



N° d'ordre :

N° de série :

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE D'EL-OUED**

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière: Toxicologie

Spécialité: Toxicologie appliqué

**THEME**

# Effets toxiques du paracétamol

Promoteur:

KHELEF. Y

BEGGAT. I

Présenter par:

BOUZID. Souhyla

HAMOUGA. Khadidja

RAHMANI. Djemaa

ZID. Fatma Zohra

Année universitaire: 2013/2014

<b>SOMMAIRE</b>	
Introduction	
<b>PREMIERE PARTI: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Chapitre I: Généralité</b>	
<b>I. Définition générale</b>	<b>03</b>
I.1. Historique.....	<b>03</b>
I.2. Notion de base.....	<b>03</b>
I.2.1. Toxicologie .....	<b>03</b>
I.2.2. Toxique.....	<b>03</b>
I.2.3. Dose toxique .....	<b>04</b>
I.2.4.Toxicité.....	<b>04</b>
I.2.5. Toxicité aiguë.....	<b>04</b>
I.2.6. Toxicité chronique.....	<b>04</b>
I.2.7.Toxicodynamique .....	<b>04</b>
I.2.8. Toxicocinétique .....	<b>04</b>
I.2.9. Dose létale 50 (DL50).....	<b>04</b>
I.2.10. Circonstance.....	<b>05</b>
I.2.11. Pharmacologie.....	<b>05</b>
I.2.12. Médicaments.....	<b>05</b>
I.2.13. Paracétamol.....	<b>05</b>
<b>II. Le paracétamol</b>	<b>06</b>
II.1. Présentation générale du paracétamol.....	<b>05</b>
II.2. La métabolisation du paracétamol.....	<b>07</b>
II.3. Effets secondaires .....	<b>09</b>
<b>III. Intoxication au paracétamol</b>	<b>10</b>
III.1.Toxicocinétique.....	<b>10</b>
III.1.1. Absorption.....	<b>10</b>
III.1.2. Distribution.....	<b>10</b>
III.1.3. Métabolisme .....	<b>10</b>
III.1.4. Elimination .....	<b>11</b>
III.2. Toxicodynamique.....	<b>11</b>
III.3. Pronostic .....	<b>12</b>

III.3.1. Intoxication aigue .....	12
III.2.2. Intoxication Chronique.....	13
III.4. Interaction .....	13
III.5. Facteurs de risque d'hépatotoxicité du paracétamol.....	13
III.6. Traitement.....	14
III.6.1. Epurateur.....	14
III.6.2. Antidotique.....	14
III.6.3. Traitement de support.....	14
<b>Chapitre II: Analyse toxicologique</b>	
<b>I. Technique d'analyse</b>	<b>16</b>
I.1. Prélèvements.....	16
I.1.1. Nature .....	16
I.1.2. Quantité.....	16
I.1.3. Nature du contenant .....	16
I.1.4. Renseignements utiles .....	16
I.1.5. Mode de conservation des échantillons souhaité.....	16
I.1.6. Méthodes de dosage du paracétamol.....	17
I.2. Méthodes d'analyses.....	17
I.2.1. Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible.....	17
I.2.2. Spectrophotométrie infrarouge.....	17
I.2.3. Colorimétrie.....	17
I.2.4. Chromatographies en phase gazeuse (CG) ou en phase liquide haute performance (HPLC) .....	17
I.2.5. L'électrophorèse capillaire (EC).....	18
I.2.6. Immunologiques .....	18
I.2.6.1. Les méthodes en phase homogène .....	18
I.3. Limite d'une analyse toxicologique.....	18
I.3.1. La limite de détection.....	18
I.3.2. La limite de quantification.....	18
I.3.3. Variations des limites .....	19
I.4. Les analyse biologie.....	19
I.5. Collaboration clinico-biologique.....	20
<b>DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE</b>	

<b>Chapitre I: Étude épidémiologie</b>	
<b>I. Matériels et Méthodes</b>	<b>22</b>
I. Type d'étude / période d'étude.....	22
I.1. Durée d'étude.....	22
I.2. Critères d'inclusion .....	22
I.3. Matériels utilisés .....	22
<b>II. Résultats et discussion</b>	<b>23</b>
II.1. Résultats .....	23
II.2. Discussion .....	26
II.3 conclusion	29
<b>Chapitre II: Étude de cas</b>	
<b>I. Matériels et méthodes</b>	<b>30</b>
I.1. Objectif .....	30
I.2. Lieu et la durée de l'expérimentation .....	30
I.3. Matériel et méthodes.....	30
I.3.1. Matériel .....	30
I.3.1.1. Matériels biologique .....	30
I.3.1.2. Matériels non biologique.....	31
I.3.2. Méthodologie .....	31
I.3.2.1. Expérimentation animale .....	31
I.3.2.1.1. L'identification des lapins.....	31
I.3.2.1.2. Période d'adaptation.....	31
I.3.2.1.3. L'Administration du paracétamol .....	32
I.3.2.1.4. Pesées des lapins .....	33
I.3.2.1.5. Réalisation les prélèvements sanguins .....	33
I.6. Méthodes de dissection .....	34
I.6.1. Mise en place et préparation du lapin.....	34
I.6.2. On procède ensuite à l'ouverture de la cavité abdominale.....	35
I.6.3. Préparation des organes à la pesée (poids d'organes frais).....	35
<b>II. Résultats et discussion</b>	<b>37</b>
II.1. Résultats.....	37
II.1.1. Effet du paracétamol sur des paramètres hépatiques.....	37
II.1.2. Effet du paracétamol sur de numération formule sanguin.....	38

II.1.3. Effet du paracétamol sur des bilans rénaux.....	<b>39</b>
II.2. Discussion.....	<b>39</b>
Conclusion.....	<b>40</b>
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b>	Généralité sur le paracétamol	<b>06</b>
<b>Tableau 02</b>	Les marqueurs hépatiques	<b>20</b>
<b>Tableau 03</b>	Représentation des intoxications selon les saisons, en Batna, 2007 à 2013	<b>23</b>
<b>Tableau 04</b>	Représentation des intoxications selon les services hospitaliers, en Batna, 2007 à 2013	<b>23</b>
<b>Tableau 05</b>	Répartition des intoxications selon le sexe, en Batna, 2007 à 2013	<b>24</b>
<b>Tableau 06</b>	Représentation des intoxications aiguës selon les circonstances, en Batna, 2007 à 2013	<b>24</b>
<b>Tableau 07</b>	Représentation des intoxications selon les années, en Batna, 2007 à 2013	<b>24</b>
<b>Tableau 08</b>	Répartition des intoxications selon le tranche d'âge, en Batna, 2007 à 2013	<b>25</b>
<b>Tableau 09</b>	Représentation des intoxications selon les signes cliniques, en Batna, 2007 à 2013	<b>26</b>
<b>Tableau 10</b>	La concentration de protéines c réactive chez (mg/l) les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>37</b>
<b>Tableau 11</b>	La concentration de ALAT (UI/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>37</b>
<b>Tableau 12</b>	La concentration de ASAT (UI/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>37</b>
<b>Tableau 13</b>	La concentration de globule blanc (par mm <sup>3</sup> ) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>38</b>
<b>Tableau 14</b>	La concentration de globule rouge (millions/ml) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>38</b>
<b>Tableau 15</b>	La concentration de plaquettes (g/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>38</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 16</b>	La concentration de urée (g/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>39</b>
<b>Tableau 17</b>	La concentration de créatinine (mg/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin)	<b>39</b>

## Liste des figures

Numéro	Titre	Page
<b>Figure 1</b>	Formule chimique et molécule de paracétamol	<b>06</b>
<b>Figure 2</b>	La synthèse du paracétamol	<b>06</b>
<b>Figure 3</b>	Les principaux métabolites issus de la métabolisation du paracétamol	<b>08</b>
<b>Figure 4</b>	La métabolisation du paracétamol à doses thérapeutiques	<b>08</b>
<b>Figure 5</b>	La métabolisation du paracétamol à doses toxique	<b>10</b>
<b>Figure 6</b>	Le mécanisme d'action à dose toxique	<b>12</b>
<b>Figure 7</b>	Les différents facteurs qui influencent sur la toxicité du paracétamol	<b>14</b>
<b>Figure 8</b>	Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de les saisons	<b>23</b>
<b>Figure 9</b>	Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de le sexe	<b>24</b>
<b>Figure 10</b>	Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de le Les circonstances	<b>25</b>
<b>Figure 11</b>	Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de le Les âge	<b>26</b>
<b>Figure 12</b>	Lapin européen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	<b>30</b>
<b>Figure 13</b>	Les deux lapins (témoins et d'expérience)	<b>31</b>
<b>Figure 14</b>	Lapins dans le cage	<b>32</b>
<b>Figure 15</b>	Préparation du paracétamol	<b>32</b>
<b>Figure 16</b>	L'administration du paracétamol par voie oral (témoins)	<b>32</b>
<b>Figure 17</b>	L'administration du paracétamol par voie oral (d'expérience)	<b>33</b>
<b>Figure 18</b>	Pesées les lapins	<b>33</b>
<b>Figure 19</b>	Rasage des poils au niveau des oreilles des lapins	<b>33</b>
<b>Figure 20</b>	Prélèvement sanguin	<b>34</b>
<b>Figure 21</b>	Mise en place et préparation du lapin	<b>34</b>
<b>Figure 22</b>	L'ouverture de la cavité abdominale	<b>35</b>
<b>Figure 23</b>	Récupération des organes les reins et le foie	<b>35</b>

## Liste des figures

---

<b>Figure 24</b>	La pesée le poids d'organe le foie	<b>35</b>
<b>Figure 25</b>	La pesée le poids d'organe les reins	<b>36</b>

**Liste des abréviations**

<b>ALAT:</b>	Alanine Amino Transférase
<b>ASAT:</b>	Aspartate Amino Transférase
<b>CHU:</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CREAT:</b>	Créatinine
<b>CRP:</b>	Protéine C Réactive
<b>CYP2E1:</b>	Cytochrome 2E1
<b>CYP3A4:</b>	Cytochrome 2E1
<b>DCI:</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DL50:</b>	Dose Létale 50
<b>Fig:</b>	Figure
<b>FNS:</b>	Numération Formule Sanguine
<b>h:</b>	Heure
<b>HDL-C:</b>	HDL- Cholestérol
<b>IV:</b>	Intra-Veineuse
<b>g/l:</b>	Gram/litre
<b>mg/l:</b>	Milli gram/litre
<b>min:</b>	Minute
<b>NAC:</b>	N- Acétyl Cystéine
<b>NAPAP:</b>	N-acétyl-para-aminophénol
<b>NAPQI:</b>	N-acétyl-P-BenzoQuinon-Imine
<b>OMS:</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAPS:</b>	3'-Phospho Adénosine-5'-Phosphosulfate
<b>TGO:</b>	Glutamate Oxaloacétique Transaminase
<b>TGP:</b>	Glutamate Pyruvate Transaminase
<b>TNF:</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>UDP:</b>	Uridine Di-Phosphate
<b>UDP-GT:</b>	Uridine Di-Phosphate-Glucuronosyl Transférases
<b>UI:</b>	Unité Internationale
<b>US:</b>	United States
<b>VIH:</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>GT:</b>	Gamma GT

### INTRODUCTION GÉNÈRAL

Le paracétamol (ou acétaminophène) est une molécule d'utilisation extrêmement courante seul ou en association, pour le traitement des douleurs postopératoires. Il comporte en effet l'avantage de pouvoir être prescrit chez la majorité des patients et d'être dénué de sérieux effets indésirables lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées. Cependant, sa puissance analgésique reste modérée, car c'est un antalgique « de palier I » selon l'OMS. L'indication du paracétamol utilisé seul pour l'analgésie postopératoire se limite aux chirurgies dites « mineures ». L'intérêt de son association à d'autres molécules n'est pas encore à ce jour, formellement démontré. Une meilleure compréhension de son mécanisme d'action, une évaluation plus précise de l'efficacité de différentes associations, combinée à une optimisation des posologies, justifiera peut-être à l'avenir une utilisation plus large. **(Udosen E.O., Ebong P.E., 1989).**

En tant que toxicologie, le paracétamol est un toxique véré du foie et des reins. Sa toxicité à doses thérapeutiques est sujette à controverse. Certainement sans danger immédiat dans la plus part des cas, mais que se passe-t-il en cas de consommation à long terme ou par des sujets fragiles . En effet, la sensibilité des individus à son garde est variable. Elle est augmentée chez les enfants (moins de 3 ans = foie immature), et les personnes au foie déjà fragilisé par une hépatite, la prise d'autres médicaments, la consommation d'alcool, une malnutrition (penser aussi aux anorexiques), une myopathie, ou tout simplement une constitution fragile. Dans certains cas, même, la cause de cette sensibilité accrue est inconnue. **(Sies H. et al., 1983)**

Ainsi, les forms dévoilent de nombreux témoignages de problèmes hépatiques sérieux survenus après une prise régulière, non excessive, de paracétamol aux doses thérapeutiques. De rares « cas rapportés » d'hépatites fulgurantes mortelles, à ces mêmes doses, ont même été publiés. Ils sont survenus chez des personnes en état de malnutrition ou ayant eu des antécédents de maladie hépatique, toutefois ils illustrent bien l'existence d'un effet hépatotoxique du paracétamol aux doses thérapeutiques. On l'a bien compris, le paracétamol est potentiellement toxique, même à dose normale, et ce n'est surtout pas un médicament à prendre "à tout bout de champ", comme un produit banal et inoffensif. **(Larson A.M., 2007)**

L'objectif de cet mémoire est la détermination les effet toxiques de paracétamol sur les organisme les paramètres(biochimiques et hématologiques).

Notre travail on fait dans le premier chapitre quelques définitions des mots essentiels dans nos sujet de mémoire, généralité et toxicité du paracétamol. Et dans la deuxième chapitre on a vu comment on fait les analyses toxicologiques au paracétamol.

Après l'étude théorique on va voir l'étude expérimentale dans le dernier chapitre on réalisé l'étude épidémiologie et l'étude de cas, après on décrire leurs matériels et méthodes et leurs résultats.

