

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème

Etude de l'effet du paracétamol sur le système immunitaire

Présenté par :

BAH Fatoumata

THERA Ibrahim

Encadreur :

D^rBOUSSENANE H.

Devant le jury composé de :

Présidente : M^{me}MAIRIF S.

Examinatrice : M^{me} KAIDI S.

Université de Guelma

Juillet 2019



Remerciements

Gloire et louange à ALLAH, le tout miséricordieux, béni et exalté soit Il, de nous avoir accordé la santé, la force ainsi que la volonté de réaliser ce travail.

*Nos vifs remerciements à **M^{me} MAIRIF S.** d'avoir accepté de présider ce jury, ainsi qu'à **M^{me} KAIDI S.** pour l'honneur qu'elles nous ont accordé de bien vouloir juger ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier très profondément et avec gratitude infinie, **M^{me} BOUSSENANE H.** Docteur en toxicologie, à qui nous devons beaucoup pour son encadrement, mais surtout pour sa patience, son humanité et sa confiance. Merci infiniment pour le temps précieux que vous nous avez accordé, ça a été un réel plaisir de travailler avec vous, puisse ALLAH vous prêter santé et longévité ainsi que la joie de vivre.*

Nos remerciements les plus sincères à nos très chers parents, pour leur soutien indéfectible, leurs encouragements indispensables et précieux qui nous ont permis d'avancer. Nous espérons un jour, être à la hauteur de vos attentes.

Un grand merci à tous les enseignants de l'université 08 mai 1945 de Guelma, plus particulièrement à ceux de la Biologie, ainsi qu'à nos collègues de la promotion 2014-2019, pour les bons moments partagés

Enfin, merci à tous ceux et celles qui de près ou de loin, nous ont aidé à l'accomplissement de ce travail.





Dédicace



Je dédie ce modeste travail

Tout d'abord à mon très cher Papa

Merci Papa, pour ton soutien infaillible, ton amour inconditionnel ainsi que tes encouragements et réconfort. J'ai trouvé en toi un océan de sagesse et de bonne foi, les mots me manquent pour qualifier la moralité et le sens de responsabilité qui sont en toi. J'espère, que tu seras fier de moi, Papa ! Qu'ALLAH t'accorde la longévité, la santé ainsi tout ce qui te comblera.

A celle qui m'a donné la vie,

Maman, aucune affection ne peut égaler la tienne, je ne saurai jamais te remercier au tant qu'il le faut. Merci pour tes interminables sacrifices, tes efforts sans cesse, tes conseils si précieux, tes bénédictions de tous les jours pour ma réussite. Que Le tout miséricordieux te garde longtemps en vie.

A la mémoire de mon très cher frère,

Seyba, tu seras à jamais gravé dans mon cœur, les moments partagés avec toi resteront inoubliables, dors éternellement en paix !

A mon adorable époux,

Merci pour ton amour au quotidien, ton soutien infaillible et ton attention. Tu m'as redonné confiance, puisse ALLAH nous assister !

A Mr. Hamadoun BAH,

Merci pour votre soutien et affection de tous les jours ainsi qu'à toute la famille de Magnambougou.

Enfin, à tous mes frères et sœurs, oncles et tantes ainsi qu'à tous ceux qui m'ont fait sourire un jour, qu'ALLAH vous donne la joie de vivre !



Fatoumata



DEDICACES

*Je dédie ce modeste travail à mes défunts parents **Elhadj Thera** et **Aïssata Guindo** que leurs âmes reposent en paix, Sans vous je ne serais pas là aujourd'hui; Qu'Allah vous accorde le paradis, merci pour l'éducation que vous m'avez octroyé.*

*A mon grand frère **Mohamed Thera** et à mes sœurs, merci pour le soutien et encouragements.*

*A mon tonton **Alou Sissoko** qui fait tant d'efforts pour ma réussite, merci de votre confiance et de m'avoir accompagné jusque-là.*

A mes amis de près ou de loin

A toutes la promotion 2014

A tous les guelmois.

