



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude du métabolisme du paracétamol après résection hépatique
selon le volume de foie restant**

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2021 à 18h
au Pôle Recherche
par **Sophie BARTHÉLEMY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jérémie FALCONE

Avertissement

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT = Alanine Aminotransférase

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA = American Society of Anesthesiology

ASAT = Aspartate Aminotransférase

CHC = Carcinome Hépatocellulaire

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

D = Droite

FDA = Food and Drug Administration

FV = Facteur V

G = Gauche

Gamma-GT = Gamma Glutamyl-Transférase

IMC = Index de Masse Corporelle

NAPQI = N-Acétyle-P-Benzoquinone-Imine

NASH = Stéatose hépatique non alcoolique

SIPO = Soins Intensifs Postopératoires

TP = Temps de Prothrombine

RÉSUMÉ

Introduction : En chirurgie hépatique certaines équipes n'utilisent pas de paracétamol du fait de son métabolisme hépatique et sa potentielle hépatotoxicité. L'objectif principal de cette étude prospective réalisée dans le service de chirurgie digestive de Lille était d'étudier la cinétique de la paracétamolémie selon le volume hépatique restant. Les objectifs secondaires étaient l'étude de la cinétique de ses métabolites urinaires.

Matériels et méthodes : Les patients opérés d'une résection hépatique étaient répartis en quatre groupes selon leur volume de foie restant, calculé à partir du scanner préopératoire : 20-30 %, 30-40 %, 40-50 % ou ≥ 50 %. Le paracétamol était administré toutes les 6 heures pendant 5 jours. La paracétamolémie était dosée tous les jours et les métabolites urinaires tous les 2 jours pendant 5 jours.

Résultats : La cinétique de la paracétamolémie et des métabolites urinaires n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Le métabolisme du paracétamol était ralenti à J2 chez tous les patients. Les voies du sulfate et du glucuronide semblaient se saturer à J3 dans les résections de plus de 70 % avec déviation vers la voie du NAPQI toxique. Les réserves de glutathion étaient cependant suffisantes pour permettre son élimination.

Conclusion : L'administration de paracétamol en postopératoire d'une chirurgie de résection hépatique, hors insuffisance hépatocellulaire préopératoire, s'accompagnait d'une déviation des voies de son métabolisme vers la voie du NAPQI sans accumulation de celui-ci quelle que soit la taille de la résection hépatique.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
MATÉRIELS ET MÉTHODES	10
Type d'étude	10
Population	10
<i>Critères d'inclusion</i>	10
<i>Critères d'exclusion</i>	11
<i>Constitution des groupes</i>	11
Objectifs de l'étude	12
<i>Objectif principal</i>	12
<i>Objectifs secondaires</i>	12
Déroulement de l'étude	12
<i>Analgésie per et postopératoire</i>	12
<i>Mesures de la paracétamolémie</i>	13
<i>Mesure des métabolites urinaires</i>	13
<i>Bilan hépatique</i>	13
<i>Étude des caractéristiques chirurgicales</i>	14
<i>Étude de la morbi-mortalité</i>	14
ANALYSES STATISTIQUES	15
RÉSULTATS	16
Caractéristiques générales de la population	16
Objectif principal : cinétique de la paracétamolémie.....	18
Objectifs secondaires :.....	19
<i>Cinétique des métabolites urinaires du paracétamol</i>	19
<i>Cinétique des paramètres du bilan hépatique</i>	22
<i>Étude des caractéristiques chirurgicales</i>	25
<i>Étude de la morbi-mortalité</i>	26
<i>Études des patients aux paracétamolémies toxiques</i>	27
DISCUSSION	29
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE	39
INDEX DES FIGURES	42

INDEX DES TABLEAUX	42
ANNEXES	43

INTRODUCTION

Contexte

Le paracétamol ou acétaminophène ou N-acétyl-p-aminophénol est un analgésique et un antipyrétique, principal métabolite de la phénacétine, qu'il a remplacée sans avoir ses effets néphrotoxiques et cancérogènes.

C'est un antalgique de palier 1 utilisé en première intention en analgésie postopératoire depuis sa mise en vente libre dans les années 1950 (1). Le 13 janvier 2011, une communication de pharmacovigilance de l'autorité américaine du médicament, la Food and Drug Administration (FDA) indique que « les produits d'ordonnance contenant de l'acétaminophène sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont utilisés selon les recommandations, bien que tous les médicaments comportent certains risques ». Ces risques sont principalement l'hépatotoxicité, secondaire à un surdosage, et l'allergie. L'hépatotoxicité est évoquée pour la première fois en Angleterre dans les années 1960 (2). Aux États-Unis et en Angleterre le paracétamol est aujourd'hui la première cause d'insuffisance hépatique aiguë devant les causes virales et les autres causes iatrogènes (3). Dans plus de 50 % des cas l'intoxication est involontaire (4). Cette toxicité hépatique est due au métabolisme hépatique du paracétamol.

Métabolisme hépatique du paracétamol

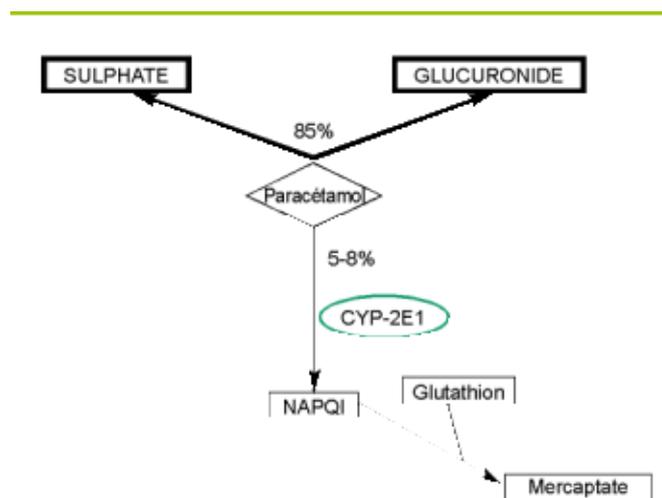


Figure 1 : Métabolisme du paracétamol (1)

Le paracétamol est métabolisé par le foie via trois voies : deux voies non toxiques et une voie à risque de toxicité [Figure 1]. Dans les deux premières voies, il est sulfo et glucuro-conjugué à 85 %, donnant des métabolites hydrosolubles qui seront éliminés par le rein. Dans la troisième voie, une faible fraction de 5 à 8 % du paracétamol est métabolisée par le cytochrome P2E1, une isoforme du cytochrome P450, en un intermédiaire hautement réactif et toxique, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI). À dose thérapeutique, soit 4 grammes par jour maximum, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, le NAPQI est normalement métabolisé par le glutathion en un conjugué de cystéine. Après recapture par les hépatocytes, le mercapturate, un dérivé non toxique éliminé par le rein, est formé.

À dose supra-thérapeutique de paracétamol ou en cas d'insuffisance hépatocellulaire préexistante, les voies du sulfate puis du glucuronide se saturent les premières. Le métabolisme est dévié vers la voie du cytochrome P2E1, avec production élevée de NAPQI toxique. Les réserves de glutathion s'épuisent et cette voie se sature à son tour. La concentration

de NAPQI augmente alors. Ce dernier, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire, nécrose de zone 3 du lobule hépatique, proportionnellement à la quantité de NAPQI produite (1,5,6).

Le glutathion est synthétisé à partir de glutamate, de cystéine et de glycine. Un déficit en glutathion peut donc être secondaire à une malnutrition, une anorexie ou une malabsorption. Il peut également être secondaire à une hépatopathie éthylique ou, comme vu précédemment, à une accumulation de NAPQI par consommation.

La prescription du paracétamol en postopératoire d'une chirurgie hépatique peut faire l'objet de controverses. Toutes les équipes ne l'utilisent pas après ce type d'intervention. En effet, les conséquences d'une perte du volume hépatique après résection hépatique sur le métabolisme du paracétamol sont actuellement peu connues. Dans la littérature ont été décrites des perturbations transitoires du bilan hépatique après une résection hépatique avec augmentation des transaminases, diminution du temps de prothrombine (TP) et du facteur V (FV) (7–9). L'altération transitoire de la fonction hépatique en postopératoire d'une chirurgie de résection hépatique pourrait altérer le métabolisme du paracétamol avec accumulation de ses métabolites toxiques.

La littérature fournit peu de données sur le métabolisme du paracétamol en postopératoire d'une chirurgie de résection hépatique.

