration thérapeutique se situe entre 65 et 130 micromol/L (10 – 30 g/l^{viii}). La demi-vie d'élimination se situe entre 2 et 4 heures et augmente chez les patients qui développent une hépatotoxicité.

Une consommation supérieure à 350 mg/kg induit une toxicité hépatique sévère (concentration d'ASAT et d'ALAT supérieure à 1000 IU/L), et une ingestion supérieure à 250 mg/kg chez un enfant ou supérieure à 12'000 mg pendant 24 heures est toxique.

Des études récentes ont permis de mieux connaître le métabolisme du paracétamol et le mécanisme de l'effet antipyrétique. En fait, et c'est une surprise, le paracétamol, comme les AINS (*anti-inflammatoire non stéroïdiens*), bloque la production de prostaglandines, en inhibant l'action de la cyclooxygénase dans le système nerveux central et dans des tissus périphériques.

Ainsi, le paracétamol et les AINS présenteraient les mêmes mécanismes et donc les mêmes effets secondaires, à savoir, une augmentation de la pression artérielle, une aggravation des pathologies du système digestif et augmentations des risques d'infarctus. En injection intraveineuse à haute dose, il inhibe la coagulation sanguine. Le paracétamol pourrait induire également un léger effet pseudo-allergique, comme l'aspirine avec asthme, jusqu'au développement d'un choc anaphylactique.

En fait, de nombreuses études montrent que le paracétamol reste la cause principale des insuffisances hépatiques aiguës (ALF) et des greffes hépatiques. Le nombre de greffes hépatiques est d'ailleurs deux fois plus important pour des prises normales de paracétamol que pour tous les anti-inflammatoires mis ensemble.

Le paracétamol, considéré comme fiable, est toujours utilisé chez la femme enceinte jusqu'à l'accouchement. Or, est-ce une bonne idée lorsque l'on sait que le paracétamol, comme les AINS, est un inhibiteur de la cyclooxygénase et donc de la production des prostaglandines ? Bien que ces événements restent rares, des études montrent que la fermeture précoce du *ductus arteriosus*^{ix}, une conséquence typique de l'inhibition des prostaglandines, peut être provoquée par le paracétamol, comme par l'ibuprofène. Mais on ne comprend encore pas totalement la relation entre cet effet du paracétamol sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et l'hépatotoxicité, avec une augmentation des enzymes hépatiques, présents même en consommation correcte chez des patients sains. D'autres études montrent que chez la femme enceinte, le paracétamol présenterait de nombreux dangers comme une perturbation de la fertilité chez l'homme et la femme. [8], une augmentation du risque de développer de l'asthme, et même une perturbation du développement psychosocial de l'enfant.

En fait la prise de paracétamol pendant la grossesse perturbe la bonne construction du fœtus. Jusqu'à récemment, on croyait que le métabolite réactif du paracétamol (NAPQ1) était produit par l'action du CYP P450 uniquement dans le cas où il y avait surcharge des voies métaboliques. Or, il apparaît que ce n'est pas le cas. En effet, le paracétamol, qui traverse facilement la barrière placentaire, est métabolisé en NAPQ1 chez la mère et même chez le fœtus dès que les enzymes nécessaires sont présents.

Le mécanisme normal de détoxification, i.e. la glucuronidation et la sulfatation, permet la transformation du paracétamol en NAPQ1 grâce à l'activité du CYP P450. Le NAPQ1 réagit avec des groupes sulfhydryl, e.g. dans le glutathion (GSH), pour sa détoxification. L'antidote classique contre le paracétamol est le N-acétylcystéine (NAC) qui restaure le niveau de GSH et donc protège le foie. Mais il apparaît que ce serait la production de complexes protéines-paracétamol (*protein adduct*) qui serait le mécanisme à la base de la toxicité du paracétamol. La formation de ces complexes dans les mitochondries bloque la chaîne respiratoire qui active la mise en route d'une nécrose cellulaire [6]. La toxicité du paracétamol, par son métabolite, le NAPQ1, peut, à dose normale, induire une insuffisance aiguë et même le décès chez des patients mal nourris ou alcooliques. Une overdose de paracétamol peut également être néphrotoxique. Il a été en effet démontré que les métabolites de conjugués du paracétamol et du glutathion attaquent les reins. De plus, le NAPQ1 peut également être reconnu comme un signal générant un asthme.

Comme le paracétamol est éliminé rapidement [$T_{1/2}$: ~1 h, environ 8 h chez le nouveau-né], il est difficile de prouver la consommation de paracétamol chez un patient souffrant d'une insuffisance hépatique aiguë. Mais un marqueur peut maintenant être mis en évidence par chromatographie : un paracétamol lié de manière covalente à la cystéine de certaines protéines est détectable dans le corps pendant plusieurs jours.