## I. Définitions générale

### I.1. Historique

Introduit en médecine humaine dès 1893, le paracétamol n'a pour tant vu son utilisation s'intensifier qu'à partir des années 50 et ce tout d'abord dans des spécialité pédiatriques. Depuis, cet analgésique non morphinique connaît un très vif succès en particulier dans les pays anglo-saxons mais aussi en France où sa consommation augmente d'année en année. En effet, on ne dénombre pas moins de 70 spécialités pharmaceutiques humaines qui en contiennent (**Vidal., 2001**). Principalement utilisé en tant qu'antipyrétique et antalgique, sa meilleure tolérance gastrique et son absence d'action anticoagulante aux doses thérapeutiques le font préférer à l'aspirine chez les jeunes enfants et les personnes âgées, et en font un médicament clé de la pharmacie familiale ce qui explique son importance dans notre sujet.

Dès 1964, Eder d'après (**Prescott F., 1983**) décrit pour la première fois les risques hépatiques liés à l'administration de paracétamol chez le Chat et en 1966 des cas d'hépatotoxicité sévères ont été rapportés chez l'homme suite à l'ingestion de paracétamol (**Black M., 1984**). En 1974, le premier cas d'intoxication aiguë féline est décrit (**Leyland A., 1974**). En fait depuis 1980, de plus en plus d'intoxications humaines par le paracétamol sont recensées surtout chez les anglo-saxons (vente libre en drug store et conditionnement important) et de façon logique on trouve de plus en plus d'animaux domestiques touchés en particulier des chats, l'espèce féline étant très sensible à cette intoxication comme nous allons le montrer dans ce qui suit.

### I.2. Notion de base

#### I.2.1. Toxicologie

La toxicologie est la science qui traite des toxiques, de leur nature, de leurs propriétés physiques et chimiques, de leurs actions sur l'organisme, des méthodes pour les rechercher, les identifier et des moyens pour traiter leurs effets nocifs. (**Michel B., 1999**)

#### I.2.2. Toxique

Du grec 'toxicon' : substance nocive pour les êtres vivants . Au mot « nocif » on trouve : « nuisible » et à « nuisible » : qui nuit néanmoins ; cela aboutit à « nuire » : « faire du tort » or ; tort s'applique à « ce qui n'est pas juste » (ce qui implique ce

qui ne se trouve pas à la bonne place pour occuper la bonne fonction) ;ou peut causer un « dommage ». (**Michel B., 1999**)

### **I.2.3. Dose toxique**

S'appliquant aux toxiques, désigne la quantité absolue de ces derniers à laquelle un organisme est exposé (3,4 mg ou 7,5 m mol, par exemple). Selon le contexte, ce mot désigne aussi en français la quantité absolue d'un toxique auquel un organisme est exposé par unité de masse corporelle et par unité de temps (0,49 mol/ 1 ; kg/ j o u r, par exemple). (**Martindale., 2007; Dart C.D. et al., 2006**)

### **I.2.4. Toxicité**

C'est le caractère des substances chimiques qui, au contact ou après pénétration dans un organisme, ont la propriété de causer un dysfonctionnement à l'échelle moléculaire, cellulaire ou organique. (**Viau C. et al., 2003; Michel B., 1999**)

### **I.2.5. Toxicité aiguë**

L'exposition de courte durée ; une dose unique ou multiple sur une période ne dépasse pas 24heures ;en générale les manifestation chimique se développent rapidement ; la morte ou la guérison surviennent sans retard.( **Michel B ., 1999; Dart C.D. et al., 2006**)

### **I.2.6. Toxicité chronique**

Il s'agit une exposition pour une longue durée plus mois. ( **Viau C. et al., 2003**)

### **I.2.7. Toxicocinétique**

C'est l'étude du devenir des toxiques dans l'organisme.( **Viau C et al., 2003**)

### **I.2.8. Toxicodynamique**

C'est l'étude du mécanisme d'interaction entre un toxique et une cible moléculaire ou cellulaire à l'origine de la toxicité de cette substance.( **Viau C et al., 2003**)

### **I.2.9. Dose létale 50 (DL50)**

La DL50 est la dose qui entraîne la mort de 50 % des animaux à la suite d'une administration unique. On applique également dans certains cas ce concept à une administration répétée pendant une courte période (24 heures). Elle s'exprime en mg

de produit par kg de poids vif . La DL pour une substance chimique doit toujours être indiquée pour une espèce animale. (**Vincent., 2009**)

#### **I.2.10. Circonstance**

L'intoxication au paracétamol peut survenir de façon accidentelle surtout chez l'enfant, elle peut faire l'objet d'un acte d'autolyse où peut se produire au cours d'une erreur médicament use ( –suicide –psychose). ( **Kolf-Clauw M. et al., 1998**)

#### **I.2.11. Pharmacologie**

C'est la science qui a pour objet l'étude des médicament. (**Viau C. et al., 2003; Philippe L., 2006**)

#### **I.2.12. Médicaments**

Ces sont des produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies ( **Jacques D., 2006; Philippe L., 2006**).

#### **I.2.13. Paracétamol**

C' est un médicament qui se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il est présent dans de nombreux médicaments (Doliprane, Efferalgan...).( **Bizovi K.E. et al., 2002; Gonzalez F.J., 2007**)

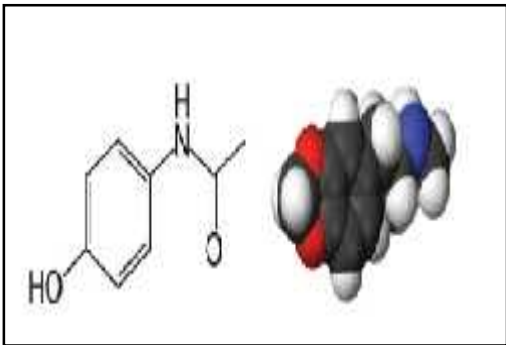
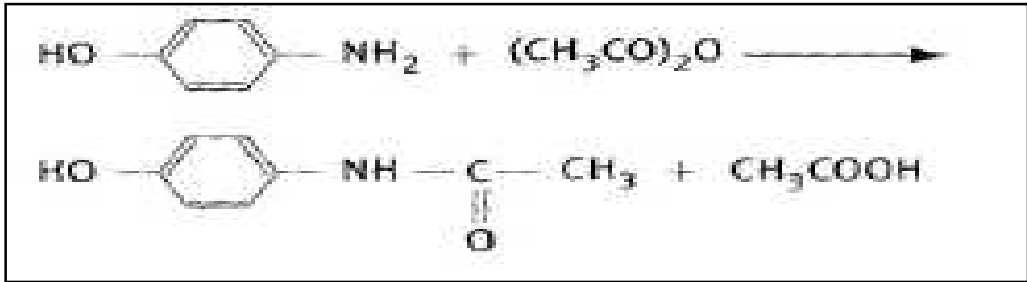
Le paracétamol est dépourvu d'action anti-inflammatoire, mais il ne présente pas les contre-indications de l'aspirine . ( **Jacques D., 2006; Philippe L., 2006; Proudfoot A., 1999; Moritz F. et al., 1999**)

## II. Le paracétamol

### II.1. Présentation générale du paracétamol

Cet tableau représente en générale le paracétamol leurs chimie, leurs propriétés physico-chimique et thérapeutique, leur dosage, ...etc.(Tableau 01)

**Tableau 01:** Généralité sur le paracétamol

<b>II.1.1. Dénominations</b>	
De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est <b>paracétamol</b>.</li> <li>• La dénomination anglo-saxon selon l'US la Pharmacopeial Convention est <b>Acetaminophen</b>.</li> <li>• Le nom chimique est <b>N-acétyl-para-aminophénol (Driad Y., 2009)</b>.</li> </ul>	
<b>II.1.2. La formule chimique</b>	
La formule chimique du paracétamol est: 1-hydroxy-4'acétanilide : $\text{CH}_3\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$ (Boucher Y., Pionchon P., 2006).	
	<p><b>Fig01:</b> Formule chimique et molécule de paracétamol (Boucher Y., Pionchon P., 2006)</p>
<b>II.1.3. Synthèse</b>	
Le paracétamol est issu de la réaction entre un paraminophénol 4 hydroxyaniline et un anhydride acétique (Clayden J. <i>et al.</i> , 2003 ; Mesplede J., Saluzzo C., 2004).	
	
<b>Fig02:</b> La synthèse du paracétamol (Clayden J. <i>et al.</i> , 2003)	

<b>II.1.4. Propriétés chimiques et physiques</b>	
<b>Chimiques</b>	<b>Physiques</b>
<b>Formule brute:</b> C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (Ellis F., 2002)	<b>Masse volumique:</b> 1,293 à 21° C (Ellis F., 2002)
<b>Masse molaire:</b> 151,2Unité (Ellis F., 2002).	<b>T° auto-inflammation:</b> 180° C(Ellis F., 2002)
<b>PKA:</b> 9,5 (Ellis F., 2002 ; Serrie A., Thurel C., 2002).	<b>T° ébullition:</b> décomposition 500°C (Serrie A., Thurel C., 2002).
<b>Equation de la Synthèse:</b> C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO=C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> +CH <sub>3</sub> COOH (Collin C., 2012)	<b>Solubilité:</b> 14g /l aux 20°C (Ellis F., 2002).
<b>II.1.5. Propriétés thérapeutiques</b>	
<b>Classe thérapeutique:</b> antalgiques-antipyrétiques (Phamhuy D., Rouveix B.,1993).	
<b>Voie d'administration:</b> orale/ intra-Venise/intra-rectale (Collin C., 2012).	
<b>Voie d'élimination:</b> urinaire ( Philippe L., 2006).	
<b>II.1.6. Forme galénique</b>	
Sirops ( Philippe L., 2006).	
Poudre à diluer (Stora D., 2005).	
Suppositoires gélules (Stora D., 2005).	
Comprime effervescents ( Collin C., 2012)	
Cachets .....etc. (voir l'annexe 1) (Collin C., 2012)	
<b>II.1.7. Posologie</b>	
<b>Pour les adultes</b>	<b>Pour les enfants</b>
500mg ne dépasser pas 4g de paracétamol par jour (Philippe L., 2006; Claverie I., Hedde H., 2008)	Le dosage est selon le poids de corps où :10____15mg/g de paracétamol par tout 1kg de poids corporel . (Reichl F.X., 2002; Stora D., 2005)

## II.2. La métabolisation du paracétamol

La biotransformation du paracétamol est réalisée en deux principales étapes:

- La réaction de fonctionnalisation oxydative des CYP va le transformer en hydroxy paracétamol.
- La réaction de conjugaison va permettre le transfert d'un groupe fonctionnel

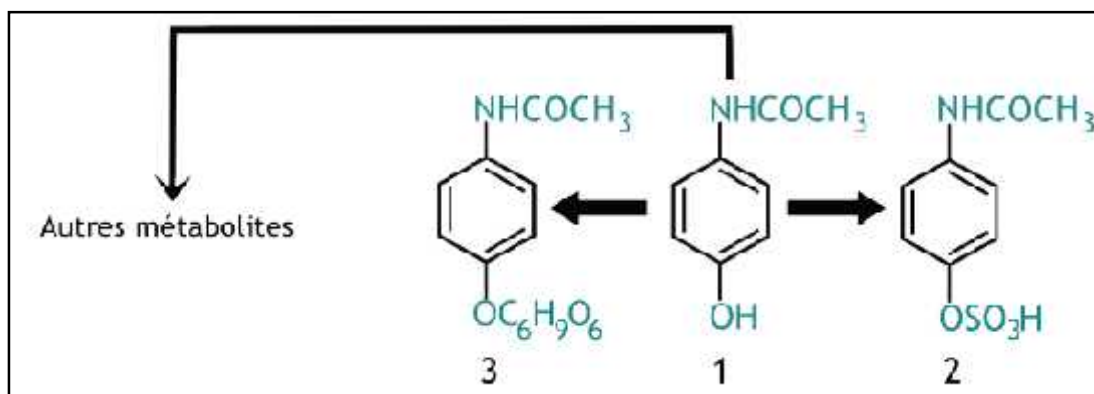
polaire sulfate ou glucuronide pour le rendre suffisamment hydrosoluble et susceptible d'être éliminé. (Ducluzeau R. *et al.*, 2001)

Ces réactions sont catalysées par des UDP-glucuronosyl transférases et des sulfotransférases.

Les UDP-glucuronosyl transférases permettent le transfert de l'acide UDP glucuronique sur le N-hydroxy paracétamol pour obtenir un paracétamol-Oglucuronide. (Hachulla. *et al.*, 1999)

Les sulfotransférases transfèrent par addition un groupement sulfate à partir du 3'-phospho adénosine-5'-phosphosulfate (PAPS) sur le N-hydroxy paracétamol.