L'objectif de l'étude PARAFOL était l'étude du métabolisme du paracétamol après résection hépatique en fonction du volume de foie réséqué. Elle a été réalisée au sein du service de chirurgie viscérale et hépatique du CHU de Lille entre décembre 2017 et avril 2018.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique avec analyse rétrospective réalisée dans le service de chirurgie digestive du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

Une demande d'autorisation auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) avait été déposée et avait recueilli l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la santé publique.

Population

Etaient éligibles à cette étude les patients pour lesquels une résection hépatique était programmée dans le service. Ils étaient inclus lors de la visite pré-anesthésique la veille ou le jour même de l'intervention.

Critères d'inclusion

- âge \geq 18 ans,
- poids \geq 60 kg,
- score ASA compris entre 1 et 3,
- indication de chirurgie de résection hépatique programmée par abord sous costal ou cœlioscopique,
- absence d'insuffisance hépatocellulaire préopératoire,
- disponibilité d'un scanner abdominal préopératoire,
- information et consentement éclairé signé.

Critères d'exclusion

- âge < 18 ans,
- poids < 60 kg,
- score ASA supérieur à 3,
- insuffisance hépatocellulaire préopératoire,
- absence de scanner abdominal préopératoire disponible,
- allergie ou intolérance au paracétamol,
- prise de paracétamol la semaine précédant l'intervention,
- insuffisance rénale chronique terminale avec clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min,
- chirurgie en urgence ou palliative,
- la grossesse et l'allaitement

Constitution des groupes

Les patients étaient répartis en quatre groupes selon le volume de foie restant, estimé à partir du scanner préopératoire : 20-30 % pour le groupe 1, 30-40 % pour le groupe 2, 40-50 % pour le groupe 3 et ≥ 50 % pour le groupe 4.

Les volumes de foie restant ont été estimés de manière rétrospective à partir du logiciel MYRIAN® après importation des scanners. Le contour du parenchyme réséqué était délimité manuellement sur les images scannographiques à partir du compte rendu opératoire avant estimation du volume réséqué par le logiciel. Le volume de foie restant était obtenu par soustraction : volume de foie total – volume de foie réséqué. Les volumes étaient exprimés en millilitres.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

- Étudier la cinétique de la paracétamolémie sur cinq jours selon le volume de foie restant après résection hépatique.

Objectifs secondaires

- Étudier la cinétique du paracétamol urinaire non métabolisé et des métabolites urinaires du paracétamol selon le volume de foie restant après une résection hépatique : le paracétamol mercapturate, le paracétamol sulfate et le paracétamol glucuronide.
- Étudier la cinétique des transaminases, du FV et du TP selon le volume de foie restant après résection hépatique.
- Calculer le volume de foie restant chez les patients ayant atteint une dose toxique plasmatique de paracétamol.

Déroulement de l'étude

Analgésie per et postopératoire

Peropératoire :

1 g de paracétamol et 20 mg de néfopam étaient administrés par voie intraveineuse trente minutes avant la fin de la chirurgie. Le reste de la prise en charge analgésique était laissé à l'appréciation du médecin anesthésiste-réanimateur.

Postopératoire :

1 g de paracétamol par voie intraveineuse était administré de manière systématique toutes les 6 heures chez tous les patients de J1 à J5.

Mesures de la paracétamolémie

La paracétamolémie résiduelle était dosée une première fois à H6 de l'administration au bloc opératoire puis le matin avant administration à J1, J2, J3, J4 et J5. Les dosages étaient réalisés par le laboratoire de toxicologie du Centre de Biologie et Pathologie du CHU de Lille par technique immuno-enzymologique. Le stockage ainsi que la traçabilité des prélèvements étaient garantis par le Centre de Biologie et Pathologie du CHU. En cas de paracétamolémie supérieure à 60 mg/l, définie comme la dose toxique selon le nomogramme de Prescott [annexe 1] pour les patients ayant une pathologie hépatique, l'administration de paracétamol était suspendue.

Mesure des métabolites urinaires

Le paracétamol non métabolisé et ses trois métabolites, paracétamol sulfate, paracétamol glucuronide et paracétamol mercapturate, étaient dosés sur des prélèvements urinaires à J1, J3 et J5 avant l'injection de paracétamol du matin. Les prélèvements étaient analysés par électrophorèse capillaire couplée à la spectroscopie de masse en mode tandem puis par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem au laboratoire de chimie analytique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Bilan hépatique

Les transaminases (ASAT et ALAT), le FV et le TP étaient prélevés à H6, J1, J2, J3,

J4 et J5, en même temps que le dosage de paracétamolémie c'est-à-dire avant l'injection de paracétamol du matin à partir de J1.

Étude des caractéristiques chirurgicales

La durée de clampage totale, le type de clampage, le volume total des saignements et la durée opératoire étaient recueillis lors de la chirurgie.

Étude de la morbi-mortalité

Les complications postopératoires, médicales et chirurgicales, les durées d'hospitalisation aux soins intensifs postopératoires (SIPO), les durées d'hospitalisation totale et la mortalité à J30 étaient également recueillies.

ANALYSES STATISTIQUES

Les données qualitatives ont été présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives ont été exprimées par la moyenne et l'écart-type. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk.

Pour étudier l'évolution de la cinétique de la paracétamolémie postopératoire entre les quatre groupes de foie restant au cours du temps, le modèle linéaire mixte a été utilisé avec comme effets fixes le temps, le groupe et l'interaction entre le groupe et le temps, avec un effet aléatoire pour tenir compte des données répétées par patient. La normalité des résidus a été vérifiée. En cas d'écart à la normalité des résidus, la variable était transformée en logarithme. Cette analyse a été également utilisée pour étudier l'évolution de la cinétique des métabolites urinaires du paracétamol ainsi que les autres facteurs cinétiques (ASAT, ALAT, FV et TP).

La comparaison des quatre groupes de foie restant a été réalisée par le test du khi-deux ou du test exact de Fisher pour les paramètres qualitatifs, et par le test de Kruskal-Wallis pour les paramètres quantitatifs.

Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5 %. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales de la population

Au total 77 patients ont été inclus entre décembre 2017 et avril 2018 au sein du service de chirurgie viscérale et hépatique du CHU de Lille. Les patients ayant déjà eu une résection hépatique antérieure ont été inclus. Le délai le plus court entre les deux chirurgies était de trois mois. Pour les autres le délai allait de 7 mois à 13 ans. Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau I.

		Groupe 1 n = 13	Groupe 2 n = 8	Groupe 3 n = 11	Groupe 4 n = 45
Sexe	Femme	4 (31 %)	3 (38 %)	4 (36 %)	9 (20 %)
	Homme	9 (69 %)	5 (62 %)	7 (64 %)	36 (80 %)
Âge (ans)		60 ± 16	62 ± 15	62 ± 13	67 ± 9
IMC (kg/m ²)		25 ± 4	28 ± 3	27 ± 6	27 ± 6
ASA	1	3 (23 %)	0 (0 %)	1 (9,1 %)	1 (2,3 %)
	2	8 (62 %)	5 (62 %)	8 (73 %)	27 (63 %)
	3	2 (15 %)	3 (38 %)	2 (18 %)	15 (35 %)
Cirrhose		1 (7,7 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	5 (11 %)
	Métastase	5 (42 %)	3 (38 %)	3 (27 %)	9 (20 %)
Indication	CHC	7 (58 %)	2 (25 %)	7 (64 %)	28 (62 %)
	Cholangiocarcinome	0 (0 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	6 (13 %)
	Autres	0 (0 %)	1 (12 %)	1 (9,1 %)	2 (4,4 %)
	Tumorectomie	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (18 %)
	Segmentectomie	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	16 (36 %)
Résection	Lobectomie G	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (22 %)
	Hépatectomie G	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (20 %)
	Hépatectomie D	8 (62 %)	4 (50 %)	10 (91 %)	0 (0 %)
	Lobectomie D	5 (38 %)	4 (50 %)	1 (9,1 %)	2 (4,4 %)
Volume initial (ml)		1 875 ± 590	1 852 ± 346	2 022 ± 509	1 520 ± 470
Volume foie restant (ml)		458 ± 174	648 ± 148	872 ± 191	1 200 ± 410

Tableau I : Caractéristiques de la population générale selon les groupes

Pour chaque groupe, les valeurs sont exprimées en nombre suivi de leur pourcentage entre parenthèses, sauf pour l'âge, l'IMC et pour les volumes hépatiques qui sont exprimés par leurs moyennes et leurs écarts-types.

Le volume de foie restant dans notre population allait de 22 à 98% du volume de foie préopératoire. La résection la plus pratiquée était l'hépatectomie droite, représentant 29 % de toutes les résections. La plupart des résections étaient réalisées par laparotomie sous-costale (69 %).