Ce dosage chez des patients sains montre que même une consommation correcte de paracétamol induit la production de ces complexes paracétamol-protéines, lesquels peuvent même être retrouvés chez des fœtus, par le passage de la barrière placentaire.

Pour terminer, une étude récente [9] rapporte même le cas d'une pancréatite, accompagné d'une acidose métabolique, dont l'origine est une surconsommation de paracétamol.

Le paracétamol et l'obésité

Le risque de développer des pathologies [10] hépatiques avec la prise de paracétamol dépend de la dose en général, mais, même consommé en respectant les normes, le paracétamol peut induire une intoxication chez des personnes qui présentent une fragilité à cause de facteurs prédisposant, comme des dysfonctions des mitochondries hépatiques, des déficiences enzymatiques d'origines génétiques, la malnutrition, l'alcoolisme chronique et la stéatose hépatique non alcoolique (*NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease*) qui touche particulièrement les patients obèses.

La stéatose hépatique non alcoolique implique un large spectre de lésions hépatiques chez des patients obèses allant d'une stéatose à une cirrhose. Dans certains pays, comme les Etats-Unis, la prévalence de NAFLD dans la population générale s'élève à 20 % chez les adultes et 10 % chez les enfants et les adolescents. En fait, une majorité de patients en surpoids (BMI > 25) et obèses (BMI >30), développe des "foies gras" caractérisés par de larges vacuoles de lipides dans les hépatocytes. L'obésité conduit à cette accumulation à cause du développement d'une résistance à l'insuline qui favorise la redistribution des lipides des adipocytes et une plus haute lipogenèse *de novo* dans les hépatocytes. Au bout d'un certain temps, cette affection (NAFLD) se transforme en stéatose hépatique non-alcoolique (*NASH, nonalcoholic steatohepatitis*) qui se caractérise par une situation d'inflammation nécrosante avec dégénération et apoptose des hépatocytes. Les facteurs importants que l'on trouve dans cette pathologie incluent un stress oxydatif, une peroxydation des lipides, une dysfonction mitochondriale et une surproduction de cytokines à la fois pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. Cette perturbation de la chaîne respiratoire et l'induction de l'activité du cytochrome CYP2E1 surstimulent la production de ROS (reactive oxygen species).

La prise de paracétamol dans cette situation pathologique peut induire encore plus facilement une toxicité hépatique. La partie du métabolisme du paracétamol qui pose un problème est la production du NAPQ1 par différents cytochromes, en particulier le CYP2E1 et le CYP3A4. Il apparaît que le CYP2E1 voit son activité hépatique plus importante chez les patients obèses, augmentant donc la production de NAPQ1. En principe, le NAPQ1 est ensuite détoxifié par le Glutathion (GSH), mais lorsque celui-ci manque, le NAPQ1 se lie à des protéines mitochondriales, ce qui induit la cascade d'évènements, décrite précédemment, conduisant à une nécrose cellulaire.

Dans le même sens, une étude montre que chez une personne souffrant de NAFLD, la probabilité de développer une atteinte hépatique aiguë est 7 fois plus élevée. Mais ce qui ressort surtout est que le risque d'hépatotoxicité est plus le fruit de la NAFLD que de l'obésité. Un obèse sans NAFLD ne présenterait pas plus de risque qu'un patient normal. De nombreuses études sont en cours pour mieux comprendre ce mécanisme.

Conclusion : le paracétamol est-il un poison ou un médicament ?

Considéré comme très sûr et vendu sans aucun contrôle dans certains pays, et sur internet, dans des boîtes pouvant contenir jusqu'à 200 pastilles de 500 mg, il est l'un des médicaments les plus consommés en automédication. Ce genre de conditionnement semble d'ailleurs reléguer cet antidouleur et antipyrétique au rang d'une sucrerie. La quantité maximale de paracétamol consommable par jour est de 4'000 mg (8 pastilles) et la dose toxique se situe autour de 12'000 mg (24 pastilles) sur une période de 24 heures. Ainsi la vente d'une boîte de 200 pastilles permettrait l'intoxication de presque 10 personnes. Alors comme cette courte revue le montre, le paracétamol présente de nombreuses qualités, mais derrière lesquelles se cachent des effets secondaires plus toxiques que ce qui avait été estimé.

Il est intéressant de voir que sur le site de la FDA, sous la rubrique Acetaminophene^x on trouve l'information suivante :

A la question :

"Y-a-t-il des risques à prendre trop de paracétamol ?

La réponse est :

"Oui, le paracétamol peut causer de sérieux dommages au foie si vous en consommez trop. Il est très important de suivre les recommandations de votre médecin et du mode d'emploi."