Le facteur limitant est la quantité de groupes fonctionnels glucuronide ou sulfate Disponible. (Houin G., 1990;Labaune J.P., 1984;Landry Y.*et al.*, 1990)

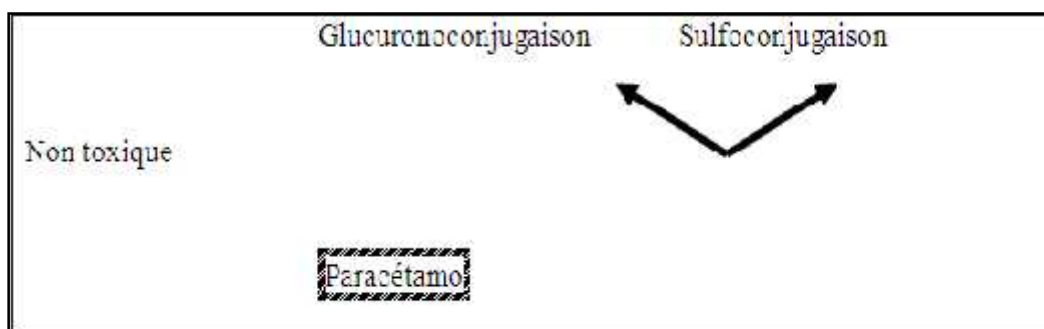


**Fig03:** Les principaux métabolites issus de la métabolisation du paracétamol (Clayton T.A. *et al.*, 2009)

Légende :

Le groupe hydroxyl (1) de l'hydroxy paracétamol peut être conjugué :

- À un groupement sulfate et produire du paracétamol-O-sulfate (2)
- À un groupement glucuronide et produire du paracétamol-O-glucuronide (3)



**Fig04:** La métabolisation du paracétamol à doses thérapeutiques (Clayton T.A. *et al.*, 2009)

### II.3. Effets secondaires

Les effets secondaires du paracétamol sont généralement rares et bénins. En effet, à doses thérapeutiques il est parmi les antalgiques couramment utilisés, l'un des mieux tolérés. Des rashes cutanés ou autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir auquel cas le paracétamol seul ou associé devra être exclu. Des réactions hématologiques telles qu'une neutropénie, une thrombocytopénie ou une leucopénie ont été signalées suite à la prise de paracétamol. Des ulcérations rectales par prise de paracétamol uniquement sous forme suppositoire peuvent survenir (**Martindale., 2007; Auzepy P.H. *et al.*, 1990**)

### III. Intoxication au paracétamol

#### III.1. Toxicocinétique

##### III.1.1. Absorption

Le paracétamol est majoritairement absorbé au niveau de l'intestin grêle dans les 60 minutes suivant l'ingestion. (Jacques D., 2006; Cummings A.J. *et al.*, 1967; Lechat P. *et al.*, 1978)

##### III.1.2. Distribution

La distribution du paracétamol est rapide et uniforme il diffuse dans tous les milieux liquidiens (sang, liquide céphalorachidien, salive, lait, liquide interstitiel) et tissus de l'organisme sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (15 à 20 %) (Pouchain. *et al.*, 1996) et son volume de distribution varie de 0,9 à 1 l/kg. (Serrie. Thurel., 2004; Jacques D., 2006; Lechat P. *et al.*, 1978; Gazzard B.G. *et al.*, 1975)

##### III.1.3. Métabolisme

Principalement hépatique et rénal Le paracétamol est largement métabolisé par le foie en dérivés glucurono et sulfoconjugués (c'est la voie normale non toxique pour des posologies thérapeutiques). (Jollow D. *et al.*, 1973; Davis L.E., 1986; Seraifi. *et al.*, 2007) Une faible fraction est transformée par le cytochrome P450 en N-hydroxyparacétamol lui-même transformé en (NAPQ) par utilisation conjugaison avec le glutathion donne conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique (figure 05). (Jacques D., 2006; Lechat P. *et al.*, 1978; Jollow D.J. *et al.*, 1974)

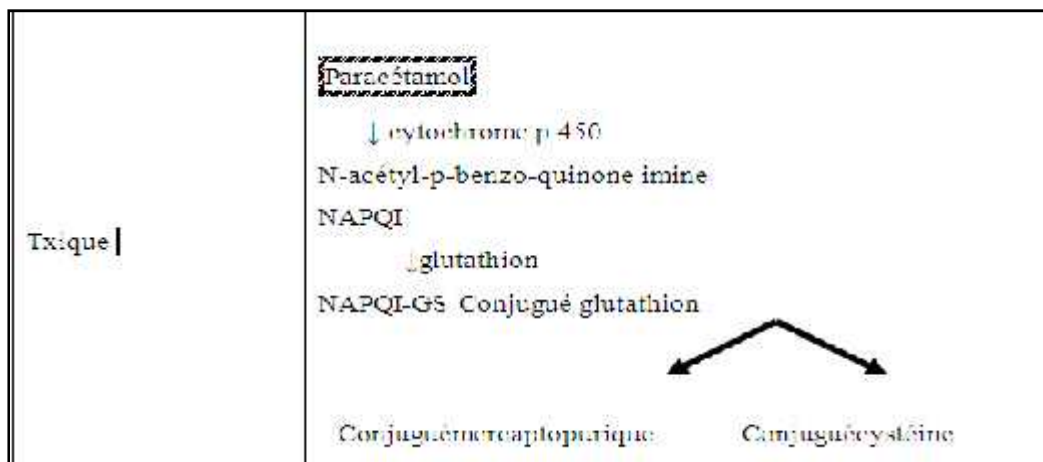


Fig 05: La métabolisation du paracétamol à doses toxique. (Driad Y., 2009)

### III.1.4. Elimination

L'élimination du paracétamol se fait par voie rénale :

- 5% sous forme inchangée.
- 90% sous forme de dérivés sulfo ou glucoconjugués.
- 5% sous forme de dérivés N-hydroxylés avec la cystéine ou l'acide mercapturique.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. (Driad Y., 2009; Jacques D., 2006; Hjelle J.J. *et al.*, 1984 ; Garnier R., 1997; Savides M.C. *et al.*, 1984)

### III.2. Toxicodynamique

La toxicité du paracétamol est liée à sa métabolisation en un métabolite hautement réactif la N-acétyl-parabenzoinoneine ( NAPQ) . Ce métabolite électrophile se fixe de façon covalente aux groupements sulfhydriles des protéines cellulaires , augmente ainsi les concentration intracytosoliques du calcium et entraîne ainsi des lésions cellulaires et une cytolysse . (Asfar., 2010)

À dose thérapeutique , le métabolisme du paracétamol se fait essentiellement par une conjugaison et une sulfatation , et les petites quantités du métabolite toxique qui sont formés sont inactivées par le glutathion.( Mitchell J.R. *et al.*, 1973) Cependant après une intoxication aigue les voies de la conjugaison et de la sulfatation deviennent saturées et la production de NAPQ augmente ,et dans certains cas , les réserves de glutathion deviennent insuffisantes pour inactiver tout le métabolite toxique formé . Le mécanisme par lequel se développe alors une nécrose cellulaire ou une apoptose reste discuté . Ainsi les macrophages chez l'homme et les cellules de kupffer chez l'animal sont activées par le paracétamol et secrètent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF et l'interleukine-1-alpha qui pourrait jouer un rôle dans la toxicité Le paracétamol est éliminé en faible quantité par le rein où il subit le même métabolisme qu'au niveau du foie ce qui explique sa néphrotoxicité( **figure 6**) .( Ducluzeau R. *et al.*, 2001)

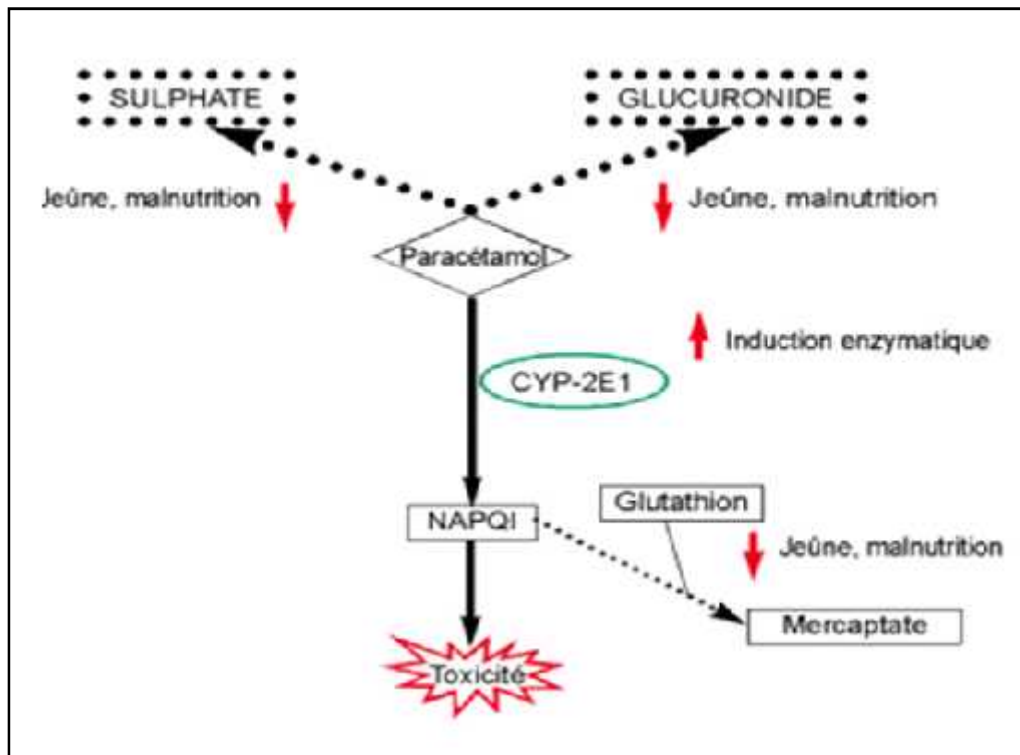


Fig 06: Le mécanisme d'action à dose toxique (Seirafi M. *et al.*, 2007).

### III.3.Pronostic

#### III.3.1. Intoxication aiguë

Elle peut se présenter en 3 stades :

Stade précoce qui va de 0 à 24 h et peut se marquer par des nausées, vomissements, anorexie, sueurs et parfois somnolence. Une acidose métabolique peut se voir en cas d'intoxication sévère. Cependant tous ces signes peuvent manquer en cas d'intoxication légère. (Pellissier. *et al.*, 2000) Entre 24 et 36 heures post ingestion : le patient peut être asymptomatique, mais les transaminases commencent à augmenter. Plus l'élévation est précoce, plus il y a risque d'hépatotoxicité. (Saviuc P. *et al.*, 2004)

Au stade tardif (3 à 4 jours post ingestion) : on note une douleur de l'hypochondre droit signant l'atteinte hépatique qui peut s'accompagner d'une encéphalopathie hépatique avec possibilité d'atteinte rénale, pancréatique, myocardique et perturbation de la glycémie (hypo ou hyperglycémie), surtout en cas d'intoxication sévère (Pellissier J., Viel E., 2000).

Au cours de l'encéphalopathie hépatique, le malade est ictérique, désorienté et présente un « flapping –trémor » puis un coma profond . (**Jacques D., 2006; Jones A. L. et al., 2008; Kupferschmidt., 2004 ; Seraifi., 2007; Saviuc P. et al., 2004**)

### **III.3.2 Intoxication Chronique**

L'ingestion de 3g/j de paracétamol pendant un an peut entraîner une atteinte hépatique pouvant se compliquer de cirrhose. (**Jacques D., 2006; Kupferschmidt., 2004; Seraifi., 2007; Lane. et al., 2002**)

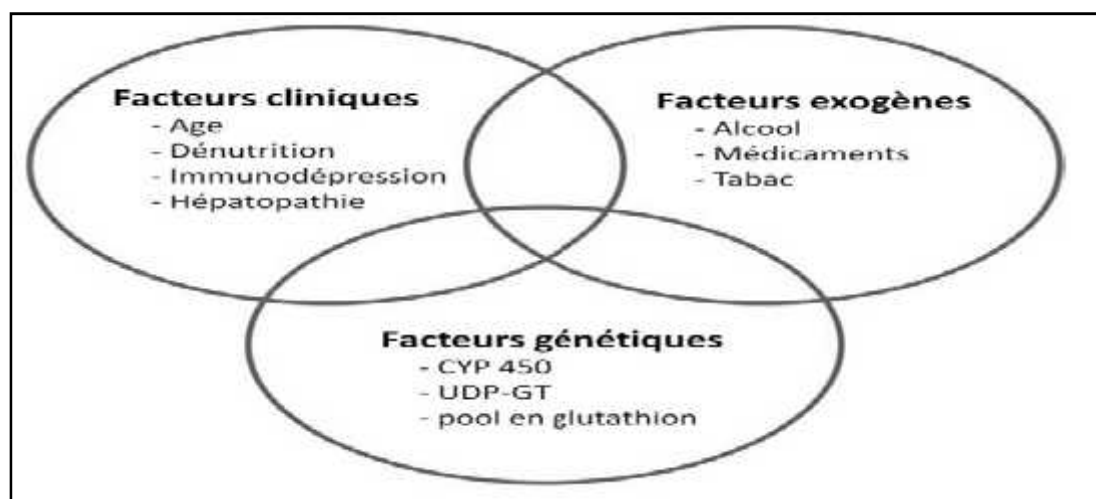
### **III.4. Interactions médicamenteuses**

En cas de surdosage de substances anticholinergiques ou d'opioïdes, qui ralentissent la résorption du paracétamol, son pic de concentration peut être retardé (**Smith S.W. et al., 2008**)

L'influence d'inducteurs enzymatiques (surtout du CYP2E1) sur le métabolisme du paracétamol est discutée. La prise chronique de tuberculostatiques, par ex. isoniazide, peut faire augmenter la production du métabolite toxique NAPQI, mais il n'y a que très peu d'effets bien documentés, cliniquement significatifs sur cette interaction (**Toes M. J. et al., 2005; Larson A. M., 2007**) .De nombreux inducteurs enzymatiques sont eux-mêmes hépatotoxiques (par ex. rifampicine). Globalement avec la prise de doses thérapeutiques de paracétamol, même en association à des substances inductrices, aucune toxicité n'est à craindre (**Voir l'annexe 2**). (**Dart R.C. et al., 2000; Shaheen. et al., 2002; Toes MJ. et al., 2005; Dart RC. et al., 2000**)

### **III.5. Facteurs de risque d'hépatotoxicité du paracétamol**

Il existe plusieurs facteurs influençant la toxicité du paracétamol(**Auzepy P. H., Moanigand G.,1990**). Ces facteurs peuvent être liés au sujet (sexe, âge, état physiologique, état pathologique, susceptibilité individuelle, malnutrition, alcoolisme chronique, interactions médicamenteuses) (**Bedjaoui A. et al., 1984; Lechat P., 1989**) ou liés à la forme galénique du paracétamol, ou encore liés à l'environnement (**Figure 07**). (**Labaune J.P., 1984; Nguyen G.C ., Sam J., 2008; Bizovi K.E., Smilkstein M.J., 2002**)



**Fig7:** Les différents facteurs qui influencent sur la toxicité du paracétamol. (Ellenbon M.J. *et al.*, 1988)

### III.6. Traitement

#### III.6.1. Epurateur

- Les vomissements provoquée ne sont pas recommandé car ils peuvent entraver l'administration de la N-acétylcystéine (Martindale., 2007).
- Le charbon activé doit être envisagé en première intention si le patient est vu quelques heures après l' ingestion (moins de 6h) (Kupferschmidt H., 2009).
- Le lavage gastrique peut être utile lorsqu'on est désarmé des moyens précédent et si le temps post ingestion ne dépasse pas 1h. (Daly F.F.S. *et al.*, 2004; Dersaharian G., 2009).