Objectif principal : cinétique de la paracétamolémie

Les valeurs moyennes de chaque groupe à tous les temps sont rapportées en annexe 2.

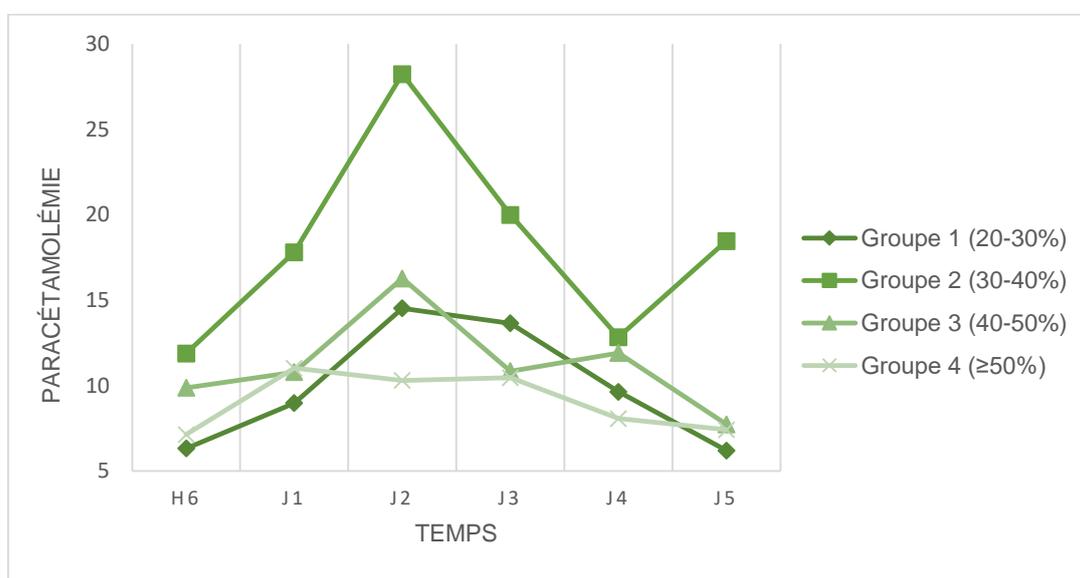


Figure 2 : Cinétique de la paracétamolémie selon les groupes

Le graphique a été réalisé à partir des moyennes de paracétamolémie en mg/l, transformées en logarithme en raison d'un écart à la normalité des résidus après test de Shapiro-Wilk.

La cinétique de la paracétamolémie ne présentait pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,8460$). Cependant on observait un pic à J2 dans tous les groupes sauf dans le groupe 4. Le groupe 2 avait des valeurs de paracétamolémie significativement plus élevées que les autres groupes au cours des cinq premiers jours postopératoires ($p = 0,0019$).

Objectifs secondaires :

Pour chaque groupe, les valeurs moyennes de chacun des paramètres aux différents temps étudiés sont rapportées en annexe 2.

Les graphiques ont été réalisés à partir des moyennes transformées en logarithme en raison d'un écart à la normalité des résidus après test de Shapiro-Wilk pour tous les paramètres sauf pour le paracétamol glucuronide et le FV dont les valeurs suivaient une loi normale. Les moyennes des métabolites urinaires sont exprimées en $\mu\text{g/ml}$, ASAT et ALAT en U/L, TP et FV en pourcentage.

Cinétique des métabolites urinaires du paracétamol

Cinétique du paracétamol urinaire

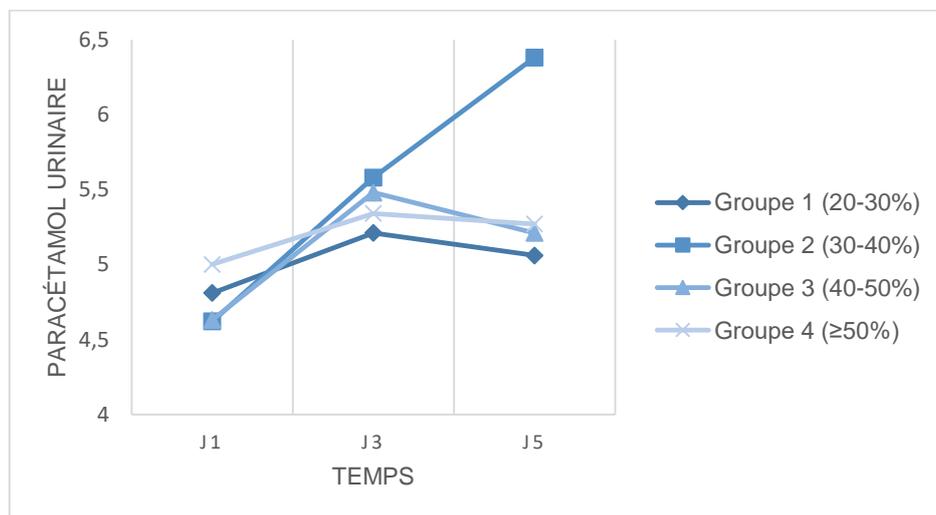


Figure 3 : Cinétique du paracétamol urinaire selon les groupes

La cinétique et les concentrations du paracétamol urinaire ne présentaient pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,3946$ et $p = 0,4108$ respectivement).

Cinétique du paracétamol mercapturate urinaire

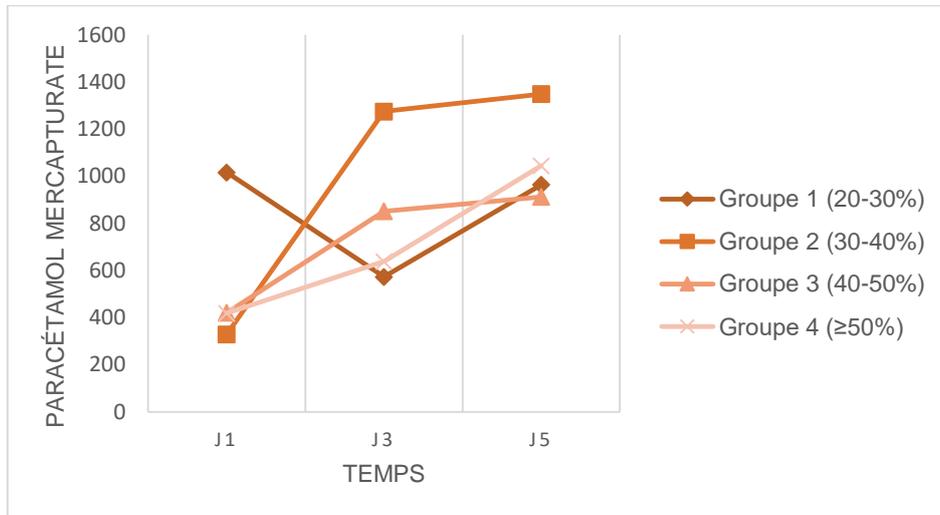


Figure 4 : Cinétique du paracétamol mercapturate urinaire selon les groupes

La cinétique et les concentrations du paracétamol mercapturate urinaire ne présentaient pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,7082$ et $p = 0,2509$ respectivement).

Cependant, dans le groupe 1, le mercapturate urinaire, métabolite issu de la voie de détoxification du foie par le glutathion, présentait un creux à J3 contrairement aux autres groupes où il augmentait entre J1 et J5.

Cinétique du paracétamol sulfate urinaire

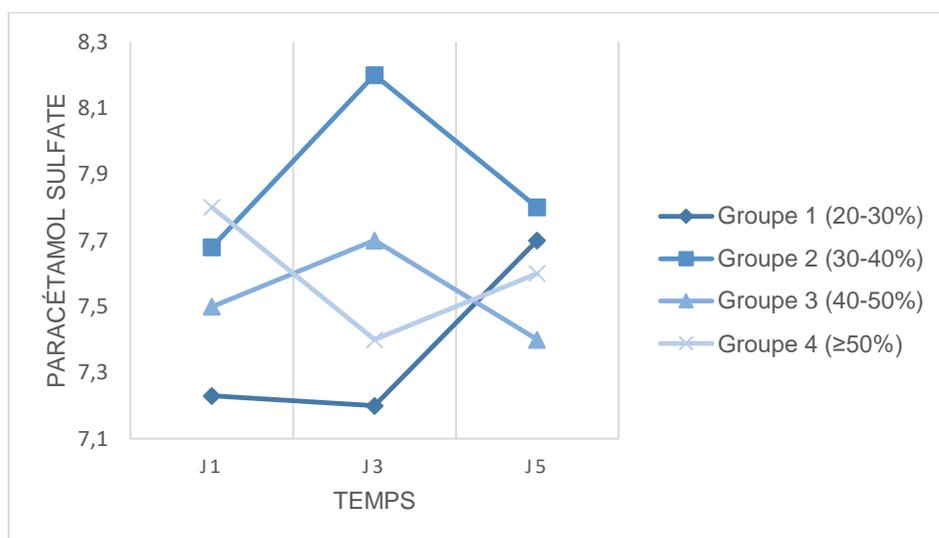


Figure 5 : Cinétique du paracétamol sulfate urinaire selon les groupes

La cinétique et les concentrations du paracétamol sulfate urinaire ne présentait pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,7533$ et $p = 0,4091$ respectivement).