La FDA rajoute encore que :

"vous ne sentirez pas tout de suite les signes et les symptômes d'une affection hépatique (perte d'appétit, nausées et vomissements) que vous pourriez confondre avec une autre maladie, comme la grippe. Le dommage hépatique peut devenir une insuffisance hépatique aiguë qui peut conduire à la mort en quelques jours."

"*Primum non nocere*^{xi}" doit rester le principe de la médecine moderne. L'utilisation du paracétamol respecte-t-elle cette pierre angulaire sur laquelle se construit la mission des thérapeutes ? La toxicité du paracétamol n'a jamais vraiment été testée. D'ailleurs, la Food and Drug Administration (FDA) commence à s'en inquiéter et recommande la diminution des doses et la prise d'autres antalgiques avec le paracétamol.

Peut-être la solution se trouve-t-elle dans l'éducation du patient, la diminution de la dose, une vente sous contrôle et de nouvelles études pharmacologiques ? Les pistes sont multiples. En tous les cas, une réflexion doit se faire avec ce produit et il reste encore beaucoup de travail pour comprendre le fonctionnement de ce paracétamol.

La problématique de ce produit est bien résumée dans le tableau suivant [11] :

Paracétamol

Avantages (à dose thérapeutique)	Inconvénients
Application thérapeutique large	Métabolite toxique (NAPQ1), et complexe protéine-paracétamol
Bien toléré	Petite marge thérapeutique
Bonne biodisponibilité par voie oral (T1/2 ~2h)	Application à long terme peut induire <ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction rénale - Hypertension - Augmentation de la prévalence des infarctus
Élimination rapide	Faible efficacité thérapeutique Plusieurs prises quotidiennes pour un effet analgésique (jusqu'à 4 prise par jour)
Faible interaction avec d'autres drogues	
Faible toxicité à dose faible pour le tractus digestif et les reins	
Faible toxicité pour les enfants	
Peu d'effets secondaires	Toxicité hépatique Augmentation de l'activité des aminotransférase, même à dose thérapeutique Augmentation de la toxicité hépatique chez les alcooliques Consommé avec des AINS, induit une plus grand prévalence des ulcères gastriques.
Différentes présentations possibles	

Alors en cas de fièvre ou de douleurs dois-je prendre du paracétamol ? Pourquoi pas, mais avec grande modération, en dose minimale et surtout avec l'avis d'un pharmacien ou d'un médecin. L'automédication n'est jamais bonne.

Références

- [1] Rev Med Suisse 2010; volume 6. 1338-1341
- [2] Rev Med Suisse 2013; 9: 1478-82
- [3] Eur J Pain 19 (2015) 953 – 965
- [4] Food and Chemical Toxicology 118 (2018) 709 - 718
- [5] UpToDate: Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis, May 2018
- [6] Cells 2018, 7, 88; doi:10.3390
- [7] JOP. J Pancreas (Online) 2009 Sep 4; 10(5):550-553.
- [8] TOXICOLOGICAL SCIENCES, 150(1), 2016, 178–189
- [9] Br J Clin Pharmacol 2015; 81,2: 210-222
- [10] Liver Int : 2014 : 34 : e171 – e179
- [11] Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research, Vol. 71 No. 1

ⁱ *Tentative de suicide*

ⁱⁱ *Antipyrétique : on peut dire aussi fébrifuge. Médicament pour le traitement de la fièvre*

ⁱⁱⁱ *Symptôme clinique consistant en la coloration bleutée que prennent la peau et les muqueuses lors d'hypoxémie (diminution de la teneur du sang en oxygène).*

^{iv} *Le para-nitrophénol, pour la synthèse de dianisidine, utilisé dans la fabrication de 'aniline dyes'*

^v *L'erreur est humaine, mais persévérer est diabolique.*

^{vi} *Forme oxydée de l'Hémoglobine sous forme de fer ferrique (Fe³⁺) représentant moins de 1% de l'Hb totale à l'état physiologique. Incapable de se lier à l'oxygène, la MetHb est à l'origine d'une hypoxie tissulaire et d'une coloration brune du sang. (<http://www.urgences-serveur.fr/Methemoglobinemie-Intoxication-au,1641.html>)*

^{vii} *syndrome de Reye's chez les enfants*

^{viii} *Facteur de conversion de 6.62 (TIETZ)*

^{ix} *Le canal artériel, ou conduit artériel, est un vaisseau sanguin, fonctionnel uniquement chez le fœtus qui relie le tronc pulmonaire à l'aorte et permet au sang d'éviter la circulation pulmonaire. En effet, l'oxygénation du sang fœtal se fait via le placenta et non par les poumons. Chez l'adulte, le canal artériel donne un reliquat embryologique non fonctionnel appelé ligament artériel.*

^x <https://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm168830.htm>

^{xi} *D'abord ne pas nuire ou d'abord, ne pas faire de mal.*