#### III.6.2. Antidotique

- Antidote :N-acétylcystéine(IV ou per os) (Heard K.J. coll., 2008).
- Si dose ingérée < dose toxique théorique (Martindale., 2007).
- Si dose ingérée inconnue. (Kupferschmidt H., 2009)
- Si dosage de la paracétamolémie fait craindre une atteinte hépatique (Droz J.P., 2008).

#### III.6.3. Traitement de support

Le traitement de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale ne présente pas de particularité spécifique liée au paracétamol.

- Au stade de l'insuffisance hépatocellulaire transplantation à envisager paracétamol.
- Déjà toxicité si > 8g/j chez l'adulte.

- 150mg/kg , 10,5g/70kg : limite des conditionnements sans ordre écrit ou ordonnance.
- 16 comprimés de 500mg.
- 8 comprimés de 1g (**Lacroix J. et al., 2007**).

Principaux signes d'une intoxication au paracétamol Pendant les premières 24h, svt asymptomatique puis signes banaux : douleurs, nausées et vomissements.

- >12h après ingestion biol: élévation des enzymes hépatiques
- 24h-72h : douleurs, hépatite cytolytique.
- 72-96h : insuffisance hépatocellulaire, ictère, encéphalopathie, coagulopathie, hépatite fulminante d'évolution mortelle (parfois réversible spontanément biol : pic transaminases.
- 96h-14j. ... regression (**Jones A.L., Dargan P.I., 2008**).

## I. Techniques des analyses toxicologique

De nombreuses techniques, de plus en plus performantes, existent, mais les possibilités d'identification et de quantification de chaque toxique vont dépendre des méthodes disponibles dans le laboratoire de toxicologie. (**Kintz P. *et al.*, 1999; Capolaghi B. *et al.*, 2000**)

### I.1. Prélèvements

#### I.1.1. Nature

Les analyses sont effectuées de préférence sur le sang car la concentration du toxique est souvent mieux corrélée à la toxicité. L'analyse des urines apporte plutôt des informations sur les consommations de produits au cours de 24-48 heures précédentes mais aussi sur les produits dont la demi-vie sanguine est brève. L'analyse du contenu gastrique ou du liquide de lavage gastrique n'est pas utile. (**Compagnon P. *et al.*, 2006**)

#### I.1.2. Quantité

Des échantillons de sang (2×5 ml, sur anticoagulant) et d'urines (30 ml) doivent être systématiquement prélevés à titre conservatoire dès l'admission de l'intoxiqué 3 à 5 ml de ces prélèvements. (**Goullé J.P. *et al.*, 2009; Compagnon P. *et al.*, 2006 ; Goullé J.P. *et al.*, 2003**)

#### I.1.3. Nature du contenant

- ✓ Sérum : tube sec.
- ✓ Plasma : tube héparine.

#### I.1.4. Renseignements utiles

- ✓ Date et heure des faits.
- ✓ Date et heure du décès.
- ✓ Mode de conservation du corps.
- ✓ Date et heure du prélèvement.
- ✓ Date et heure de réception des échantillons au laboratoire.
- ✓ Date et heure des analyses.

#### I.1.5. Mode de conservation des échantillons souhaité

- ✓ Réfrigéré à 4°C ou congelé (<-18°C).

### I.1.6. Méthodes de dosage du paracétamol

Le point de fusion du paracétamol est de 168 °C à 172 °C. La procédure expliquant la conduite à tenir durant cette analyse.

## I.2. Méthodes d'analyses

### I.2.1. Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible

L'identification du paracétamol se fait selon les consignes suivantes : dissoudre 0,1 g de paracétamol dans du méthanol et compléter à 100,0 ml avec le même solvant. Ensuite, prélever 1,0 ml de solution et ajouter 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10,3 g/l et compléter à 100,0 ml avec du méthanol. (Kintz P. *et al.*, 1999; Capolaghi B. *et al.*, 2000)

Enfin, protéger la solution d'une lumière vive et mesurer immédiatement l'absorbance par spectrophotométrie au maximum à 249 nm. L'absorbance spécifique du paracétamol à ce maximum est de 860 à 980 nm. (Kintz P. *et al.*, 1999; Capolaghi B. *et al.*, 2000)

### I.2.2. Spectrophotométrie infrarouge

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge se fait selon les recommandations. (Labat L. *et al.*, 2009)

### I.2.3. Colorimétrie

Selon la procédure suivante :

Chauffer à ébullition 0,1 g de paracétamol avec 1 ml d'acide chlorhydrique pendant 3 min. Ajouter 1 ml d'eau purifiée et refroidissez dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajouter 0,05 ml d'une solution de dichromate de potassium  $K_2Cr_2O_7$ . Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge en cas de présence de paracétamol. (Capolaghi B. *et al.*, 2000; Kintz P. *et al.*, 1999)

- ✓ Identification d'un groupement fonctionnel.
- ✓ Le paracétamol donne la réaction de l'acétyl.

### I.2.4. Chromatographies en phase gazeuse (CG) ou en phase liquide haute performance (HPLC)

Techniques séparatives sur colonne qui, couplées à différentes méthodes de détection, permettent d'augmenter la sensibilité et la spécificité. (Mathieu O. *et al.*, 2005)

### **I.2.5. L'électrophorèse capillaire (EC)**

C'est une technique complémentaire des méthodes chromatographiques qui permet la séparation d'un grand nombre de molécules. (**Mathieu O. et al., 2005**)

### **I.2.6. Immunologiques**

Fondées sur la réaction d'un antigène (molécule ou famille chimique) avec un anticorps spécifique de la molécule recherchée. (**Labat L. et al., 2009**). On distingue

#### **I.2.6.1. Les méthodes en phase homogène**

Sans étape de séparation : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT), Clone Enzyme Donor Immuno Assay (CEDIA), Fluorescence Polarization Immuno Assay (FPIA), Kinetic Interaction of Microparticles in Solution (KIMS). (**Vincent F. et al., 2000; Richard L. et al., 2008**)

## **I.3. Limite des analyses toxicologique**

### **I.3.1. La limite de détection**

Quel que soit l'appareillage choisi pour l'analyse, il émet un bruit de fond enregistré par le détecteur. Pour pouvoir repérer une substance, il est nécessaire qu'elle émerge à un endroit bien précis au-dessus du bruit de fond, comme la partie visible de l'iceberg au-dessus d'une mer plus ou moins houleuse.

Le manipulateur évalue donc un seuil:

- ✓ En-dessous duquel le signal caractéristique de la substance recherchée se confond avec le bruit de fond.
- ✓ Au-dessus duquel le signal ne provient plus de la machine ou de la matrice mais de la substance à mesurer.

En reprenant la comparaison de l'iceberg, seuls ceux qui ont une certaine taille dépassent le niveau de la houle et seront identifiés sans aucun doute. (**Marc C. et al., 2005**).

### **I.3.2. La limite de quantification**

Une fois que le signal est détecté sans ambiguïté, il faut mesurer son intensité avec précision. Le principe est alors d'injecter une gamme de quantités connues (supérieures à la plus petite quantité donnant un signal détectable). Pratiquement, on injecte la plus petite quantité détectée puis on mesure l'intensité du signal. Ensuite, on injecte deux fois cette

quantité et on mesure l'intensité du signal induit qui, théoriquement, devrait être deux fois plus fort que le précédent. Ce n'est pas toujours le cas, alors on injecte deux fois plus que précédemment et on mesure l'intensité du signal. A partir d'une certaine quantité injectée, l'intensité du signal est parfaitement proportionnelle à la quantité injectée (droite de régression valide à partir du 4ème point aligné). ( **Marc C. et al., 2005**)

La limite de quantification est toujours supérieure à la limite de détection d'unions un facteur trois, selon la directive européenne 96/23/CE ( **Marc C. et al., 2005**).

### **I.3.3. Variations des limites**

Selon les matrices (abeilles, pollen, nectar, cire ou autre), la substance est plus ou moins bien détectée et mesurée et donc, les limites de détection et de quantification ne sont pas toujours les mêmes. ( **Marc C. et al., 2005**)

Cependant, pour une même matrice, la limite de détection ainsi que la limite de quantification sont invariables quelque soit l'échantillon proposé à l'analyse pour un même protocole (extraction, purification, instrumentation d'analyse) . ( **Marc C. et al., 2005**)

### **I.4. Les analyses biologie**

Le dosage des transaminases constitue un volet très important dans la mesure où il constitue un élément de pronostic. En effet la toxicité est peu probable si les SGOT et/ou SGPT ne s'élèvent pas dans les 48 premières heures post ingestion.

Il faut aussi surveiller :

La bilirubine (qui s'élève surtout sous sa forme non conjuguée), le taux de prothrombine, la créatinine, l'urée, le bilan acido-basique et la glycémie (**Tableau 2**).

Tableau 02: Les marqueurs hépatiques. (Descotes J. *et al.*, 1992)

	Localisation	Demi-vie	Sémiologie	Commentaires
ALAT	Foie muscle	47 h	Cytolyse	Référence
ASAT	Foie ,cœur ,muscle ,rein	17h	Cytolyse	Peu spécifique
Bilirubine totale	Système réticuloendothélial	17j	Cholestase	Marqueur conventionnel
GLDH	Foie et rein	Quelques jours	Cytolyse	Très sensible et spécifique
-GST	Foie	90 min	Cytolyse	Très sensible et spécifique
-GT	Rein, foie, poumon	14j	Cholestase	Marqueur conventionnel
LDH	Muscle, poumon, rein, cœur, foie	10 h	Cytolyse	Peu sensible et Peu spécifique
Phosphatase alcaline	Os, foie, rein, placenta	7j	Cholestase	Marqueur conventionnel
Protéine F	Foie rein	1h	Cytolyse	Très sensible et spécifique
SDH	Foie, rein, placenta	< 12h	Cytolyse	Instable

**Remarque :** Taux intoxication paracétamol résultat du paramètres supérieur

### I.5. Collaboration clinico-biologique

Le diagnostic toxicologique nécessite un dialogue entre analyste et clinicien. Il doit s'accompagner d'une demande d'analyses toxicologiques clairement formulée précisant notamment :

- ✓ Les toxiques suspectés.
- ✓ La nature des liquides biologiques (sang, urines, liquide gastrique, ...) auxquels ces analyses sont applicables.
- ✓ Leurs délais de réalisation. ( **Mustapha M., 2001**)

- Un formulaire correctement rempli doit fournir tous les renseignements nécessaires à l'orientation de la conduite analytique :
  - ✓ L'état clinique du patient.
  - ✓ Les circonstances de l'intoxication (lieu, moment de l'exposition).
  - ✓ L'heure supposée d'ingestion.
  - ✓ La découverte ou non par les premiers intervenants d'informations telles que les médications habituelles, la présence d'emballages à proximité, ....
  - ✓ L'heure des prélèvements.
  - ✓ Les traitements mis en œuvre avant le prélèvement. (**Mustapha M., 2001**)
    - La mission du laboratoire d'urgence sera de :
      - ✓ Réaliser des analyses biologiques de base (ionogramme, osmolalité, gazométrie, ).
      - ✓ Confirmer une intoxication présumée de nature connue ou inconnue.
      - ✓ Evaluer la sévérité de l'intoxication.
      - ✓ Exclure une intoxication possible. (**Mustapha M., 2001**)

Pour cela, le biologiste pourra s'aider de la liste minimale d'analyses toxicologiques d'urgence recommandée par la Société Française de Toxicologie Analytique pour définir une liste propre à l'établissement qui tiendra compte de ses spécificités et des priorités retenues par les services cliniques locaux. La collaboration clinico-biologique ne se limite pas à un dialogue en amont de la démarche toxicologique, mais comprend aussi une discussion des résultats qui permet au clinicien et à l'analyste d'apporter leur compétence dans leur interprétation et de décider soit de l'arrêt des investigations soit le cas échéant d'une recherche complémentaire ou d'une surveillance de la concentration du toxique (toxicocinétique). (**Mustapha M., 2001**)

**I. Type d'étude / période d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective de 5ans allant de janvier 2007 à novembre 2013.

**I.1. Durée d'étude**

La collecte des données s'est déroulée du janvier 2007 au mars 2013.

**I.2. Critères d'inclusion**

Les patients reçus dans CHU du Wilaya Batna, de janvier 2007 à décembre 2013 dont le diagnostic clinique est favorable à une intoxication.

**I.3. Matériels utilisés**

Les données ont été collectées dans le laboratoire de toxicologie à l'aide des :

- La répartition dans le temps (mois, années).
- Les caractéristiques du patient intoxiqué (sexe, âge).
- Les caractéristiques de l'intoxication et les symptômes (type intoxication, service, les signes cliniques, circonstances).

## II. Résultats et discussion

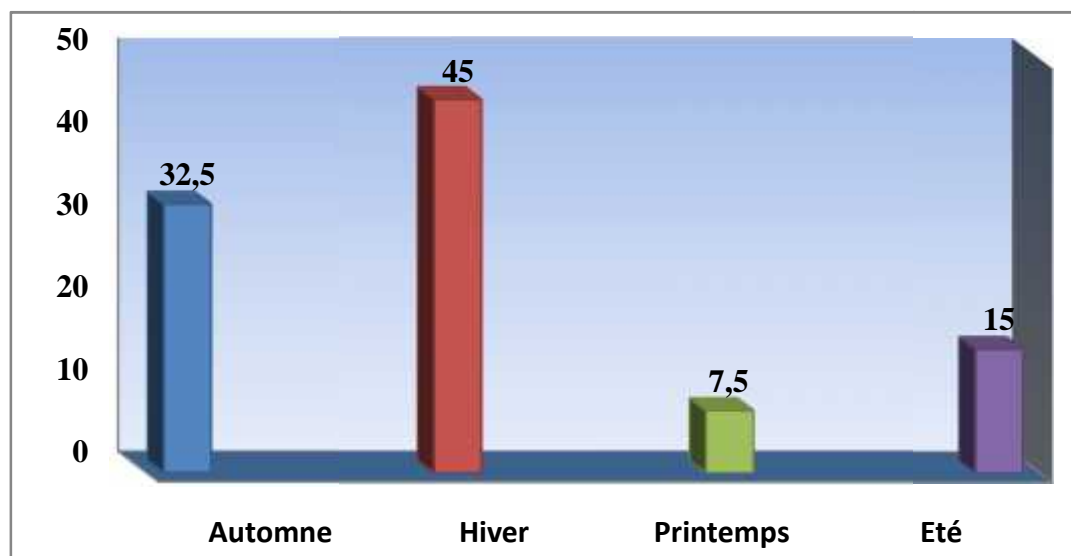
### II.1. Résultats

Au cours des sept années de l'étude (de janvier 2007 à mars 2013), il en ressort que ces types d'intoxications surviennent au cours de toute l'année et que toutes les tranches d'âge sont concernées par ce phénomène d'intoxication. Les symptômes . 40 cas d'intoxications ont été colligés (**Tableaux 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9**).