Cinétique du paracétamol glucuronide urinaire

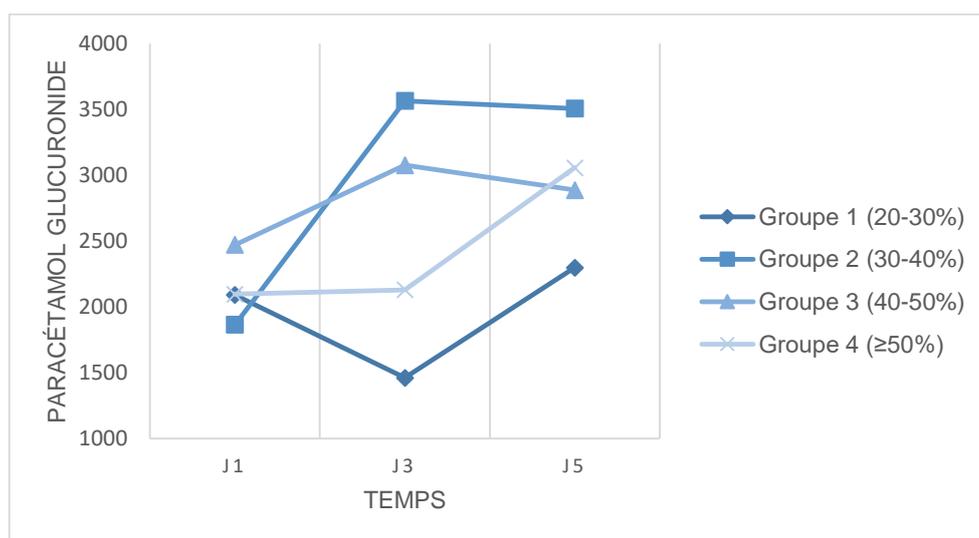


Figure 6 : Cinétique du paracétamol glucuronide urinaire selon les groupes

La cinétique et les concentrations du paracétamol glucuronide urinaire ne présentait

pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,3524$ et $p = 0,2468$ respectivement).

Cinétique des paramètres du bilan hépatique

Cinétique des ASAT

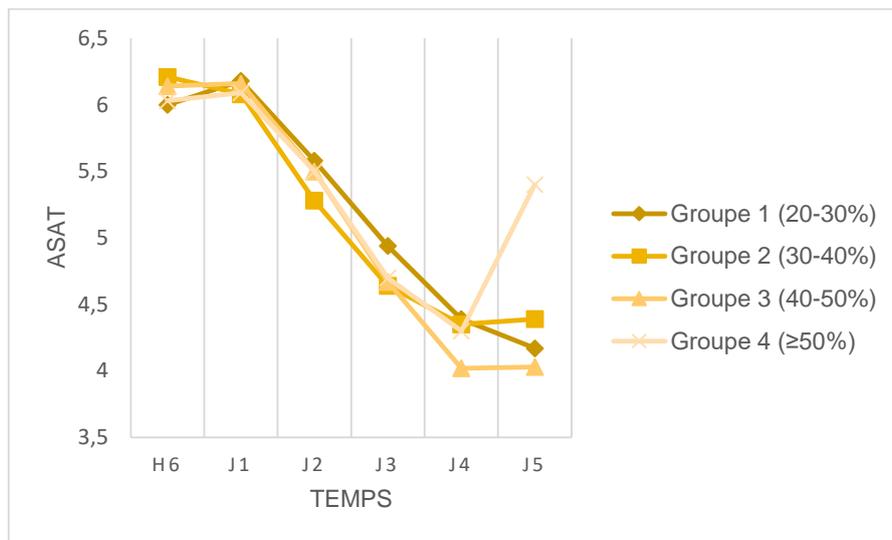


Figure 7 : Cinétique des ASAT selon les groupes

La cinétique et les concentrations des ASAT ne présentaient pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,7980$ et $p = 0,8864$ respectivement).

La concentration d'ASAT diminuait au cours des cinq premiers jours postopératoires.

Cinétique des ALAT

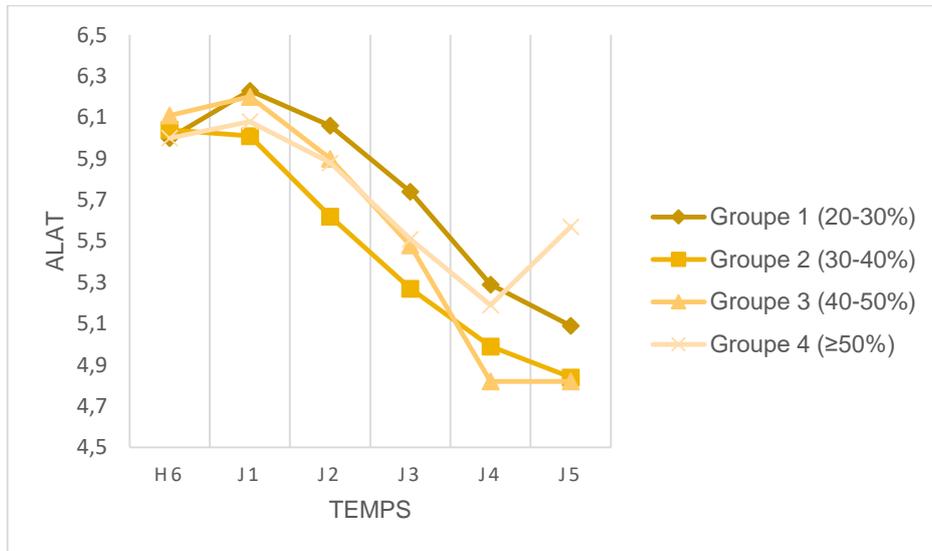


Figure 8 : Cinétique des ALAT selon les groupes

La cinétique et les concentrations des ALAT ne présentaient pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,4931$ et $p = 0,7965$ respectivement).

La concentration d'ALAT diminuait au cours des cinq premiers jours postopératoires.

Cinétique du facteur V

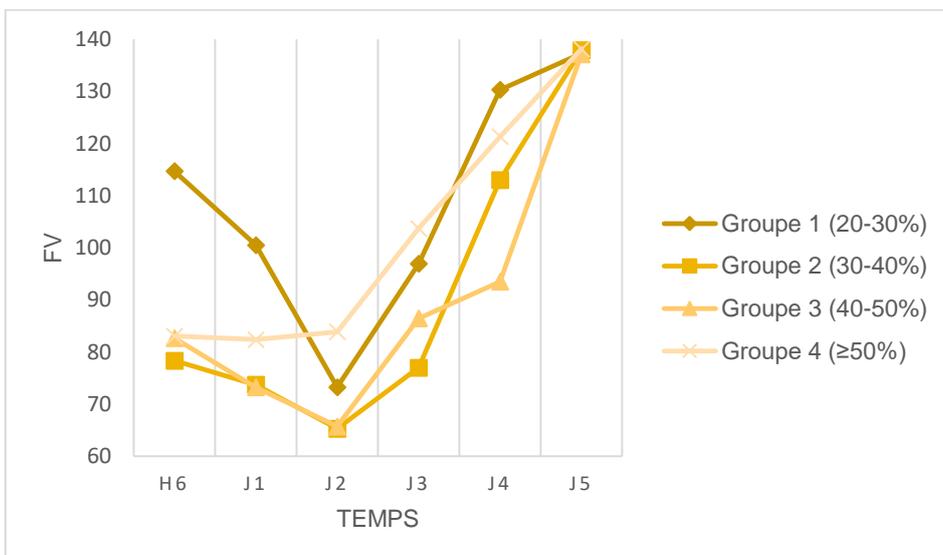


Figure 9 : Cinétique du FV selon les groupes

La cinétique du FV était différente entre les groupes ($p = 0,0013$). Dans tous les groupes, on observait un creux à J2 sauf le groupe 4 où il était stable jusqu'à J2, puis augmentait jusqu'à J5.

