

Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson

Endocrinologue
michelgerson@gmail.com

Toxicité hépatique du paracétamol aux doses thérapeutiques. Quels sont les patients à risque ?

• Mots clés: acétaminophène; hépatotoxicité [acetaminophene; hepatotoxicity]

Une étude menée au CHU de Rennes [1] montre l'utilisation fréquente de posologies jugées excessives chez les patients considérés comme à risque accru d'hépatotoxicité.

L'étude

Les auteurs expliquent que leur étude a été menée après la notification au Centre de pharmacovigilance d'un cas mortel d'hépatite aiguë cytolytique survenue après deux jours de prise de paracétamol à la dose de 4 g par jour. Dans l'histoire de ce patient, âgé de 72 ans, on notait un alcoolisme, une cachexie et une stéatose hépatique. Ils ont analysé toutes les prescriptions de paracétamol effectuées pendant une semaine chez les patients de plus de 18 ans hospitalisés au CHU, soit 1842 patients.

Ont été considérés comme à risque accru d'hépatotoxicité les patients présentant :

- un âge de plus de 75 ans ;
- un poids de moins de 50 kg ;
- une dénutrition ;
- un alcoolisme chronique ;
- une hépatite virale chronique ;
- une infection à VIH ;
- une insuffisance rénale chronique (DFG < 30 mL/mn) ;
- une insuffisance hépatocellulaire.

En prenant en compte la première prescription de paracétamol, les auteurs ont noté que seulement 53 % des prescriptions à la posologie de 4 g par jour concernaient des patients dépourvus de ces facteurs de risque d'hépatotoxicité ; or, de nombreux auteurs ou entités recommandent une posologie quotidienne inférieure à 4 g/L dès lors que le patient présente un des facteurs de risque listés ci-dessus.

Des données peu probantes

D'autres facteurs de risque potentiels sont mentionnés dans les RCP de certaines spécialités à base de paracétamol.

À titre d'exemple, le RCP de Doliprane® recommande de ne pas dépasser 3 g/

jour également en cas de « *déshydratation* », « *chez un sujet de plus de 65 ans et polyopathologique* » et en présence de « *... mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert)* » alors que le RCP de Paracétamol Zydus® 1 g propose de ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour seulement en cas « *d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min)* ».

Ces discordances reflètent les incertitudes de la littérature : les données cliniques sont souvent imprécises et il est parfois impossible d'affirmer que la dose de paracétamol réellement prise n'était pas supérieure à 4 g/L.

Une analyse critique a passé en revue les facteurs de risque d'hépatotoxicité [2] et a conclu que, pour chacun d'entre eux, les données sont contradictoires, notamment pour :

– **L'âge, ce qui reflète l'hétérogénéité en termes de comorbidités des sujets âgés.** Une étude montre un taux plasmatique de paracétamol plus élevé après 70 ans mais, ce taux n'est pas dosé en routine et pour le *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB), « *un âge avancé n'est pas en soi un facteur de risque [3] et il est « improbable que des personnes âgées en bonne santé et pesant de plus de 50 kg nécessitent une réduction de la posologie* ».

– **L'état nutritionnel.** Le risque serait lié à une déplétion hépatique en glutathion¹, observée en cas de cachexie ou de jeûne, mais on ne peut que suspecter la déplétion et non la mesurer.

– **Le rôle de l'alcoolisme.** Des cas isolés et des petites séries ont conduit à suggérer que la consommation chronique d'alcool augmente le risque d'hépatotoxicité du paracétamol exposant à

des atteintes hépatiques à doses thérapeutiques. Mais il n'y a pas de données de bon niveau de preuve issues d'études prospectives démontrant la réalité d'un risque accru.

Au total, il est difficile de définir avec précision, pour le paracétamol, les patients à risque d'hépatotoxicité nécessitant impérativement une posologie quotidienne inférieure à 4 g/j.

1. Bacle A, Pronier C, Gilardi H, et al.

Hepatotoxicity risk factors and acetaminophen dose adjustment, do prescribers give this issue adequate consideration? A French university hospital study. *Eur J Clin Pharmacol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02674-5>

2. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2018 ; 74 : 147-60.

3. DTB. What dose of paracetamol for older people? *DTB BMJ* 2018 ; 56 (6) : 69-72.

En pratique

- De nombreuses zones d'ombre demeurent sur les situations à risque d'hépatotoxicité induite par le paracétamol malgré l'utilisation très large et ancienne de cet antalgique.
- En l'absence de données factuelles solides, la synthèse d'études partielles et aux résultats contradictoires est difficile, d'où des recommandations divergentes et des RCP qui restent à harmoniser. En pratique, il faut à la fois :
 - éviter de priver les patients d'une posologie réellement efficace ce qui pourrait conduire à prescrire des antalgiques opiacés ou des AINS dont le rapport bénéfice/risque peut être moins favorable ;
 - éviter d'exposer à un risque d'hépatotoxicité des patients chez lesquels l'accumulation des facteurs de risque pourrait nécessiter une réduction de la posologie.