- La répartition saisonnière presque égale avec une augmentation dans l'hiver par 18 cas représentée par 45% avec 6 cas n'ont été pas mentionnés (**Tableau 03**).

**Tableau 03:** Représentation des intoxications selon les saisons, en Batna, 2007 à 2013

Saison	Nombre des cas	%
Automne	13	32.5
Hiver	18	45
Printemps	3	7.5
Eté	6	15



**Fig08:** Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de les saisons

- La répartition selon les services: Parmi les 40 patients intoxiqués, on a 22 cas ont été pris en charge dans le servicedechocage dont leur proportion est 55% suivit par la médecin femme par 8 cas ( 20%) suivi par 6 dans service pavion d'urgence (15%) et réanimation médicale par 3 cas ( 7.5%) qui représente les sujets comateux, suivi par 1cas dans le service de non indiqué (**Tableau 04**).

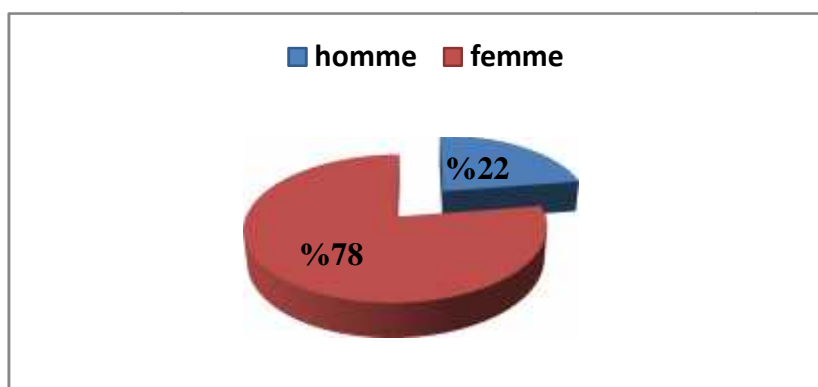
**Tableau 04:** Représentation des intoxications selon les services hospitaliers, en Batna, 2007 à 2013.

Service	Nombre des cas	%
Déchoquage	22	55
Réanimation médicale	3	7.5
Médecin interne femme	8	20
Pavion d'urgence	6	15
Non indiqué	1	2.51

- Selon le sexe: En outre, la plupart des patients était de sexe féminin dont 31 cas avec une proportion de 77.5 %, soit un sexe ratio (F/H) de 3.44 (**Tableau 05**).

**Tableau 05:** Répartition des intoxications selon le sexe, en Batna, 2007 à 2013

Sexe	Nombre des cas	%
Homme	9	22.5
Femme	31	77.5

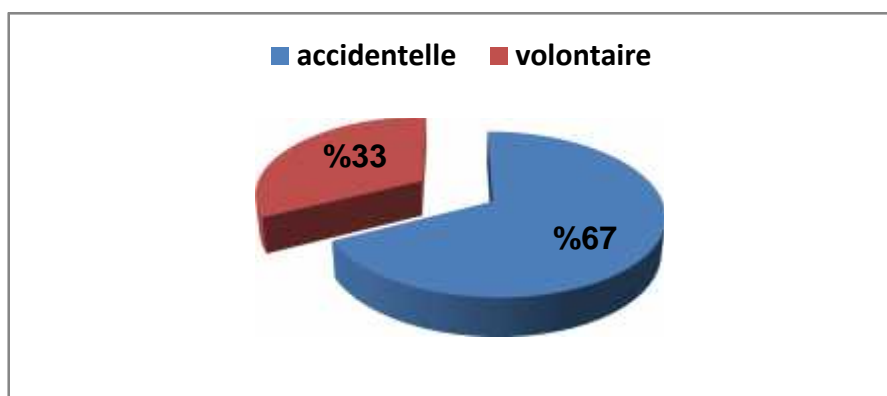


**Fig09:** Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de le sexe

- Représentation selon les circonstances : Les circonstances étaient accidentelle pour 27 patients sur les 13 patients dont les circonstances étaient volontaire (**Tableau 06**).

**Tableau 06:** Représentation des intoxications aiguës selon les circonstances, en Batna, 2007 à 2013.

Les circonstances	Nombre des cas	%
Accidentelle	27	67.5
Volontaire	13	32.5



**Fig10:** Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de Les circonstances

- La répartition selon le temps : montre une prédominance pendant l'année 2010 dont le nombre des cas est 40 cas (**Tableau 07**).

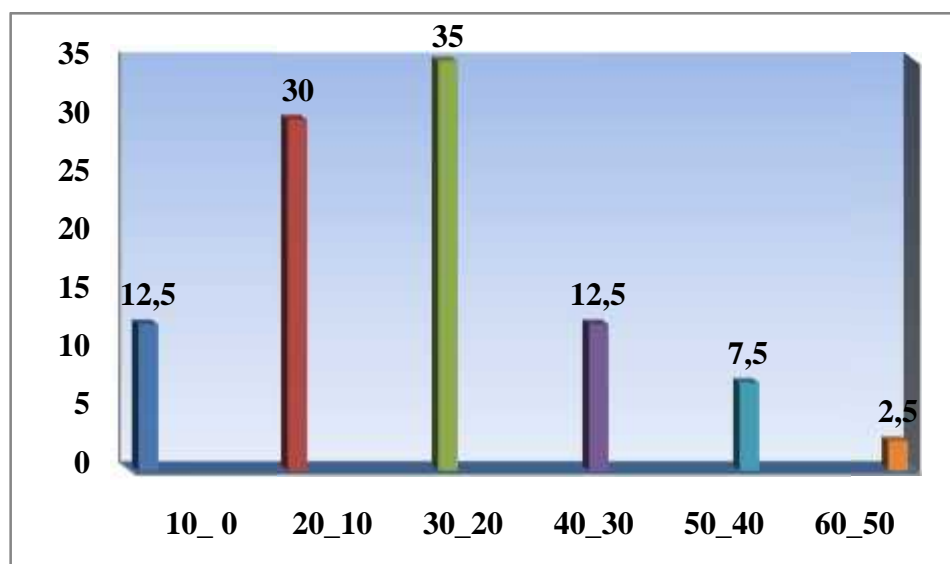
**Tableau 07:** Représentation des intoxications selon les années, en Batna, 2007 à 2013.

L' année	Nombre des cas	%
2007	2	5%
2008	1	2.5%
2009	2	5%
2010	16	40%
2011	5	12.5%
2012	9	22.5%
2013	5	12.5%

- Selon l' âge : une prédominance chez les patients dont la tranche d'âge est comprise entre 20 et 30 ans, soit un pourcentage de 35 %. Ils sont suivis par les adolescents dont la tranche d'âge est entre 10 et 20 ans, avec un pourcentage 30 % (**Tableau 08**).

**Tableau 08:** Répartition des intoxications selon le tranche d'âge, en Batna, 2007 à 2013

Tranche d'âge	Nombre des cas	%
0_10	5	12.5
10_20	12	30
20_30	14	35
30_40	5	12.5
40_50	3	7.5
50_60	1	2.5



**Fig11:** Représentation l'intoxication au paracétamol en fonction de l'âge

**Remarque:** Nouveau-né, Bébé marcheur, Enfant: 0 à 10 ans, Adolescent: 20 à 30 ans, Adulte: 30 à 56 ans et Personne âgée: >56 ans.

- Représentation selon les signes cliniques:
  - Les intoxiqués ont été prise en charge 21 heures en moyenne pour les 40 patients dont le délai est connu. Les signes cliniques étaient dominés par des troubles hépato-digestifs, cardiovasculaires, la ras l'altération de l'état générale.
  - Les signes cliniques des patients dans , suivis par 57.5% des cas ayants des troubles hépatique avec 20% des signes ras avec cardiovasculaire 5% présentées par tachycardie, bradycardie, hypertension, hypotension, anémie et hémorragie, les autres troubles l'altération de l'état générale 5% avec 1 cas ont des troubles vigilance (**Tableau 09**)

**Tableau 09:** Représentation des intoxications selon les signes cliniques, en Batna, 2007 à 2013.

Signes cliniques	Nombre des cas	%
L'altération de l'état générale	2	5
Troubles de vigilance	1	2.5
Troubles cardiovasculaires	2	5
Troubles digestifs	4	10
Troubles hépatiques	23	57.5
Troubles dans ras las	8	20

## II.2. Discussion

Notre étude menée sur la prise en charge thérapeutique des intoxications aiguës dans la ville de Batna de 2007 à 2013, nous a permise d'avoir enregistré 40 cas d'intoxications dans le CHU Batna , ce résultat n'est pas surprenant vu la situation géographique et l'enrichissement de son plateau technique par rapport aux autres structures sanitaires. Il occupe ainsi la première référence sanitaire des Batna durant toute l'année , les intoxications ont été présentées avec une augmentation légère dans l'hiver 45% où on peut les relier avec la période du école et de travail.

À la lumière de nos résultats, ces intoxications touchent toutes les tranches d'âge particulièrement les adultes et les adolescents, +/- 10 représentée par 35%.

Les circonstances d'intoxications étaient de accidentelle 67.5%, avec une prédominance pour les intoxications suicidaires] Il est proposé que la volatilité du sentiment est aussi une raison pour les patients féminins 77.5%, Généralement les problèmes financiers et sociaux dans les familles des patients peuvent conduire à de graves inquiétudes .tels que l'intoxication aiguë causée par la tentative de suicide, les pressions psychologiques de certains facteurs socioculturels contraignants dans la population pourraient avoir augmenté les tentatives d'empoisonnement dans ce groupe. Mais en Iran , les hommes représentent 51% des intoxications volontaires.

Le tranche d'âge se situe entre 0 et 10 ans (période de l'enfance) correspond aux intoxications accidentelles et qui peuvent être d'origines variées. Les accidents chez le jeune enfant s'expliquent par un comportement d'exploration : avant quatre ans, l'enfant a tendance à porter les objets à la bouche.

Le risque d'intoxication accidentelle ou de suffocation par ingestion de petits objets est élevé à cette période du développement. Beaucoup d'accidents sont heureusement bénins : les quantités avalées sont souvent faibles ). Ces intoxications peuvent être expliquées aussi par le fait que les parents sont souvent inconscients, ne rangeant pas leurs médicaments ou leurs produits.

Pour les sujets âgées sont également intoxiqués par confusion avec d'autres produits ,par erreur thérapeutique ou surdosage médicamenteuse en cas d'oubli.

Elles constituent une cause des intoxications aiguës dans la région de Batna. qui opposé l'intoxication accidentelle au suicide est remplacée par des notions plus réelles : suicide, surdose sans volonté de mort

En revanche chez les adolescents et les adultes, elles sont souvent volontaires pour des raisons socio-économiques les médicaments occupent le premier rang avec en tête les psychotropes.

Durant notre étude nous avons rencontré quelques difficultés:

- L'absence d'archivage des dossiers médicaux et les registres de consultation dans le CHU de Batna.
- La faiblesse du plateau technique dans les services des urgences, médecine, pédiatrie pour effectuer les premiers gestes (lavage gastrique, matériels de réanimation).
- L'utilité du bilan toxicologique dans notre structure sanitaire a cause de manque des réactifs.
- La mauvaise collaboration clinico biologique exprimée par les manques des informations dans les fiches et les dossiers des patients.

Ainsi la création d'un centre anti poison comme dans les plusieurs pays du monde, pour être une solution idéale à ces nombreux problèmes d'intoxication.

### II. 3. Conclusion

Les intoxications aiguës de nombre élevée et de constante dans la région de Batna et la tranche d'âge entre 10 et 30ans représente la catégorie la plus touchée avec un taux 35 % de l'ensemble des intoxications avec dominance de sexe féminin par de 77.5%; suivis la année 2010 élevé par le réactif de paracétamol manques .

L'amélioration des conditions socio-économiques favoriserait la diminution des intoxications volontaires.

## I. Matériels et méthodes

### I.1. Objectif

Notre travail avait pour but d'étudier les effets d'un médicament toxique sur le foie et les reins chez les lapins *Oryctolagus cuniculus*.

✓ Nous sommes intéressés à :

- Du poids corporel des lapins d'expérience.
- Suivre un protocole de dissection.
- La réalisation des prélèvements sanguins.
- L'étude histologique des foies et des reins.
- Présentation des résultats et discussion.

### I.2. Lieu et la durée de l'expérimentation

Cette étude a été réalisée dans l'université d'el-oued faculté de science nature et la vie , durant trois jours , les échantillons du sang prélevés ont été analysés au niveau de laboratoire de l'hôpital Ben Nacer Bachir de la wilaya d'el-oued.