Les valeurs du FV ne présentaient pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,4033$).

Cinétique du Temps de Prothrombine

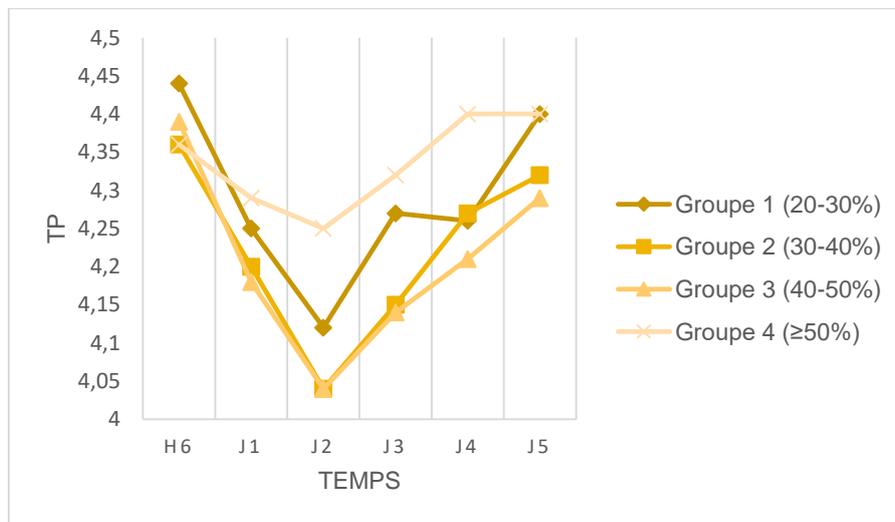


Figure 10 : Cinétique du TP selon les groupes

La cinétique du TP était différente entre les groupes ($p < 0,001$). Dans tous les groupes, on observait un creux à J2.

Les valeurs de TP ne présentaient pas de différence significative entre les groupes ($p = 0,0750$).

Étude des caractéristiques chirurgicales

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	
Durée clampage (min)	40,46 ± 17	67,63 ± 44	45,64 ± 32	57,89 ± 43	p = 0,5351
Saignement (ml)	603,8 ± 412	631,3 ± 243	854,5 ± 879	588,9 ± 501	p = 0,6167
Durée chirurgie (min)	329,3 ± 110	447,1 ± 110	397,5 ± 124	308,8 ± 122	p = 0,0189
SIPO (jours)	6,75 ± 6	7,13 ± 5	5,82 ± 4	4,18 ± 3	p = 0,0158
Hospitalisation totale (jours)	21,38 ± 23	12,75 ± 4	10,64 ± 4	10,5 ± 7	p = 0,0038

Tableau II : Caractéristiques chirurgicales selon les groupes

Les données sont exprimées par les moyennes avec leurs écarts-types.

Clampages

Aucune différence significative n'apparaissait entre les groupes concernant les durées de clampage totales (p = 0,5351).

Saignements

Aucune différence significative n'apparaissait entre les groupes concernant la quantité totale de saignements peropératoires (p = 0,6167).

Durée de chirurgie

Les durées de chirurgie étaient significativement différentes entre les groupes (p = 0,0189). Le groupe 2 avait les durées de chirurgie les plus longues par rapport aux autres groupes.

Nombre de jours aux SIPO

Les durées d'hospitalisation aux SIPO étaient statistiquement différentes entre les

groupes ($p = 0,0158$). Le groupe 2 avait la durée d'hospitalisation aux SIPO la plus longue par rapport aux autres groupes.

Nombre de jours d'hospitalisation

Les durées totales d'hospitalisation étaient statistiquement différentes entre les groupes ($p = 0,0038$). La durée d'hospitalisation augmentait avec la taille de la résection hépatique.

Étude de la morbi-mortalité

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	
Décès à J30		n = 1	n = 1	n = 1	
Complications globales (%)	38	63	27	27	$p = 0,2604$
Complications chirurgicales (%)	38	38	18	18	$p = 0,3099$
Complications médicales (%)	15	25	10	7	$p = 0,3048$

Tableau III : Complications selon les groupes

Décès

Il y a eu 3 (4 %) décès sur l'ensemble de la population étudiée, dans les trente premiers jours. Ils sont survenus dans les groupes 2, 3 et 4. Les trois causes étaient respectivement une inhalation sur iléus compliquée d'un arrêt cardio respiratoire, un choc septique compliqué d'une défaillance multiviscérale et une thrombose porte compliquée d'une insuffisance hépatocellulaire puis d'une défaillance multiviscérale. Le volume de foie restant de chacun des patients décédés était respectivement de 36 %, 48 % et 74 % par rapport au volume de foie total. Aucun n'a présenté de

paracétamolémie toxique. Le faible nombre d'événements ne permettait pas la réalisation d'analyse statistique sur ce paramètre.

Complications globales

Aucune différence significative n'apparaissait entre les groupes concernant les complications globales ($p = 0,2604$).

Complications chirurgicales et médicales

Aucune différence significative n'apparaissait entre les groupes concernant les complications chirurgicales ($p = 0,3099$) et les complications médicales ($p = 0,3048$).

Études des patients aux paracétamolémies toxiques

Deux patients ont atteint des paracétamolémies toxiques, c'est-à-dire supérieures à 60mg/l. La première est survenue à J2, le deuxième à J1. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau IV ci-dessous.

	Patiente 1	Patient 2
Age (ans)	33	47
IMC (kg/m2)	34	30
ASA	2	2
Hépatopathie	Non	Stéatose
Résection	Hépatectomie D	Lobectomie G
Indication	Adénome	Métastases
Abord	Coelioscopie	Laparotomie
Volume Foie Total (ml)	1 428	2 246
Volume Foie Restant (ml)	556	1 943
Foie restant (%)	39	87
Durée clampage total (min)	81	36
Saignements (ml)	600	300
Durée chirurgie (min)	451	455
Décès J30	Non	Non
SIPO (jours)	5	3
Hospitalisation (jours)	11	8
Suites opératoires	Simple	Simple
Paracétamolémie (mg/l)	90,1	143,3
TP (%)	50	87
FV(%)	49	

Tableau IV : Caractéristiques des patients ayant présenté une paracétamolémie toxique et de leurs groupes

Dans les colonnes « Groupe 2 » et « Groupe 4 », les valeurs sont les moyennes du groupe.

Les valeurs de TP et de FV sont celles du jour de la paracétamolémie toxique, à J2 pour la patiente n° 1 et le groupe 2 et à J1 pour le patient n° 2 et le groupe 4.

DISCUSSION

La cinétique de la paracétamolémie n'était pas statistiquement différente selon l'étendue de la résection hépatique. Le métabolisme du paracétamol était ralenti à J2 chez tous les patients, avec accumulation de paracétamol dans le sang à J2, et de sa forme inchangée dans les urines à J3.

Caractéristiques générales de la population

Les groupes étaient homogènes sur les critères démographiques. On note néanmoins une répartition inégale des patients entre les groupes en fonction des comorbidités.

La constitution des groupes a été réalisée de manière arbitraire afin de proposer une classification plus fine que la classification communément utilisée qui sépare les résections hépatiques selon le nombre de segments réséqués (10–12). Cette classification qui fait référence dans la littérature demeure imparfaite. Abdalla *et al.* montraient en 2004 qu'il existe une variation interindividuelle cliniquement significative des volumes hépatiques. Ils retrouvaient des variations de 49 % à 82 % et 17 % à 49 % respectivement pour les volumes de foies droit et gauche par rapport au volume hépatique total sur des volumétries réalisées chez 102 sujets (13). Le geste opératoire seul ne permet pas d'estimer le volume de foie restant après résection hépatique. Or le volume de foie restant est un facteur de risque de dysfonction hépatique après résection hépatique (7,14,15). C'est pourquoi nous avons réparti les patients selon le volume de foie restant afin d'étudier le métabolisme du paracétamol. L'évolution des techniques notamment en radiologie permet une analyse plus fine pour les résections hépatiques. Nous avons utilisé le scanner préopératoire pour estimer le volume de foie restant. C'est une technique disponible, relativement peu coûteuse, permettant

également une planification plus précise de la résection chirurgicale et une appréciation de l'anatomie vasculaire intrahépatique avant la résection. Elle est largement utilisée dans la littérature (16,17).