Ce travail vous est dédié.

Thera Ibrahim

Table de matières

Table de matières

Liste des figures	VI
Liste des tableaux.....	VI
Liste des abréviations.....	VII
Introduction	1
Chapitre I :Le paracétamol, un vieux médicament	2
Historique	2
I.1. Les antalgiques	2
I.1.1. Antalgiques du palier I	3
I.1.1.1. Paracétamol	3
I.1.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	3
I.1.2. Antalgiques du palier II.....	4
I.1.2.1. Codéine	4
I.1.2.2. Tramadol.....	4
I.1.3. Antalgiques du palier III	4
I.1.3.1. Morphine	4
I.1.3.2. Fentanyl	5
I.2. Le paracétamol, un vieux médicament	5
I.2.1 Propriétés pharmacologiques	5
I.2.2. Chimie du paracétamol.....	5
I.2.3. Pharmacocinétique du paracétamol.....	6
I.2.3.1. L'absorption.....	6
I.2.3.2. La distribution tissulaire et plasmatique	7
I.2.3.3 Métabolisation	8
I.2.3.4. Elimination	9
I.2.4. Indications et formes galéniques	9
I.2.4.1. Les indications thérapeutiques du paracétamol	10
I.2.4.2. Formes galéniques	10
I.3. Mécanisme d'action.....	11
I.3.1. Activité inhibitrice sur les cyclooxygénases (COX)	11
I.3.2. La nouvelle voie métabolique : AM404.....	13
I.3.2.1. L'implication des systèmes cannabinoïde et vanilloïde	14
I.3.2.2. L'implication du système sérotoninergique.....	15
I.4. Toxicité et interactions médicamenteuses	16
I.4.1. Interactions médicamenteuses	16
I.4.2.1. Hépatotoxicité.....	16

I.4.2.2. Néphrotoxicité	17
Chapitre II : Le système immunitaire	18
II.1. Définition.....	17
II.2. Organes de l'immunité	17
II.2.1. Organes lymphoïdes primaires	17
II.2.1.1. La moelle osseuse.....	17
II.2.1.2. Le thymus	18
II.2.2. Organes lymphoïdes secondaires	19
II.2.2.1. Le ganglion lymphatique.....	19
II.2.2.2. La rate.....	20
II.2.2. 3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses	21
II.3. Les cellules de l'immunité.....	22
II.3.1. Le monocyte.....	22
II.3.2. Le macrophage.....	23
II.3.3. La cellule dendritique (CD)	24
II.3.4. Les polynucléaires ou granulocytes	24
II.3.4.1. Les polynucléaires neutrophiles	24
II.3.4.2. Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles).....	25
II.3.4.3. Les polynucléaires basophiles	26
II.3.4.4. Les mastocytes	26
II.3.5. Lymphocytes.....	27
II.3.5.1. Les lymphocytes T	28
II.3.5.2. Les lymphocytes B	28
II.3.6. Les cellules NK	28
II.4. Fonctionnement du système immunitaire.....	29
II.4.1. L'immunité innée.....	29
II.4.2. L'immunité adaptative.....	30
Chapitre III : Paracétamol et immunité	32
III.1. Effets du paracétamol sur les cellules immunitaires	32
III.2. Paracétamol et la vaccination	34
III.3. Le paracétamol et l'allergie	36
III.4. Paracétamol et la grossesse.....	37
Conclusion	39
Références bibliographiques.....	IX
Résumé	X
Summary	XI
ملخص.....	XI