### I.3. Matériel et méthodes

#### I.3.1. Matériel

##### I.3.1.1. Matériels biologique

✓ les lapins

Tous les lapins se trouvent dans laboratoire européen (*Oryctolagus cuniculus*)

La population de lapin utilisée dans notre travail :



**Fig12:** Lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) (photo personnelle., 2014)

C'est un lapin appartenant à la catégorie des races blanches, appartient :

- Au règne Animal.
- A l'embranchement des Vertébrés.
- A la classe des Mammifères.
- A l'ordre des Lagomorphes.
- A la famille des Léporidés.
- Au genre *Oryctolagus*.
- A l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (**figure12**) (**Berghoff P.C., 1990**)

### **I.3.1.2. Matériels non biologique**

- Matériel utilisée pendant la période d'application du traitement
- Matériel de prélèvement
- Matériel de dissection

### **I.3.2. Méthodologie**

#### **I.3.2.1. Expérimentation animale**

##### **I.3.2.1.1. L'identification des lapins**

Un groupe de 02 lapins isolé de sexe male (témoins et d'expérience)(**figure 13**).



**Fig13:** Les deux lapins (témoins et d'expérience) (**photo personnelle, 2014**)

##### **I.3.2.1.2. Période d'adaptation**

Les animaux ont eu une période d'adaptation à leur environnement (nourriture, animalerie de l'UMBB) d'un mois (Février), avant leur utilisation, ils ont été placés dans des conditions de température et d'humidité constante avec un cycle jour/nuit

standard (12h/12h) et libre accès à l'eau et à la nourriture (nourris ad libitum) (**figure 14**).



**Fig14:** Lapins dans le cage (**photo personnelle., 2014**)

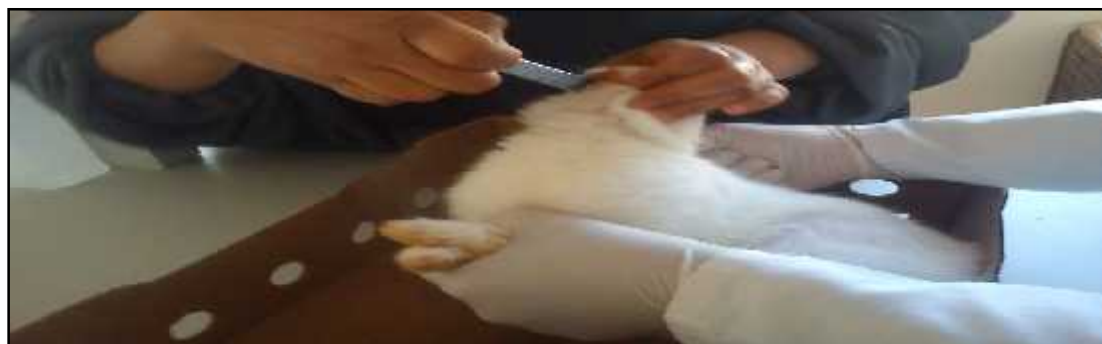
#### I.3.2.1.3. L'Administration du paracétamol

Avant le prélèvement du sang on mélange 5ml d'eau distillé avec 200mg de paracétamol (**figure 15**).



**Fig15:** Préparation du paracétamol (**photo personnelle., 2014**).

On prise 5mg du paracétamol avec 5ml d'eau distillé pour le lapins d'expérience et on prise 5ml d'eaux distillée pur pour le lapins témoins dans le même temps à 8:00h (**figure 16,17**).



**Fig16:** L'administration du paracétamol par voie oral (témoins) (**photo personnelle., 2014**)



**Fig17:** L'administration du paracétamol par voie oral (d'expérience) (**photo personnelle., 2014**)

#### **I.3.2.1.4. Pesées des lapins**

Peser le poids corporel des lapins et respecter l'intervalle d'une semaine entre la mesure et l'autre (**figure18**).



**Fig18:** Pesées les lapins (**photo personnelle., 2014**)

#### **I.3.2.1.5. Réalisation les prélèvements sanguins**

La méthode de prélèvement du sang est séquencée comme suit :

- ✓ Rasage des poils au niveau des oreilles des lapins (**figure 19**).



**Fig19:** Rasage des poils au niveau des oreilles des lapins (**photo personnelle., 2014**)

- ✓ Prélèvement du sang veineux (veine marginale de l'oreille du lapin) (**figure 20**).



**Fig20:** Prélèvement sanguin au niveau des oreilles des lapins (**photo personnelle., 2014**)

- ✓ Les échantillons sanguins ont été transportés dans une glacière au laboratoire d'analyses médicales de l'établissement public hospitalier Ben Nacer Bachir à el-oued. Pour déterminer (UREE-CREAT-TGO-TGP-PLA-CRP-FNS) et leurs principe des dosages sont: (**voir l'annexe 3**).

## **I.6. Méthodes de dissection**

### **I.6.1. Mise en place et préparation du lapin**

Le lapin est placé en décubitus dorsal, les pattes sont écartées latéralement. Une incision de la peau est réalisée par une paire de ciseaux à dissection en partant du dessous du menton et jusqu'aux organes génitaux, en ligne droite. Ensuite, les pattes postérieures sont luxées de façon à mettre les fémurs en contact)(**figure 21**).



**Fig21:** Mise en place et préparation du lapin (**photo personnelle., 2014**)

Une incision des muscles abdominaux est faite sur la ligne blanche, puis à l'aide d'une paire de ciseaux solides, les côtes sont coupées de chaque côté et le diaphragme

est dés inséré. La cavité thoracique est alors ouverte et on découvrira au fur et à mesure.

**I.6.2. On procède ensuite à l'ouverture de la cavité abdominale (figure 22,23).**



**Fig22:** L'ouverture de la cavité abdominale (photo personnelle., 2014)



**Fig23:** Récupération des organes les reins et le foie (photo personnelle., 2014)

D'après la récupération des organes les reins et les foies on observe une changement morphologique observable dans les reins et le foie de lapins intoxiqués.

**I.6.3. Préparation des organes à la pesée (poids d'organes frais) (figure 24,25).**



**Fig24:** La pesée le poids d'organe le foie (photo personnelle., 2014)



**Fig25:** La pesée le poids d'organe les reins (photo personnelle., 2014)

## II. Résultats et discussion

### II.1. Résultats

#### II.1.1. Effet du paracétamol sur des paramètres hépatique

**Tableau 10:** La concentration de protéines c réactive chez (mg/l) les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h)	4	8	24	48
Lapins				
D'expérience	/	/	/	48
Témoin	96	96	96	96

Notre résultats (**Tableau 10**) montrent que la concentration de la protéine c réactive (mg/l) est supérieur à 6mg/l chez le lapin intoxiqué au paracétamol et lapin normale mais chez le lapin intoxiqué diminue que le lapin normale.

**Tableau 11:** La concentration de ALAT (UI/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h)	4	8	24	48
Lapins				
D'expérience	108	/	87	127
Témoin	128	128	128	128

**Tableau 12:** La concentration de ASAT (UI/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h)	4	8	24	48
Lapins				
D'expérience	102.2	/	208	160
Témoin	165	165	165	165

On a marquée d'après nos résultats (**Tableau 11, 12**) une augmentation de la concentration des TGO et TGP (UI /l) chez le lapin intoxiqué au paracétamol par rapport au lapin normale.

### II.1.2. Effet du paracétamol sur de numération formule sanguine

**Tableau 13:** La concentration des globule blancs (par  $\text{mm}^3$ ) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h) Lapins	4	8	24	48
D'expérience	2.8	4.1	5.4	11
Témoin	5.4	5.4	5.4	5.4

Notre résultats (**Tableau 13**) montrent une augmentation de la concentration des globule blanc chez le lapin intoxiqué au paracétamol par rapport au lapin normale.

**Tableau 14:** La concentration des globules rouges (millions/ml) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h) Lapins	4	8	24	48
D'expérience	2.16	4.91	2.49	1.76
Témoin	4.35	4.35	4.35	4.35

Notre résultats (**Tableau 14**) montrent une diminution de la concentration globules rouge chez le lapin intoxiqué au paracétamol par rapport au lapin normale.

**Tableau 15:** La concentration de plaquettes (g/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h) Lapins	4	8	24	48
D'expérience	127	2176	23	43
Témoin	49	49	49	49

Notre résultats (**Tableau 15**) montrent une augmentation de la concentration des plaquettes (g/l) chez le lapin intoxiqué au paracétamol par rapport au lapin normal.

### II.1.3. Effet du paracétamol sur des bilans rénaux

**Tableau 16:** La concentration de urée (g/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h) Lapins	4	8	24h	48h
D'expérience	0.18	0.30	0.21	0.26
Témoin	0.18	0.18	0.18	0.18

**Tableau 17:** La concentration de créatinine (mg/l) chez les lapins (intoxiqué et témoin).

Temps(h) Lapins	4h	8h	24h	48h
D'expérience	/	/	5	7
Témoin	5.80	5.80	5.80	5.80

Ces résultats (**Tableau 16 et 17**) illustrent une augmentation de la concentration de créatinine l'urée chez le lapin intoxiqué par rapport au lapin témoin.

## II.2. Discussion

Le but de cette étude est de mettre en évidence l'effet du paracétamol sur le foie et les reins chez les lapins de type *Oryctolagus cuniculus* intoxiqués par l'administration par voie orale de paracétamol.

On a signalé une augmentation de protéine c réactive qui est synthétisée par le foie et joue un rôle important dans les réactions inflammatoires. Il s'agit d'un marqueur spécifique et sensible de ces réactions et le taux de PCR augmente proportionnellement à leur intensité : elle apparaît dans les 6 heures qui suivent le phénomène inflammatoire et peut baisser dans le même délai si la source de l'inflammation a été supprimée (**Klaassen C.D., Watkin J.B., 1984**).

Nos résultats montrent une augmentation les transaminases qui sont des enzymes importantes du métabolisme de certaines cellules, notamment celles du foie, des reins, du cœur ou des muscles. Toute lésion de ces organes va donc libérer des transaminases et leur augmentation dans la circulation sanguine reflète donc une

lésion au niveau des organes en question (dans notre étude l'organe c'est le foie) (Klaassen C.D., Watkin J.B., 1984).

On distingue principalement 2 types de transaminases :

**ALAT** ou **TGP** = Alanine AminoTransférase ou Glutamate Pyruvate

**ASAT** ou **TGO** = AspartateAmino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique

Le paracétamol qui est provoqué dans notre étude chez les lapins induit une diminution remarquable des globules blancs s'explique par sous l'effet de paracétamol, on parle alors de « leucopénie » (Remirez D. *et al.*, 1995).

On a observé une diminution de taux des globules rouges. On peut expliquer ce résultat par une maladie du foie avancée peut provoquer une anémie (Ghanem C.I. *et al.*, 2009).

Cependant les résultats de plaquettes (aussi appelées thrombocytes) qui ces fragments sont essentiels pour la coagulation normale du sang. Ces dernières sont reflétées par un syndrome inflammatoire (Van Bree L. *et al.*, 1989).

Dans notre étude, on a trouvé une augmentation bien remarquable de taux d'urée et de créatinine chez les lapins intoxiqués. Ceci sont les meilleurs marqueur de la fonction rénale utilisé en pratique clinique . En cas de mauvais fonctionnement des reins, les taux de créatininémie et d'urémie augmentent (Lorz C. *et al.*, 2004).

### II.3. Conclusion

Le paracétamol est hépatotoxique et néphrotoxique en fonction de la dose. Les résultats de cette étude démontrent l'effet de paracétamol et leur toxicité a été évaluée par la perturbation du métabolisme biochimique. La cytolysse cellulaire a été donc probablement affaiblie ce qui a induit de trouble des concentrations des marqueurs biochimiques.

## CONCLUSION GÉNÈRAL

Le paracétamol est l'antalgique de choix bien qu'il ait des limites et nécessite un respect des doses et la fréquence recommandé est en fonction de chacun malade.

À dose thérapeutique, 90% du paracétamol absorbé sera métabolisé et éliminé sous forme de métabolites inactifs (paracétamol-O-glucuronide et paracétamol-O-sulfate) et 10% sous forme de métabolites réactifs N-acétyl para-benzoquinone-imine (NAPQI). La NAPQI est détoxifiée par sa conjugaison avec du glutathion hépatique dans les limites de stock disponibles. À dose supra thérapeutique de paracétamol on aura une accumulation de la NAPQI dans les hépatocytes entraînant leur cytolysse.

Les doses dites thérapeutiques et supra thérapeutiques sont variables selon les Patients.

Selon les stastique quils faitant au niveau de wilaya de Batan les intoxications aiguës due à des nombres élevée et des constante dans la région de Batna et la tranche d'âge entre 10 et 30ans représente la catégorie la plus touchée avec un taux 35 % de l'ensemble des intoxications suivé femme 77.5% par la sensibilité; suivé l' année 2010 élevé par le réactif de paracétamol manqués .

L'amélioration des conditions socio-économiques favorisait la diminution des intoxications volontaires.

Le paracétamol est hépatotoxique et néphrotoxique en fonction de la dose. Les résultats de cette étude démontrent l'effet de paracétamol et leur toxicité a été évaluée par la perturbation du métabolisme biochimique. La cytolysse cellulaire a été donc probablement faible ce qui induit des troubles concentrations des marqueurs biochimiques.

Références bibliographiques

1. **Auzépy P.H., Moanigand G. (1990).** Accidents des médicaments. Paris: ellipses, 446 p.
2. **Bedjaouia., Demotes-Mainard F., Raynal F., Vinçon G., Galley P., Albin H. (1984).** Influence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du paracétamol. *Thérapie*. Vol 39. 353-359.
3. **Bekka R., Borron S.W., Astier A. (2001).** Treatment of methanol and isopropanol poisoning with intravenous fomepizole. *Clin Toxicol*. Vol 39:59-67.
4. **Bismuth C., Baud F., Conso F., Fréjaville J.P., Garnier R. (2001).** Toxicologie clinique. 5ème édition. Médecine science- Flammarion. Paris. P : 105-107.
5. **Bizovi KE, Smilkstein MJ. ( 2002).** **Acetaminophen**. In: Goldfrank LR, et al, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th edition. New York: Mc Graw Hill; p.480–501.
6. **Black M., 1984** . Intoxications aiguës en réanimation, 2ème édition, Arnette .Rueil-Malmaison0 p121.
7. **Boucher Y., Pionchon P. (2006).**Douleurs oro-faciales: diagnostic et traitement. Paris. Editions CdP. 159 p.
8. **Capolaghi B., Moulsmas M., Houdret N., Baud FJ. ( 2000).** Stratégies analytiques en toxicologie d'urgence. *Ann Toxicol Anal* . Vol 12(4) : 274-81.
9. **Clayton T.A., Baker D., Lindon J., Ceverett J. R., Nicholson I J.K. (2009).** Pharmacometabonomic identification of a significant hostmicrobiome metabolic interaction affecting human drug metabolism, *PNAS* . Vol 106 (34) 14728-14733.
10. **Collin C. (2012).** Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire .*DÉ D. Indications*. Elsevier. Paris. P: 146-161.
11. **Compagnon P., Danel V., Goullé JP. ( 2006).** Place des analyses toxicologiques. *Réanimation* . Vol 15 : 370-3.
12. **Cummings A.J., King L., Martin K. (1967).** A kinetic study of drug elimination : the excretion of paracetamol and its metabolites in man. *Br. J. Pharmac. Chemother*. Vol 29: 150-157.
13. **Dart RC., Kuffner E.K, Rumack B.H. ( 2000).**Treatment of pain or fever with paracetamol in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther*. Vol 7(2):123–34.