Une première analyse du métabolisme du paracétamol sur la même population de cette étude avait fait l'objet d'une thèse en 2019 (18). Les patients étaient répartis en trois groupes : les résections majeures de plus de trois segments, les résections mineures de moins de trois segments et les réinterventions. Il n'y avait pas de différence statistique de métabolisme entre les groupes. Des patients classés dans le groupe des résections majeures de cette première analyse du métabolisme du paracétamol avaient des volumes de foie restant jusqu'à 78 % du volume de foie total dans notre nouveau travail. Ceci corrobore les résultats d'Abdalla *et al.* (13).

Le volume de foie restant minimal représentait 22 % du volume de foie total dans notre travail. Le seuil de volume de foie restant minimal estimé comme facteur de risque d'insuffisance hépatocellulaire après une résection hépatique se situe entre 20 et 30 % du volume de foie total selon les études (14,16).

Les patients ayant déjà eu une résection hépatique antérieure ont été inclus. Les résections antérieures étaient des tumorectomies ou segmentectomies. Le délai le plus court était de trois mois entre les deux chirurgies.

Objectif principal : cinétique de la paracétamolémie

La paracétamolémie présentait un pic à J2 pour les trois groupes de résections les plus étendues en faveur d'une baisse du métabolisme global du paracétamol à J2. La paracétamolémie semblait constante entre J1 et J5 pour le groupe 4. En outre, le groupe 2 avait des concentrations statistiquement plus élevées que les autres groupes

à chacun des temps. Le métabolisme du paracétamol semblait être le plus altéré dans ce groupe.

Objectifs secondaires

Cinétique des métabolites urinaires

Cinétique du paracétamol urinaire

Cette molécule est la forme non métabolisée du paracétamol. On observait une augmentation à J3 dans tous les groupes en faveur d'une diminution du métabolisme global du paracétamol. Même si les cinétiques n'étaient pas différentes statistiquement entre les groupes, on notait une tendance à une augmentation plus importante du paracétamol urinaire dans le groupe 2 entre J1 et J5 par rapport aux autres groupes évoquant un métabolisme du paracétamol plus ralenti dans ce groupe.

Cinétique du paracétamol mercapturate urinaire

La cinétique du mercapturate n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Son augmentation entre J1 et J5 dans tous les groupes était en faveur d'une déviation du métabolisme du paracétamol vers la voie du NAPQI toxique. L'absence de sa baisse dans les groupes 2, 3 et 4 était en faveur de réserves suffisantes de glutathion, qui métabolise le NAPQI en mercapturate. Dans le groupe 1, des résections de plus de 70 % on observait une baisse non significative à J3 concomitante de celle du sulfate et du glucuronide. Ceci pourrait être le reflet d'une déviation plus importante du métabolisme du paracétamol vers la voie du NAPQI secondaire à une saturation des voies de sulfo et glucuronidation avec épuisement temporaire des réserves de

glutathion. Cette chronologie est concordante avec les données sur le métabolisme du paracétamol en général, la voie du sulfate se sature la première avant celle du glucuronide puis celle du glutathion (5). La ré augmentation des trois métabolites après J3 dans ce groupe était en faveur d'une désaturation des voies du sulfate et du glucuronide. Cependant le faible effectif de ce groupe n'a pas permis d'obtenir de résultat significatif. Dans une étude écossaise de 2015 de Hughes *et al.* le métabolisme du paracétamol était également étudié en postopératoire de résection hépatique. Il s'agissait d'une étude cas témoins appariant 11 cas ayant un volume de foie restant inférieur à 35,5 % du volume de foie total avec 11 témoins ayant subi une résection hépatique de moins de 10 %. La population de cette étude était comparable à la nôtre avec 70,7 % de résections hépatiques sur métastases hépatiques de cancer colorectal et 9,8 % de cirrhotiques. Le mercapturate, le glutathion et la cystéine, un métabolite dépendant du glutathion, étaient dosés pendant trois jours après la résection hépatique chez ces patients recevant du paracétamol. Les auteurs observaient qu'un faible volume de foie restant inférieur à 35,5 % du volume de foie total, entraînait une augmentation significative de la paracétamolémie, des taux de mercapturate et ceux de cystéine avec une baisse du glutathion par rapport à l'autre groupe. Ils retrouvaient ainsi un ralentissement du métabolisme du paracétamol, sans signe de carence en glutathion (19). Ces résultats corroborent les nôtres pour les volumes de foie restant inférieurs à 35,5 % du volume de foie total. Seuls 3 patients avaient un volume de foie restant strictement inférieur à 35,5 % du volume de foie total dans leur étude, contre 17 patients avec un tel volume de foie restant dans la nôtre. Ce faible effectif de patients qui correspondent globalement à notre groupe 1 ne permet pas la comparaison des taux de mercapturate pour ce groupe. L'étude de Galinski *et al.*, menée en 2014 sur cinq patients opérés d'une résection hépatique

partielle, ne retrouvait pas d'augmentation significative d'un métabolite du NAPQI après traitement par paracétamol dans les 48 premières heures postopératoires. La petite taille de l'échantillon peut être la raison de cette différence de résultat (20).

Cinétique du paracétamol sulfate et du paracétamol glucuronide urinaires

Il n'était pas retrouvé de différence statistique concernant la cinétique des taux urinaires de paracétamol sulfate et du paracétamol glucuronide entre les groupes. Hughes *et al.* montraient des résultats similaires pour le glucuronide. En revanche, ils observaient des taux de sulfate significativement plus élevés à J3 dans le groupe des résections hépatiques majeures avec un volume de foie restant inférieur à 35,5 % (19).

Cinétique des paramètres du bilan hépatique

Transaminases

La cinétique des ASAT et des ALAT était similaire, quelle que soit la taille de la résection hépatique. Pelton *et al.* retrouvaient en 1998 des résultats en accord avec les nôtres, une élévation des transaminases à des niveaux très élevés qui se normalisaient à J5 de résections anatomiques et non anatomiques (8). La cytolyse hépatique postopératoire n'est pas un marqueur de dysfonction hépatique postopératoire. Boleslawski *et al.* montraient que le pic de transaminases sériques n'était pas un facteur de risque indépendant de morbidité postopératoire lors d'une étude sur 6 551 résections hépatiques publiée en 2014 (21).

Facteur V et temps de prothrombine

Le FV, facteur de la coagulation produit par le foie, et le TP sont des paramètres classiquement utilisés pour l'évaluation de la fonction hépatique. Leur cinétique était significativement différente entre les groupes. La baisse du TP et du FV à J2 chez tous les patients ayant une résection de plus de 50 % attestait d'une diminution de la fonction hépatique. Leur augmentation dès J3 témoignait d'une amélioration constatée par la suite. Ces résultats corroborent ceux de Pelton *et al.* qui retrouvaient dans la même étude citée ci-dessus une baisse du TP à J2 avec une augmentation ultérieure (8). Dans notre travail l'altération de la fonction hépatique était significativement moins importante dans le groupe 4 que dans les autres groupes. Cette diminution de la fonction hépatique à J2 était concomitante du pic de paracétamolémie dans les trois premiers groupes.

Étude des patients aux paracétamolémies toxiques

La cinétique de la paracétamolémie de la première patiente avec accumulation précoce à J2 concomitante d'une baisse de la fonction hépatique est concordante avec les résultats de cette étude. Cette valeur élevée était isolée, la paracétamolémie et la fonction hépatique se sont corrigées dès le lendemain, sans complication secondaire. Le volume de foie restant chez cette patiente était de 39 % de son volume préopératoire et 556 ml. Hughes *et al.* avaient déterminé un volume de foie restant inférieur à 1 000 ml comme étant un volume à risque de lésions hépatiques liées au paracétamol (19). La patiente présentait comme antécédent notable une obésité, or van Rongen *et al.* en 2016 ont constaté des modifications du métabolisme du paracétamol chez les obèses. Il peut être ralenti et majorer l'hépatotoxicité du paracétamol par augmentation du cytochrome P450 qui dévie le métabolisme vers la

voie du NAPQI mais il existe également des facteurs hépato protecteurs chez le sujet obèse par augmentation des capacités de glucuronidation et augmentation du volume de distribution (22). La survenue d'une paracétamolémie toxique pouvait être liée chez cette patiente à un déséquilibre entre ces différents mécanismes.