IPP et mortalité : de nouvelles données

• Mots clés: inhibiteurs de la pompe à protons; mortalité [proton pump inhibitors; mortality]

En 2017, une équipe de Saint-Louis (Missouri) avait publié une étude de cohorte, utilisant les données du Département des Anciens combattants, et montrant une association statistique entre prise d'IPP et mortalité [1].

L'étude

La même équipe publie, à partir de la même base de données, une nouvelle étude analysant les causes de décès chez les utilisateurs d'IPP [2]. La cohorte étudiée comprend 157 625 nouveaux utilisateurs d'IPP et 56 842 nouveaux utilisateurs d'anti-H2. Ces sujets, âgés en moyenne de 65 ans, ont été inclus entre le 1^{er} juillet 2002 et le 30 juin 2004 avec un suivi médian de dix ans.

Les auteurs ont retrouvé une surmortalité chez les utilisateurs d'IPP : 45,20 décès en excès (IC 95 % 28,20-61,40) pour 1000 patients. L'analyse par cause de mortalité montre une surmortalité chez les utilisateurs d'IPP de 15,48 (5,02-25,19) et 4,19 (1,56-6,58) décès pour 1000 patients respectivement pour les maladies cardiovasculaires et rénales.

Les auteurs ont également effectué une analyse limitée aux sujets pour lesquels l'indication des IPP n'était pas documentée (n = 116 377). Cette analyse montre une surmortalité pour ces deux mêmes pathologies mais aussi pour la catégorie « cancers de l'estomac et de l'intestin grêle ».

Pour les maladies rénales, la même équipe de Saint-Louis avait déjà publié une étude montrant un risque accru d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale, ou une baisse du DFG de plus 50 % : HR = 1,30 (1,15-1,48) [3].

De tels résultats ont aussi été trouvés par une autre équipe qui a analysé les données de 10 482 participants de la « *Atherosclerosis Risk in Communities study* » [4]. Les auteurs ont noté

un risque accru d'atteinte rénale des utilisateurs d'IPP par rapport aux utilisateurs d'anti-H2 : aHR = 1,39 (1,01-1,91).

De nombreuses prescriptions non justifiées

L'ANSM a publié une analyse sur l'utilisation des IPP en 2015, à partir des données du système national des données de santé (SNDS) [5]. Cette étude a inclus tous les assurés ayant bénéficié d'au moins un remboursement pour une délivrance d'IPP en 2015. Les utilisateurs incidents (définis par l'absence de remboursement d'IPP dans les 12 mois précédents) ont été suivis pendant un an. Les auteurs notent : « *En 2015, 15,8 millions de patients, soit près d'un quart de la population française (24 %), ont utilisé au moins un médicament IPP obtenu sur prescription médicale. Près de la moitié (7,8 millions, soit 49 %) étaient des utilisateurs incidents* ». Ils concluent ainsi : « *Cette utilisation ne semble pas toujours correspondre aux recommandations : le traitement par IPP était le plus souvent initié en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS sans facteur de risque identifiable (plus de la moitié (54 %)), ou dans le RGO non objectivé par la réalisation d'une endoscopie digestive haute chez les sujets âgés (8 % d'endoscopies). Outre son caractère inapproprié, cette utilisation massive est potentiellement problématique en raison du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés dans un contexte de polypathologie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours* ».

En milieu hospitalier, la surprescription des IPP n'est pas moindre. Ainsi une étude a été menée dans six services

de l'AP-HP, dont cinq de gériatrie, et a inclus tous les patients hospitalisés un jour donné, soit 171 patients ; 56 (33 %) d'entre eux recevaient un IPP et seuls 21 (37,5 %) étaient traités pour une indication pertinente [6].

1. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017 ; 7 : e015735.

2. Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019 ; 365 : 1580.

3. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International* 2017 ; 91 : 1482-94.

4. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *Jama Internal Medicine* 2016 ; 176 : 238-46.

5. Ansm. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Étude observationnelle à partir des données du SNDS. France, 2015. Rapport. Décembre 2018.

6. Michelon H, Delahaye A, Fellous L, et al. Proton pump inhibitors: why this gap between guidelines and prescribing practices in geriatrics? *Eur J Clin Pharmacol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02692-3>.

En pratique

- La prescription massive des IPP dans des indications non validées expose de nombreux patients aux effets indésirables de ces médicaments sans qu'ils puissent en retirer un bénéfice clinique et représente un coût important pour l'Assurance-Maladie¹.
- De plus, une étude récente suggère que certains de ces effets indésirables pourraient se traduire par un accroissement de la mortalité.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

¹Selon Hospimedia du 2 juillet, la CNAM espère un gain net de 28 M€ en promouvant le bon usage des IPP.