14. **Davisl E. (1986).** Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.*: Vol 188(7): 742-746.
15. **Droz, J-P. (2008).** 52 cas clinique transversaux. Pradel. 1<sup>ère</sup> Ed. France.
16. **Dr Mustapha M. (2001).** Laboratoire de pharmacotoxicologie et analyse de traces, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon Cedex 03.
17. **Driad Y. (2009).** Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique, Th.Pharm. Alger.
18. **Ducluzeau R., Genty A. (2001).** Intoxications aiguës par barbituriques. tranquillisants. tricycliques. paracétamol. salicylés. Diagnostic, traitement. *Rev Prat* .Vol51 : 557-564.
19. **Ellenborn M.J, Barceloux D.G. (1988).** Paracétamol. *Medical toxicology*. Elsevier ( New York, Amsterdam, Londres). 156-166p.
20. **Etman M.A., Naggar VF. (1990).** Thermodynamics of paracetamol solubility in sugar–water cosolvent systems. *Int J Pharm* Vol 58:177–184.
21. **Garnier R. (1997).** Intoxications aiguës par le paracétamol et l'aspirine. *Rev. Prat*: 736-741p.
22. **Ghanem CI., Ruiz ML., Villanueva SM., Luquita M., Llesuy S., Catania VA. (2009).** Effect of repeated administration with subtoxic doses of acetaminophen to rats on enterohepatic recirculation of a subsequent toxic dose. *Biochem Pharmacol* . Vol 77 : 1621-8.
23. **Goullé JP, Lhermitte M., Bartholi M., Boyer J.C., Capolaghi B., Charlier C, Danel V., Desch G., Feuillu A., Flouvat B., Mathieu D., Nisse P., Sadeg N., Szymanowicz A. (2003).** Groupede travail pluridisciplinaire SFBC-SFTA-STC. Biomarkers for toxicity and metabolic abnormalities of the main severe poisonings. Clinical and toxicologic symptoms. Conservative determination. *Ann Biol Clin* . Vol 61(4) : 421-33 .
24. **Goullé J.P., Sausseureau E., Lacroix C. (2009).** Analyse toxicologique en urgence. In : Danel Vet Mégarbane B. Éd. Urgences toxicologiques de l'adulte. Rueil-Malmaison. Arnette : 32-37p.
25. **Gonzalez F.J.,( 2007).** The 2006 Bernard B. Brodie award lecture. Cyp2e1. *Drug Metab Dispos*. Vol 35(1): 1–8p.
26. **Hjelle J., Klaassen C.D. (1984).** Glucuronidation and biliary excretion of acetaminophen in rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap*: Vol 228: 407-413p.

- 27. Hachulla A E., Flipo I., R.M. (1999).** Corticothérapie en pratique de ville : Médecine interne et rhumatologie. Estem. 1<sup>ère</sup> Ed. Paris. P450.
- 28. Jacques D., 2006.** Les Urgences en toxicologie. Maloine, toxicologie
- 29. Jaeger A., Vale J.A. ( 1999).** Intoxications aiguës, la décontamination : méthodes
- 30. Jollow D.J., Thorgeirsson S.S., Potter W.Z., Hashimoto M., Mitchell J.R. (1974).** Acetaminophen induced hepatic necrosis. *Pharmacol*: **12**: 251-271.
- 31. Jollow D.J., Mitchell J.R., Potter W.Z., Davis D.C., Gillette J.R. et Brodie B. (1973).** Acetaminophen-induced hepatic necrosis - 2 : role of covalent binding in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* Vol 187: 195-202p.
- 32. Kintz P, Dumestre-Toulet V. (1999).** L'analyse toxicologique hospitalière. In : Danel V et Barriot. 2<sup>es</sup> Éds. Intoxications aiguës en réanimation. Rueil-Malmaison. Arnette : 97-110p.
- 33. Klaassen C.D., Watkin J.B. (1984).** Mechanism of formation hepatic uptake and biliary excretion. *Pharmacol Rev* .Vol 36 : 1-67p.
- 34. Kolf-Clauw M., Poletti V. ( 1998).** Principales intoxications médicamenteuses chez les carnivores domestiques. 3 : intoxications par le paracétamol. *Point Vét.*, 1998, Vol 29(195), 43-47p.
- 35. Kupferschmidt H. (2004).** Traitement de l'intoxication au paracétamol. Centre suisse d'informations toxicologiques. p130.
- 36. Kupferschmidt H. (Septembre 2009).** Centre Suisse d'information toxicologique: traitement de l'intoxication au paracétamol. Disponible sur: [http://www.toxi.ch/upload/pdf/Merkblatt\\_Paracetamol\\_f.pdf](http://www.toxi.ch/upload/pdf/Merkblatt_Paracetamol_f.pdf)
- 37. Lacroix J., Gauthier M., Goudreault, P. (2007).** Urgences et soins intensifs pédiatriques. Elsevier Masson. 2<sup>ème</sup> Ed. Paris. p150.
- 38. Lane J., Martin G., Belson, D., Brown K., Scheetz A. (2002).** Chronic acetaminophen toxicity: a case report and review of the literature. *The journal of emergency medicine.* Elsevier Masson. Vol 23. N° 3. 253-256p.
- 39. Labat L., Deveaux M. ( 2009).** Immunoanalyse et toxicologie. *Ann Toxicol Anal* .Vol 21(1) :1-2p.
- 40. Larson A.M., 2007.** pharmacologie. p240
- 41. Lechat P., Lagier G., Boiteau J. (1978).** Le paracétamol. *Thérapie.* Vol (5): 551-585p.

- 42. Lechatp., Kisch R. ( 1989).** Le paracétamol : actualisation des connaissances en 1989. *Thérapie* . Vol 44: 337-354p.
- 43. Landry Y., Gies J.P. (1990 ).** Pharmacologie moléculaire: mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments. Paris : MEDSI/McGRAW-HILL, 617 p.
- 44. Leyland A., Meara A.F. ( 1974).** Probable paracetamol toxicity in a cat. *Vet. Rec.* 104-105p.
- 45. Lorz C., Justo P., Sanz A., Subirá D., Egido J., Ortiz A., (2004).** Paracetamol-induced renal tubular injury : a role for ER Stress. *J Am Soc Nephrol* . Vol 15 : 380-9p.
- 46. Martindale., ( 2007)** The complete drug reference, 35th edition, London, Chicago: Sean C Sweetman, , 3322 p.
- 47. Marc C., Jean-M., ( 2005).** Valeur et limite d une analyse toxicologique. *abeilles & cie* Vol n°105.p20-21.
- 48. Mathieu O., Gutknecht S., Barnay F., Berthezene J.M., Bongrand A.F, Mathieu-Daude J.C. ( 2005).** Screening toxicologiques par LC-MS : bilan après un an de pratique en urgence hospitalière. *Ann Toxicol Anal* .Vol 17(1) : 21-6.
- 49. Michel B. ( 1999 ).** Université d'Avignon Unité de Biomathématique & Toxicologie Faculté des Sciences Avignon. France . Springer-Verlag France. Imprimé en France SPIN:10696617.
- 50. Mitchell J.R., Jollowd.J., Potter W.Z., Gillette J.R ., Brodle B.B. (1973).** Acetaminophen-induced hepatic necrosis - 4 : protective role of glutathione. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* Vol 187: 211-217p.
- 51. Morris M.E., Levy G. (1984).** Renal clearance and serum protein binding of acetaminophen and its major conjugates in humans (abstract). *J Pharm Sci* 73:1038-1041.
- 52. Mohler C.R., Nordt S.P., Williams S.R. (2000).** Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med.* 35:239-244.
- 53. Moulding T.S., Redeker A.G., Kanel G.C. (1991).** Acetaminophen, isoniazid, and hepatotoxicity (letter). *Ann Intern Med.* 114:431.
- 54. Mour G ., Feinfeld D.A., Caraccio T. (2005).** Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Renal Failure.* Vol 27:381-383.
- 55. Monteagudo F.S.E., Folb P.I. (1987).** Paracetamol poisoning at Groote Schuur hospital. *S Afr Med J.* 72:773-776.
- 56. Moritz F., Droy J.M. ( 1999).** Le paracétamol. In : Danel V, Barriot P, Eds.

Intoxications aiguës en réanimation. 2<sup>e</sup> éd. Paris : Arnette . p. 355-63.

**57. Pelissier., J ., Vifl E. (2000).** Douleur et médecine physique et de réadaptation (Volume 38 de Problèmes en médecine de rééducation). Elsevier Masson. Paris.

**58. Philippe L., 2006 .** pharmacologie clinique.vol 185-194.

**59. Prescott L.F., Critchley. A.T.H. (1983).** The treatment of acetaminophen poisoning. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. Vol 23: 87-101.

**60. Proudfoot A. (1999).** Intoxications par le paracétamol. In : Jaeger A.Vale A. Eds. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier : p. 249-61.

**61. Pizon A.F., Lovecchio F. (2006).** Adverse reaction from use of intravenous N-acetylcysteine. J Emerg Med. Vol 31(4):434-435p.

**62. Pham huy D., Rouveix B. (1993).** Pharmacologie odontologique, Paris: MASSON, , 227p.

**63. Prescott L.F. (1996).** The metabolism of paracetamol. In: Prescott LF, editor. Paracetamol (Acetaminophen). A critical bibliographic review. London: Taylor and Francis. p 67–102.

**64. Ramirez D., Commandeur J.N., Groot E., Vermeulen N.P. (1995).** Mechanism of protection of lobenzarit against paracetamol induced toxicity in rat hepatocytes. Eur J Pharmacol . Vol 293 : 301-8p.

**65. Richard L., Abderrahim N., Collin E. (2008).** Intoxications par les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques : comparaison des résultants obtenus par les tests EMIT et l'HPCL avec détecteur à barrettes de diodes. Rev Francophone des laboratoires .Vol 402 : 81-2p.

**66.Saviuc P., Flesch F., Danel V. (2004).** Intoxications par les champignons .syndromes majeurs. In : Zetlaoui P, Lenoble M, Eds. Intoxications aux urgences. Paris. Elsevier.p. 207-28p.

**67. Savides M.C., Oehme F.W., Nash S.L. et Leipold. H.W.( 1984 ).**The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. Toxicol. Appl. Pharmacol. Vol 74: 26-34p.

**68. Sies H., Brigelius R., Akarboom TPM. (1983).** Intrahepatic glutathione status. In : Larsson A. ed. Functions of glutathione : biochemical, physiological, toxicological and chemical aspects. New York : Raven Press: 51-65p.

- 69. Shaheen S.O., Newsson R., Sherriff U., Henderson A., Heron, J., Burney P., Golding J. (2002).** Paracétamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. Vol 57: 958-963p.
- 70. Steventon G.B., Mitchell S.C., Waring R.H. (1996).** Human metabolism of paracetamol (acetaminophen) at different dose levels (abstract). *Drug Metabol Drug Interact*. Vol 13:111–117p.
- 71. Sweetman S. (2004).** Martindale: The complete drug reference. Electronic version. London UK: Pharmaceutical Press. Greenwood Village, Colorado: Thomson micromedex. p256.
- 72. Toes MJ., Jones AL., Prescott L. (2005).** Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther*. Vol 12(1):56–66p.
- 73. Udosen E.O., Ebong P.E. (1989).** Ekanemessang UM. Hepatotoxicity evaluation in rats given a single overdose of acetaminophen (paracetamol). *Cent Afric J Med* . Vol 35 : 495-6p.
- 74. Van Bree L., Groot E.J., De Vries J. (1989).** Reduction by acetylsalicylic acid of paracetamol induced hepatic glutathione depletion in rats treated with 4,4'-dichlorobiphenyl, phenobarbitone and pregnenolone-16 alpha-carbonitrile. *J Pharm Pharmacol* . Vol 41 : 343-5p.
- 75. Vidal. ( 2001).** Le dictionnaire. 77 édition, Ed. Vidal.
- 76. Vincent., J.L. (2009).** Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence. Springer. 3<sup>ème</sup> Ed. Paris.
- 77. Vincent F., Danel V. ( 2000).** Quelle collaboration clinico-biologique pour la prise en charge des intoxications aiguës ? *Ann Toxicol Anal* .Vol 12(4) : 267-73p.
- 78. Viau C., Tardif R. (2003).** Toxicologie. In: Environnement et santé publique - Fondements et pratiques. 119-143p.
- 79. Walter-Sack I.E., De Vries J.X., Nickel B., Stenzhorn G., Weber B. (1989).** The influence of different formula diets and different pharmaceutical formulations on the systemic availability of paracetamol, gallbladder size, and plasma glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. Vol 27:544–550p.
- 80. Zapater P., Lasso De La Vega M.C., Horga J.F., Such J., Frances R., Esteban A., Palazon J.M., Carnicer F., Pascual S., Perez-Mateo M. ( 2004).** Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment Pharmacol Ther* Vol 20:29–36p.

## Résumé

le paracétamol est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés.

Cependant le paracétamol peut être toxique pour le foie, même à 4 g/24 h soit des doses thérapeutiques. Administrées sur longue période, ces doses se rapprochent des doses toxiques pouvant entraîner des lésions hépatiques permanentes voire mortelles.