Le deuxième patient ayant présenté une paracétamolémie toxique avait un volume de foie restant après chirurgie de 87 % du volume de foie total soit 1943 ml. Ce volume était largement supérieur à la moyenne de l'ensemble de la population étudiée. Il présentait également une stéatose hépatique non alcoolique (NASH), or Michaut *et al.* décrivaient en 2016 des taux plus élevés d'insuline dans la NASH, responsables d'une augmentation de l'expression du cytochrome P2E1, elle-même responsable de la déviation du métabolisme vers le NAPQI toxique (23). Yaghi et Assaf en 2017 ajoutaient que l'inflammation et la dysfonction mitochondriale engendrées par la NASH étaient des facteurs de risque supplémentaires d'hépatotoxicité liée au paracétamol (24). van Rongen *et al.* en 2016 et Michaut *et al.* en 2014 évoquaient une balance entre ces facteurs de risque et ces facteurs protecteurs (22,25).

Force de l'étude

La force majeure de cette étude est la taille de l'échantillon global de patients étudiés. Il s'agit d'une des plus grandes études sur le sujet.

Limites de l'étude

Cette étude présentait plusieurs limites. Il s'agissait d'une étude monocentrique dont les effectifs de chaque groupe étaient faibles, notamment pour les résections les plus étendues. De plus, elle ne prenait pas en compte les nombreux facteurs confondants qui peuvent altérer le métabolisme du paracétamol indépendamment de la taille de la

résection hépatique.

Les patients n'avaient pas d'insuffisance hépatocellulaire préopératoire pouvant altérer le métabolisme hépatique. Seuls 7 patients (9 %) avaient une cirrhose préopératoire sans altération de la fonction hépatique.

Les comorbidités des patients peuvent également altérer le métabolisme du paracétamol. Lorsqu'on s'intéresse à la cinétique de la paracétamolémie dans cette étude on constate, malgré une absence de différence significative, un pic à J2 plus important dans le groupe 2 que dans le groupe 1. Des discordances entre la baisse du métabolisme du paracétamol et la taille de la résection hépatique peuvent s'expliquer par les comorbidités des patients. Les résections hépatiques étendues avec un volume de foie restant prédit faible sont généralement réalisées chez des patients ayant peu de comorbidités. Les faibles effectifs de cette étude ne permettaient pas d'analyses statistiques sur l'ASA.

Un âge élevé pourrait également entraîner le risque d'une baisse du métabolisme du paracétamol. Le métabolisme hépatique global et la fonction rénale sont ralentis chez les personnes âgées chez qui il est recommandé de diminuer la posologie. Il y avait 10 % de patients de plus de 75 ans dans notre travail. Cet effectif était insuffisant pour réaliser une analyse en fonction de l'âge.

L'état nutritionnel et le poids sont également dans les valeurs extrêmes très probablement à risque d'une modification du métabolisme du paracétamol.

Par ailleurs, le métabolisme du paracétamol n'est pas modifié uniquement en postopératoire d'une chirurgie de résection hépatique. En effet Pickering *et al.* ont retrouvé en 2011, sur une cohorte de 30 patients, une augmentation des métabolites dépendants du glutathion, la cystéine et le mercapturate, associée à une baisse du glutathion, du glucuronide et du sulfate, après une chirurgie abdominale aortique

majeure (26). Le métabolisme était dévié vers la voie du NAPQI toxique comme nous observons dans notre étude. Galinski *et al.* ont étudié le métabolisme du propacétamol en 2006, sur un échantillon de 37 patients subissant une résection hépatique. Les patients étaient répartis en trois groupes : un groupe comprenant les chirurgies avec exclusion vasculaire du foie, un groupe avec clampage pédiculaire seul et un groupe témoin de patients opérés d'une chirurgie abdominale autre. Les auteurs constataient que le métabolisme du propacétamol était ralenti à H24 chez tous les patients et de manière plus importante après une résection hépatique qu'après une chirurgie abdominale autre. Ils supposaient que le phénomène d'ischémie-reperfusion secondaire aux clampages était la cause d'un plus fort ralentissement du métabolisme du propacétamol dans les résections hépatiques (27). Dans notre étude, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la paracétamolémie et les durées de clampage. Les caractéristiques chirurgicales, autres que la taille de la résection hépatique, semblaient constituer d'autres facteurs confondants. La durée moyenne opératoire était significativement plus longue dans le groupe 2, qui présentait également des paracétamolémies significativement plus élevées sur toute la période étudiée et une baisse plus importante, non significative, du TP et du FV que dans les autres groupes.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de ces différents facteurs sur le métabolisme du paracétamol en postopératoire d'une chirurgie hépatique.

CONCLUSION

En chirurgie hépatique, le métabolisme du paracétamol, administré en postopératoire, était conservé quelle que soit l'étendue de la résection. Il était ralenti à J2 de manière concomitante d'une altération de la fonction hépatique chez tous les patients. La prescription de paracétamol en postopératoire de résection hépatique n'a jamais conduit à l'épuisement des réserves de glutathion dans notre étude. Les paracétamolémies les plus élevées ont été retrouvées dans le groupe des résections les plus longues. D'autres études seraient nécessaires pour déterminer d'autres facteurs de risque d'altération du métabolisme du paracétamol en postopératoire d'une chirurgie hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Acetaminophen: hepatotoxicity at therapeutic doses and risk factors. *Rev Med Suisse*. 17 oct 2007;3(129):2345-9.
2. Lee WM. The case for limiting acetaminophen-related deaths: smaller doses and unbundling the opioid–acetaminophen compounds. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;88(3):289-92.
3. Cipolat L, Loeb O, Latache C, Pape E, Gillet P, Petitpain N. Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Étude prospective descriptive transversale. *Thérapies*. sept 2017;72(4):453-63.
4. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. *J Endod*. mai 2015;41(5):588-93.
5. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics*. août 2015;25(8):416-26.
6. Jollow DJ, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Hashimoto M, Mitchell JR. Acetaminophen-induced Hepatic Necrosis. *Pharmacology*. 1974;12(4-5):251-71.
7. Weinberg L, Scurrah N, Gunning K, McNicol L. Postoperative changes in prothrombin time following hepatic resection: implications for perioperative analgesia. *Anaesth Intensive Care*. août 2006;34(4):438-43.
8. Pelton JJ, Hoffman JP, Eisenberg BL. Comparison of liver function tests after hepatic lobectomy and hepatic wedge resection. *Am Surg*. mai 1998;64(5):408-14.
9. Khan AS, Garcia-Aroz S, Ansari MA, Atiq SM, Senter-Zapata M, Fowler K, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review. *Int J Surg*. avr 2018;52:74-81.
10. Martin D, Roulin D, Takamune Y, Demartines N, Halkic N. Preoperative assessment for extended hepatic resection. *Rev Med Suisse*. 15 juin 2016;12(523):1180-4.
11. Dahiya D, Wu T-J, Lee C-F, Chan K-M, Lee W-C, Chen M-F. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery*. mai 2010;147(5):676-85.
12. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, et al. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)*. juill 2011;13(7):494-502.
13. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey J-N. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery*. avr 2004;135(4):404-10.

14. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. févr 2005;54(2):289-96.
15. Rahnemai-Azar AA, Cloyd JM, Weber SM, Dillhoff M, Schmidt C, Winslow ER, et al. Update on Liver Failure Following Hepatic Resection: Strategies for Prediction and Avoidance of Post-operative Liver Insufficiency. *J Clin Transl Hepatol*. 28 mars 2018;6(1):97-104.
16. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*. oct 2009;250(4):540-8.
17. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AWC. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol*. sept 2014;69(9):887-95.
18. Cointre F. PARAFOL: étude du métabolisme du paracétamol en chirurgie hépatique : une étude pilote. juin 2019.
19. Hughes MJ, Harrison EM, Jin Y, Homer N, Wigmore SJ. Acetaminophen metabolism after liver resection: A prospective case-control study. *Dig Liver Dis*. déc 2015;47(12):1039-46.
20. Galinski M, Racine S-X, Bossard A-E, Fleyfel M, Hamza L, Bouchemal N, et al. Detection and follow-up, after partial liver resection, of the urinary paracetamol metabolites by proton NMR spectroscopy. *Pharmacology*. 2014;93(1-2):18-23.
21. Boleslawski E, Vibert E, Pruvot F-R, Le Treut Y-P, Scatton O, Laurent C, et al. Relevance of postoperative peak transaminase after elective hepatectomy. *Ann Surg*. nov 2014;260(5):815-20; discussion 820-821.
22. van Rongen A, Väitalo PAJ, Peeters MYM, Boerma D, Huisman FW, van Ramshorst B, et al. Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. *Clin Pharmacokinet*. juill 2016;55(7):833-47.
23. Michaut A, Le Guillou D, Moreau C, Bucher S, McGill MR, Martinais S, et al. A cellular model to study drug-induced liver injury in nonalcoholic fatty liver disease: Application to acetaminophen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 févr 2016;292:40-55.
24. Yaghi C, Assaf A. Internal Medicine Review Acetaminophen Toxicity at Therapeutic Doses. 1 oct 2017;3.
25. Michaut A, Moreau C, Robin M-A, Fromenty B. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. août 2014;34(7):e171-179.
26. Pickering G, Schneider E, Papet I, Pujos-Guillot E, Pereira B, Simen E, et al. Acetaminophen metabolism after major surgery: a greater challenge with increasing age. *Clin Pharmacol Ther*. nov 2011;90(5):707-11.

