

Nicolas Macian¹, Bruno Pereira², Sylvie Eschalier¹, Sylvia Boulliau¹, Fatiha Giron¹, Christian Dualé¹, Gilles Ducheix¹, Claude Dubray¹, Elodie Martin¹, Gisèle Pickering¹

¹Centre de Pharmacologie Clinique, CIC Inserm 1405, Centre Hospitalier Universitaire et Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand, France

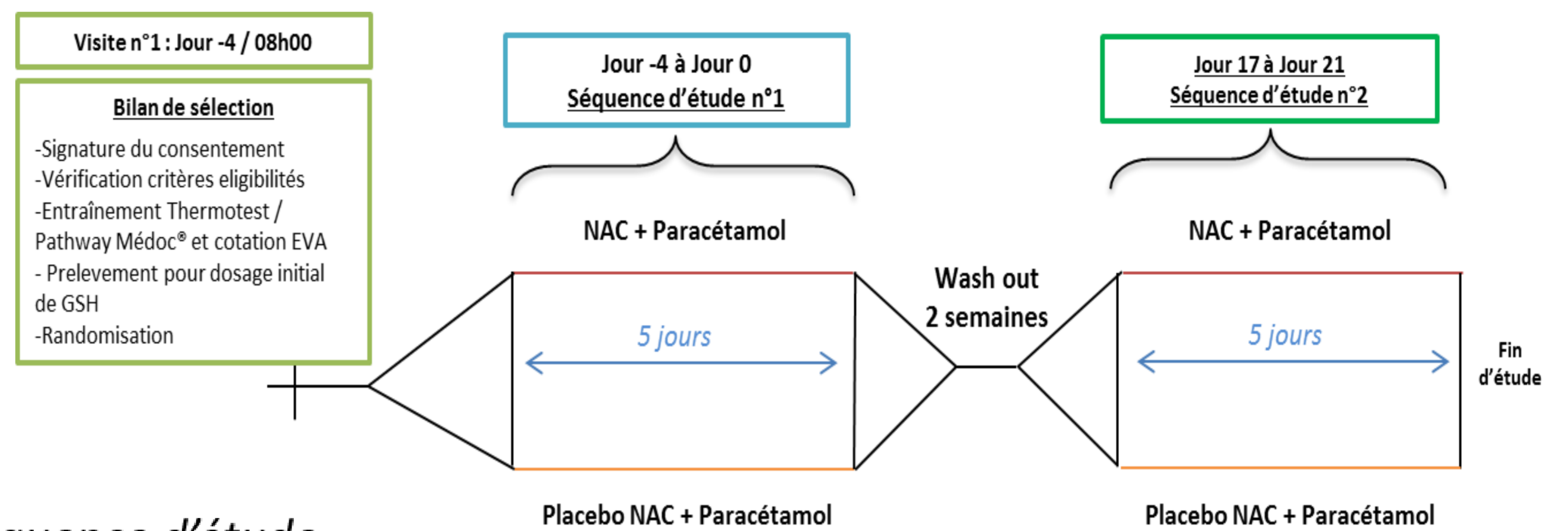
²Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, France

Introduction

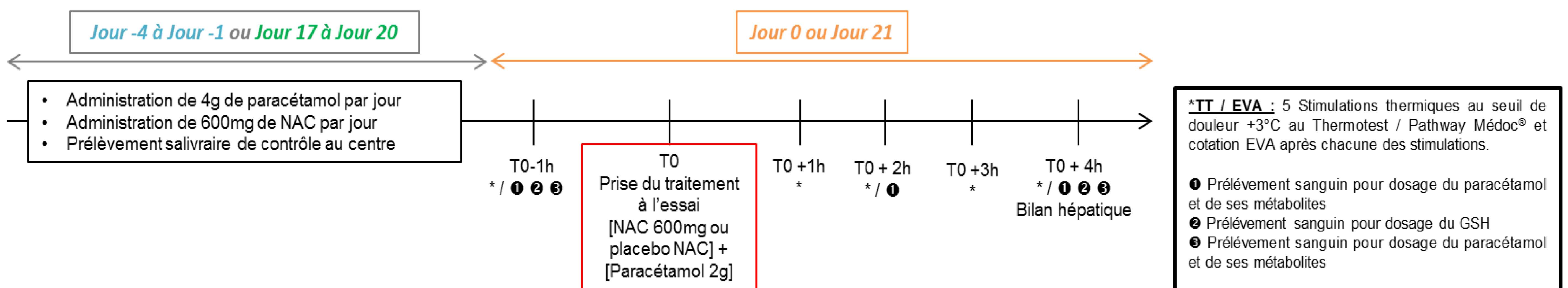
Le mécanisme d'action du paracétamol et l'implication de ses métabolites dans son action antalgique et sa toxicité sont particulièrement intéressants. Le glutathion joue un rôle central dans le métabolisme du paracétamol puisqu'il permet, dans des conditions de posologie à dose thérapeutique, la détoxification d'un métabolite toxique, le *N*-acetyl-pbenzoquinonimine (NAPQI). La *N*-Acetylcysteine (NAC) est l'antidote lors d'intoxication au paracétamol mais est également utilisé en association comme fluifiant dans les pathologies pulmonaires. Cette étude vise à évaluer si l'association chez le volontaire sain, de paracétamol et de NAC diminuerait l'effet antinociceptif du paracétamol et protégerait de la diminution de glutathion (GSH).