Les intoxications aiguës des nombres élevée et des constante dans la région de Batna et la tranche d'âge entre 10 et 30ans représente la catégorie la plus touchée avec un taux 35 % de l'ensemble des intoxications avec dominance de sexe féminin par de 77.5%; suivé l'année 2010 élevé .

A cette étude le paracétamol est élève il y a effet négatif sur le métabolisme de foie et des reins.

**Mots clés:** paracétamol, intoxication, toxicité chronique, dose, , hépatotoxicité, Néphrotoxicité.

البراسيتامول هو مادة نشط عديدة التخصصات الدوائية تستخدم في تخفيف  
ويسبب البراسيتامول التسمم في الكبد حتى عند نفس الكمية العلاجية على المدى الطويل .

الحد بالبراسيتامول في منطقة باتنة فلاحظنا انه في  
العمرية بين 10-30  
% 30  
%77.5  
2010

الدراسة الحالية  
البراسيتامول يملك اثر سلبي على ابيض بصفة عامة الايض  
لابيض

الكلمات المفتاحية: براسيتامول, السمية , , ,

## **Remerciement**

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mr KHELEF. Y et co-promoteur Dr BEGGAT. I, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciement s'adresse à Mr LIUNISSE.W et Mr MASSTOUR.A pour son aide pratique et son soutien moral et ses encouragements.

On remercie aussi Mr SAHRAUI.M pour leurs aides et leurs encouragements.

Nos remerciement s'adresse également à tout nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nos profonds remerciements vont également à toutes le personnes qui nous ont aidés et soutenue de prés ou de loin principalement à tous l'effectif du service restrand du université d'el-oued.

Annexe 1: Les différentes formes galénique de paracétamol.





### Annexe 3: Principe de dosage des paramètres hépatiques et rénales .

#### 1/ CRP

##### Méthodes

50 UI de sérum ou plasma + 1 goutte de réactif

##### Résultats

- Positif/ Négatif après 2min .
- Positif: supérieur ou égal à 6mg/l
- Négatif : inférieur à 6 mg/l

#### 2/ TGO

Méthode NADH . cinétique

Longueur d'onde: 340 nm .

<b>Réactif de travail</b>	<b>1.0 ml</b>
<b>Etalon</b>	<b>100ul</b>

- Ajuster le zéro à l'eau distillée .
- Mélanger et lire l'absorption à 1 minute (A1), puis à 3 minutes (A2).
- Calculer:  $A = A2 - A1$ .
- Calcule:  $A / \text{min} \times 1750 = \text{UI}(\text{AST})$ .
- Les valeurs usuelles: - Hommes: < 38U/L.  
- Femmes: < 31U/L.

#### 3/ TGP

Méthode NADH . cinétique

Longueur d'onde: 340 nm .

<b>Réactif de travail</b>	<b>1.0 ml</b>
<b>Etalon</b>	<b>100ul</b>

- Ajuster le zéro à l'eau distillée .
- Mélanger et lire l'absorption à 1 minute (A1), puis à 3 minutes (A2).
- Calculer:  $A = A2 - A1$ .
- Calcule:  $A / \text{min} \times 1750 = \text{UI}(\text{ALT})$ .
- Les valeurs usuelles: - Hommes: < 40U/L.  
- Femmes: < 32U/L

#### 4/ L'urémie dosage de l'urée

##### Principe

Détermination enzymatique de l'urée selon la réaction :

Uréase :

Urée+H<sub>2</sub>O → 2NH<sub>3</sub> + CO<sub>2</sub>

Nitroprusside :

NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + Salicylate + NaClO Indophénol

Le Salicylate et Hypochlorite dans le réactif réagissent avec les ion ammonium NH<sub>3</sub> pour former un complexe vert. Le dosage de l'urée est l'un des dosages les plus fréquemment effectués. Il permet en première approximation de rechercher une insuffisance rénale avec le dosage concomitant de la créatinine.

## 5/ Créatinémie

### Principe

La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate en milieu alcalin, pour donner un complexe coloré. On mesure la vitesse de formation de ce complexe dans des périodes initiales courtes, en évitant ainsi l'interférence d'autres composés.

### Caractéristiques du diagnostic

La créatinine est le produit final du catabolisme de la créatine (ouphosphocréatine). La quantité produite chaque jour est relative à la masse musculaire. La créatinine est filtrée librement par le glomérule (de petites quantités sont réabsorbées et sécrétées par les tubules rénaux). La mesure de la concentration en créatinine est utilisée principalement pour l'évaluation de la fonction rénale (perfusion rénale détériorée, perte de fonction du néphron) et le contrôle des dialyses rénales. Le diagnostic clinique ne doit pas être basé sur un test unique mais intégré à un ensemble de données cliniques et biologiques.

**Annexe 2: Regroupe l'ensemble des médicaments comprenant du paracétamol**

<b>Médicament</b>	<b>Dose de paracétamol</b>
Actron	133 mg paracétamol
Algicalm	400mg paracétamol
Algisedal	400 mg paracétamol
Algodol	500 mg paracétamol
Algodol caféine	500 mg paracétamol
Algotropyl suppositoire	200 mg paracétamol
Cefaline	500 mg paracétamol
Claradol	500 mg paracétamol
Claradol caféine	500 mg paracétamol
Claradol codéine	500 mg paracétamol
Codoliprane	400 mg paracétamol
Compralgyl	400 mg paracétamol
500 suppositoires	100 mg paracétamol
Paracétamol	500 mg paracétamol
Dafalgan	De 80 mg à 1000 mg de paracétamol
Dafalgan codéiné	500 mg de paracétamol
Dafalgan pédiatrique	60 mg paracétamol
Dafalganhop	1000 mg paracétamol
Doliprane	De 100 mg à 1000 mg paracétamol
Doliprane sans sucre	15mg paracétamol
Dolipranevitaminec	500 mg paracétamol
Dolko	De 60 mg à 1000 mg paracétamol
Effergal	500 mg et 1000 mg paracétamol
Panadol	500 mg paracétamol
Zaldiar	325 mg paracétamol
Rhumagrip	500 mg paracétamol
Prontalgine	400 mg paracétamol

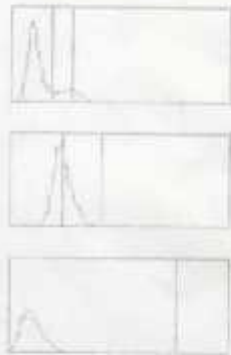


ZHS BENDICER BACHIR EL OUED  
 SERVICE LABORATOIRE D'ANALYSE

Nom :   
 Commentaires :   
 ID Passage : 00000   
 Type : STANDARD

ID Operateur : Date : 11-05-2014 16:47:44 Side : 00001

RESULTAT	Planches	Unités	Limites
SB	2.0	1	10 <sup>7</sup> sp/ml
LVH	2.1	1	10 <sup>6</sup> sp/ml
NOB	0.4	1	10 <sup>5</sup> sp/ml
BRP	0.0	L	10 <sup>6</sup> sp/ml
LVPC	25.4	H	1
NOBC	14.3	H	1
BRPC	12.3	L	1
SP	0.10	L	10 <sup>6</sup> sp/ml
HE	4.7	L	sp/ml
HT	15.0	L	1
OGH	70.0	L	sp/ml
TECH	21.0	L	sp
CTH	29.0	L	sp/ml
IDR	10.1	1	1
PLG	100	1	10 <sup>6</sup> sp/ml
MRH	5.0	L	sp/ml
THT	0.004	L	1
TCP	0.5	1	1



ENS BENMOÛCH BACHIR EL OÜED  
SERVICE LABORATOIRE D'ANALYSE

Nom : Lapin ID Patient :  
 Commentaires : 8h ID Passage : 00022  
 Type : STANDARD

ID Operateur : Date : 11-09-2014 16:51:48 Sexe : 00079

	Resultat	Alarmes	Units	Limites
SB	4.1		10 <sup>6</sup> /µl	4.0 < 12.0
LMH	3.3		10 <sup>6</sup> /µl	1.0 < 5.0
PMH	0.7		10 <sup>6</sup> /µl	0.1 < 1.0
SRA	0.2	L	10 <sup>6</sup> /µl	2.0 < 6.0
LYM	78.8	H	%	20.0 < 50.0
MON	18.1	H	%	2.0 < 10.0
EOS	5.1	L	%	50.0 < 80.0
SP	4.91		10 <sup>6</sup> /µl	1.00 < 6.20
MB	11.7		g/dl	11.0 < 17.0
HT	95.1		%	85.0 < 95.0
AGT	71.5		mm <sup>3</sup>	60.0 < 100.0
TGMH	25.0	L	pg	25.0 < 54.0
CCMH	33.0		g/dl	31.0 < 55.0
IDP	10.4		%	10.0 < 15.0
PLQ	2376	40	10 <sup>6</sup> /µl	150 < 400
MP	.....		mm <sup>3</sup>	7.0 < 11.0
TNT	.....		%	0.200 < 0.500
OD	.....		%	10.0 < 15.0



ENS BENAGER BACHIR EL CHEB  
SERVICE LABORATOIRE D'ANALYSE

Nom : *Lapin* ID Patient :  
 Commentaire : *24h* Id Passage : 00040  
 Type : STANDARD

ID Operateur : Date : 10/03/2014 15:49:10 Temo : 00059

	Resultat	Classes	Unite	Limites
GG	6.4		10 <sup>10</sup> /µl	4.0 > 12.0
LYM	4.4		10 <sup>9</sup> /µl	1.0 > 5.0
MON	0.0		10 <sup>9</sup> /µl	0.1 > 1.0
GRAN	0.5		10 <sup>9</sup> /µl	2.0 > 8.0
LYM%	60.0	L	%	55.0 > 65.0
MON%	0.0		%	0.0 > 10.0
GRAN%	0.0	L	%	50.0 > 90.0
WBC	2.49	L	10 <sup>9</sup> /µl	4.00 > 6.20
HCT	0.7	L	d <sup>101</sup>	11.0 > 17.0
RDW	10.0		%	10.0 > 16.0
RDW	75.1		g/dl	55.0 > 85.0
UCR	32.0		mg	25.0 > 34.0
UCR	31.0		g/dl	31.0 > 35.5
UCR	10.0		%	10.0 > 16.0
PLA	25	L	10 <sup>9</sup> /µl	150 > 400
WBP	70.0		mg/dl	7.0 > 11.0
TAT	0.0		%	0.000 > 0.000
TDP	0.0	L	%	10.0 > 10.0



EHS BENACER BOCHTA EL OUED  
 SERVICE LABORATOIRE D'ANALYSE

Nom : Lapin ID Patient : 48h  
 COMMENTAIRES : Id Passage : 00005  
 Type : STANDARD

ID Operateur : Date : 13-03-2014 15:05:22 Seps : 00007

Resultat	Alcemes	Unite	Limite
SD	11.3	10 <sup>3</sup> /ml	4.0 / 12.0
LVC	10.0	H 10 <sup>3</sup> /ml	1.0 / 9.0
PMN	0.5	10 <sup>3</sup> /ml	0.1 / 1.0
GRN	0.4	L 10 <sup>3</sup> /ml	0.0 / 0.9
LVM%	93.0	H %	20.0 / 50.0
PMN%	5.0	%	1.0 / 10.0
GRN%	4.0	L %	0.0 / 99.0
GR	1.70	L 10 <sup>6</sup> /ml	4.00 / 6.20
HR	3.0	L g/dl	11.0 / 17.0
HT	12.0	L %	20.0 / 25.0
UBM	20.0	L g/dl	20.0 / 100.0
TPM	27.0	L kg	20.0 / 35.0
COH	30.0	L g/dl	31.0 / 35.0
CDR	12.0	%	10.0 / 16.0
PLG	40	L 10 <sup>3</sup> /ml	100 / 400
GRP	7.4	mm <sup>3</sup>	7.0 / 11.0
THT	0.000	L %	0.200 / 0.600
EDP	1.0	L %	10.0 / 15.0



## Annexe 5: Les résultats d'analyse de biochimie de lapins témoin et intoxiqué.

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**WILAYA D'EL-OUED**  
**ETABLISSEMENT HOSPITALIER**  
**SPECIALISÉ BEN NACER BACHIR**  
**EL-OUED**  
**Laboratoire d'Analyses Médicales**

EL-OUED le : .....

NOM : Lapin Témoin .....

PRENOM : ..... Age : .....

Service : ..... N° du lit : .....


N° 31 .....

**BON D'EXAMEN**

EXAMEN DEMANDES	RESULTATS
- gly — 2,70 g	
- urée — 0,18 g/l	
- créat — 5,80 mg	
- TGO — 165 u/l	
- TGP — 128 u/l	
- PAL — 430 u/l	
- CRP — 296 mg/l	

LE CHEF DU SERVICE

L'EXAMINATEUR



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

WILAYA D'EL-OUED  
 ETABLISSEMENT HOSPITALIER  
 SPECIALISE BEN NACER BACHIR  
 EL-OUED  
 Laboratoire d'Analyses Médicales

42

EL-OUED le : .....

NOM : .....

PRENOM : ..... Age : .....

Service : ..... N° du lit : .....

N° : .....

**BON D'EXAMEN**

EXAMEN DEMANDES	RESULTATS
glyc → 0,90 g/l	
Urea → 0,18 g/l	
CRP → positif	
TAB → 102 g/l	
TGP → 108 u/l	

LE CHEF DU SERVICEL'EXAMINATEUR

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

WILAYA D'EL-OUED  
 ETABLISSEMENT HOSPITALIER  
 SPECIALISÉ BEN NACER BACHIR  
 EL-OUED  
 Laboratoire d'Analyses Médicales

EL-OUED le : 12/03/2019

24h

NOM : Lapin

PRENOM : Age :

Service : pens N° du lit :

N° 161

**BON D'EXAMEN**

EXAMEN DEMANDES	RESULTATS
Gly : 6,5 g/l Uree : 0,21 g/l Creat : 5 mg/l CRP : > 96 mg/l TGO : 208 UI/l	TGP : 87 UI/l PAL : 425 UI/l

**LE CHEF DU SERVICE**

**L'EXAMINATEUR**