27. Galinski M, Delhotal-Landes B, Lockey DJ, Rouaud J, Bah S, Bossard A-E, et al. Reduction of paracetamol metabolism after hepatic resection. *Pharmacology*. 2006;77(4):161-5.

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme du paracétamol.....	8
Figure 2 : Cinétique de la paracétamolémie selon les groupes	18
Figure 3 : Cinétique du paracétamol urinaire selon les groupes.....	19
Figure 4 : Cinétique du paracétamol mercapturate urinaire selon les groupes.....	20
Figure 5 : Cinétique du paracétamol sulfate urinaire selon les groupes	21
Figure 6 : Cinétique du paracétamol glucuronide urinaire selon les groupes	21
Figure 7 : Cinétique des ASAT selon les groupes	22
Figure 8 : Cinétique des ALAT selon les groupes.....	23
Figure 9 : Cinétique du FV selon les groupes.....	23
Figure 10 : Cinétique du TP selon les groupes.....	24

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques de la population générale selon les groupes.....	17
Tableau II : Caractéristiques chirurgicales selon les groupes.....	25
Tableau III : Complications selon les groupes	26
Tableau IV : Caractéristiques des patients ayant présenté une paracétamolémie toxique et de leurs groupes	28

ANNEXES

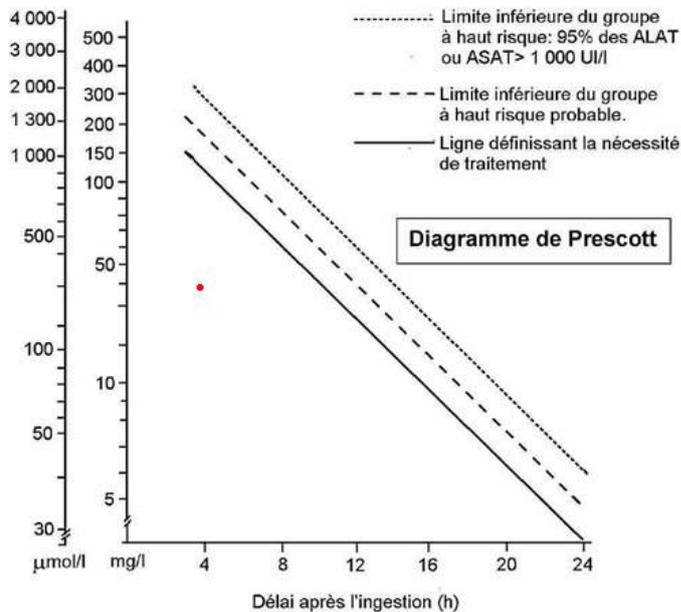
Annexe 1 : Nomogramme de Prescott

Tableau d'interprétation de la paracétamolémie

Traiter si paracétamolémie (mg/L) supérieure au chiffre indiqué en fonction du délai.

DELAI APRES INGESTION	SANS FACTEUR DE RISQUE	AVEC FACTEUR DE RISQUE
4H	150	100
5H	124	74
6H	100	60
7H	82	47
8H	67	40
9H	55	32
10H	45	26
11H	36	21
12H	30	17
13H	24	14
14H	19	12
15H	16	<10
16H	13	<10
17H	10	<10
18-24H	<10	<10

Paracétamolémie



Annexe 2 : Tableaux des paracétamolémies, des dosages des métabolites urinaires du paracétamol et des bilans hépatiques au cours du temps selon les groupes

Les données sont exprimées par les moyennes de chaque paramètre.

Paracétamolémies au cours du temps selon les groupes (mg/l)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
H6	6,32	11,88	9,87	7,14
J1	8,98	17,8	10,79	11,02
J2	14,52	28,23	16,27	10,3
J3	13,65	19,99	10,84	10,46
J4	9,64	12,83	11,91	8,07
J5	6,2	18,46	7,73	7,42

Concentrations de paracétamol urinaire au cours du temps selon les groupes (µg/ml)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
J1	123,3	102	102,5	144
J3	184,2	264,2	239,3	208,6
J5	157,1	587,3	250	193,9

Concentrations de paracétamol mercapturate au cours du temps selon les groupes (µg/ml)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
J1	1016	329,3	420,5	418,6
J2	573,1	1275	851,8	638,4
J3	963,9	1349	912,7	1045

**Concentrations de paracétamol sulfate au cours du temps selon les groupes
(µg/ml)**

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
J1	1 387	2 171	1 768	2 438
J2	1 343	3 667	2 130	1 599
J3	2 261	2 352	1 641	1 936

**Concentrations de paracétamol glucuronide au cours du temps selon les
groupes (µg/ml)**

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
J1	2 091	1 865	2 471	2 097
J2	1 462	3 565	3 077	2 130
J3	2 298	3 507	2 887	3 057

ASAT au cours du temps selon les groupes (U/L)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
H6	402,7	500	465,5	416,1
J1	485	435,3	471,6	440,7
J2	265	195,9	245,9	243,6
J3	140,4	103,5	107	114,8
J4	81	77,75	55,63	74,59
J5	64,5	80,86	56,09	211,4

ALAT au cours du temps selon les groupes (U/L)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
H6	399,5	419,6	450	385,2
J1	506,9	409	490,5	436,6
J2	429,7	275,4	369,2	355,1
J3	310,2	195,3	239,5	247,7
J4	198,2	147,6	124,4	178,6
J5	162,8	127,1	123,5	261,6

Facteur V au cours du temps selon les groupes (%)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
H6	114,7	78,33	82,67	83,05
J1	100,5	73,71	73,22	82,4
J2	73,27	65,29	65,73	83,89
J3	96,92	77	86,45	103,7
J4	130,3	113	93,5	121,3
J5	137,3	137,9	137,1	138,1

TP au cours du temps selon les groupes (%)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
H6	85	78,63	80,73	78,23
J1	69,92	66,88	65,2	72,8
J2	61,62	56,88	57	69,78
J3	71,54	63,63	62,64	75,36
J4	71,13	71,25	67,38	81,15
J5	81,55	75	72,91	79,75

AUTEUR : Nom : BARTHÉLEMY

Prénom : Sophie

Date de soutenance : 29 mars 2021

Titre de la thèse : Étude du métabolisme du paracétamol après résection hépatique selon le volume de foie restant

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : résection hépatique, métabolisme paracétamol, volumétrie hépatique

Résumé

Introduction : En chirurgie hépatique certaines équipes n'utilisent pas de paracétamol du fait de son métabolisme hépatique et sa potentielle hépatotoxicité. L'objectif principal de cette étude prospective réalisée dans le service de chirurgie digestive de Lille était d'étudier la cinétique de la paracétamolémie selon le volume hépatique restant. Les objectifs secondaires étaient l'étude de la cinétique de ses métabolites urinaires.

Matériels et méthodes : Les patients opérés d'une résection hépatique étaient répartis en quatre groupes selon leur volume de foie restant, calculé à partir du scanner préopératoire : 20-30 %, 30-40 %, 40-50 % ou ≥ 50 %. Le paracétamol était administré toutes les 6 heures pendant 5 jours. La paracétamolémie était dosée tous les jours et les métabolites urinaires tous les 2 jours pendant 5 jours.

Résultats : La cinétique de la paracétamolémie et des métabolites urinaires n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Le métabolisme du paracétamol était ralenti à J2 chez tous les patients. Les voies du sulfate et du glucuronide semblaient se saturer à J3 dans les résections de plus de 70 % avec déviation vers la voie du NAPQI toxique. Les réserves de glutathion étaient cependant suffisantes pour permettre son élimination.

Conclusion : L'administration de paracétamol en postopératoire d'une chirurgie de résection hépatique, hors insuffisance hépatocellulaire préopératoire, s'accompagnait d'une déviation des voies de son métabolisme vers la voie du NAPQI sans accumulation de celui-ci quelle que soit la taille de la résection hépatique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI
Monsieur le Professeur Éric KIPNIS**

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Jérémie FALCONE