Matériel et Méthodes

Un essai clinique randomisé en double-aveugle, croisé, contrôlé versus placebo (NCT02206178) a inclus 29 sujets volontaires sains. L'étude s'est déroulée au Centre de Pharmacologie clinique du CHU de Clermont-Fd. Les sujets recevaient pendant deux périodes d'étude de 5 jours : 4 g de paracétamol par jour et 600 mg de NAC ou placebo pendant 4 jours, puis 2 g de paracétamol et 600 mg de NAC ou placebo le dernier jour. Des tests de douleurs thermiques au Pathway-Médoc® couplés à des cotations de douleurs, des dosages de glutathion et des bilans hépatiques ont été réalisés au début et à la fin de chaque période d'étude.



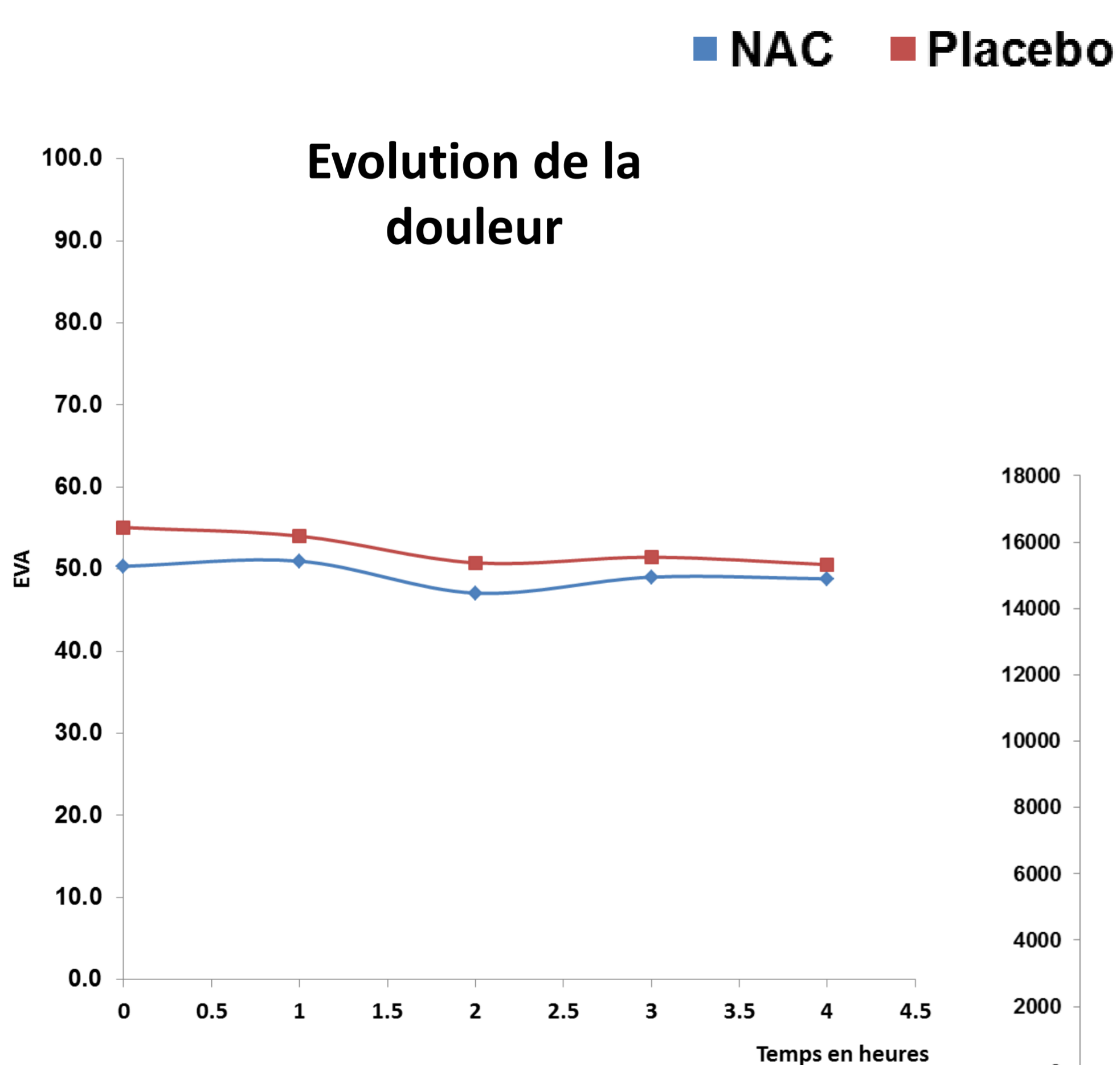
Déroulé d'une séquence d'étude



Résultats

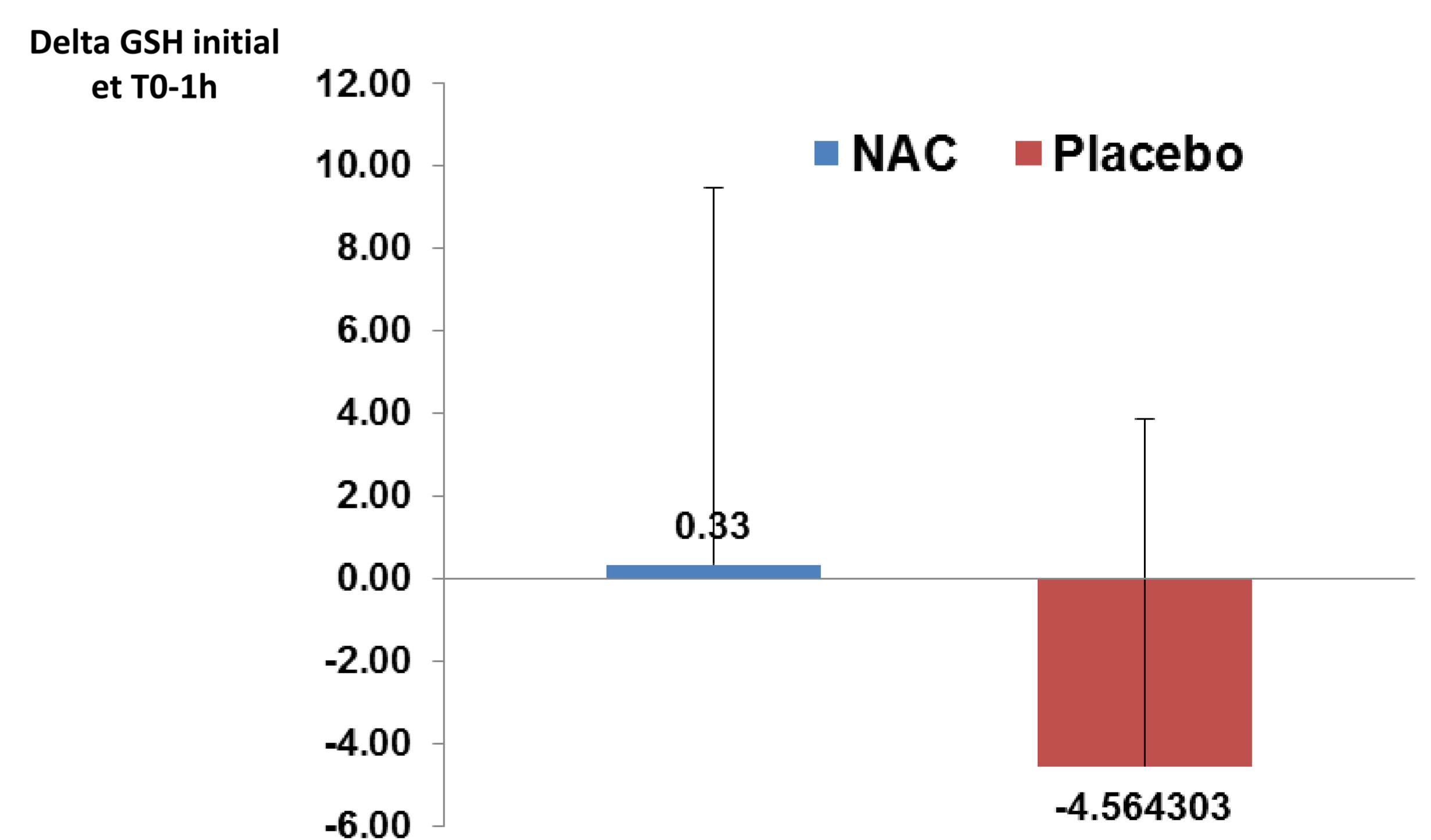
Test de douleur au Thermotest Pathway Medoc®

29 sujets analysés (âge: 27.4±6.2)



- Pas de différence significative des seuils de douleurs entre Paracétamol/placebo et Paracétamol/NAC (44.8±2.0°C NAC, 45.0±2.3 placebo)
- Pas de différence significative des AUC (p=0.5) entre Paracétamol/NAC et Paracétamol/Placebo

Glutathion



Le glutathion est significativement diminué lors de la prise de Paracétamol/placebo comparé au Paracétamol/NAC (p=0.03).

Les enzymes hépatiques sont élevées (ASAT/ALAT) significativement à la fin de l'étude dans les 2 groupes Paracétamol/NAC et Paracétamol/Placebo.

CONCLUSION

- La prise de NAC ne modifie pas l'effet antinociceptif du paracétamol, ce qui est important car le NAC est fréquemment utilisé dans les pathologies bronchiques.
- La prise de NAC permet de maintenir les taux sanguins de glutathion et d'éviter la chute qui accompagne la prise de paracétamol à posologie thérapeutique.
- L'effet bénéfique de NAC doit maintenant être étudié chez les patients lors de la prise chronique de paracétamol.