Listes des figures et des tableaux

Liste des figures

Titre	Page
Figure 1 : Structure chimique du paracétamol.....	06
Figure 2 : Métabolisme du paracétamol.....	10
Figure 3 : Rôle du paracétamol dans l'inhibition de la synthèse des PG.....	13
Figure 4 : Conversion du paracétamol en AM404, un inhibiteur de la recapture d'endocannabinoïde.....	14
Figure 5 : Mécanisme de l'antinociception du paracétamol médié par TPRV1.....	15
Figure 6 : Mécanismes cellulaires d'hépatotoxicité du paracétamol.....	17
Figure 7 : La moelle osseuse	19
Figure 8 : Structure du thymus	20
Figure 9 : Structure d'un ganglion lymphatique	21
Figure 10 : Coupe schématique de la rate.....	21
Figure 11 : Tissus lymphoïdes associé aux muqueuses (plaque de payer)	22
Figure 12 : Monocyte sanguin.....	23
Figure 13 : Le macrophage tissulaire.....	23
Figure 14 : La cellule dendritique.....	24
Figure 15 : Le polynucléaire neutrophile	25
Figure 16 : Le polynucléaire éosinophile.....	25
Figure 17 : Le polynucléaire basophile.....	26
Figure 18 : Le mastocyte.....	26
Figure 19 : La cellule lymphocytaire B ou T	27
Figure 20 : La cellule NK	28
Figure 21 : Mécanisme de l'immunité innée et adaptative.....	29

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples des spécialités contenant du paracétamol seul.....	11
Tableau 2 : Exemples des spécialités contenant du paracétamol en association.....	11

Liste des abréviations

Liste des abréviations

- AA** : Acide arachidonique
- AcAP** : Acetyl aminophénol
- AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AM404** : Acide gras N-arachidonoylphénolamine
- APAP** : N-acétyl-4-aminophénol
- BCR** : B cells receptor (récepteur des cellules B)
- BHE** : Barrière hémato-encéphalique
- CB 1** : Récepteur cannabinoïde type 1
- CD** : Cluster différenciation ou antigène de différenciation
- CMH I** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type I.
- CMH II** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II.
- Cmax** : Concentration plasmatique maximale
- COX** : Cyclooxygénases
- DTaP** : Vaccin anti Diphtérie –Tétanos-Coqueluche
- EP** : Prostaglandine E2 récepteur
- EtOH**: Ethanol
- FAAH**: Fatty Amino Acid Hydrolase
- Hib**: Haemophilus influenzae type B
- INR**: International Normalized Ratio
- IPV** : Vaccin anti polio injectable
- LCR** : Liquide céphalo-rachidien
- MAMP**: Microbe Associated Molecular Pattern
- MIP-2**: Macrophage inflammatory type 2
- NAPQI**: N-acétyl-parabenzoinone imine
- NK**: Cellules Natural killer
- P-AP**: p- aminophénol
- PCV7** : Vaccin anti pneumococcique sérotype 7
- PCV 10-valent** : Vaccin anti pneumococcique sérotype 10
- PG** : Prostaglandines
- PGE2** : Prostaglandine E2
- PGHS** : Prostaglandine H2 synthétase

PGI₂ : Prostacycline

Pox : Peroxydase

UGT : UDPglucuronosyl transférases

SNC : Système nerveux central

SULT : Sulfotransférases

TCR : T cells receptor (récepteur des cellules T)

Tregs : Lymphocytes T régulateurs

TRPV1 : Transient receptor potential vanilloid type 1

TXA₂: Thrombaxane A₂

VHB: Vaccin anti hépatite B

5-HT₃: 5-hydroxytryptamine type 3

Introduction

Introduction

L'automédication est aujourd'hui un phénomène très émergent et largement répandu, elle consiste dans le fait qu'un individu recoure à un médicament, de sa propre initiative ou de celle d'un proche, dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il a lui-même identifié, sans avoir recours à un professionnel de santé.

Elle est acceptable si l'efficacité et l'innocuité du médicament ont été démontrées, et si le diagnostic et le traitement sont clairement établis sans avis médical (Bergmann, 2003).

Cependant l'utilisation inappropriée des médicaments peut engendrer des risques sanitaires individuels ou communautaires.

Le N-acétyl-4-aminophénol (APAP), aussi appelé l'acétaminophène aux Etats-Unis et le paracétamol en Europe est l'un des médicaments antalgiques et antipyrétiques le plus couramment utilisé en vente libre avec l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (Tiegs *et al*, 2014).

C'est le médicament le plus utilisé au monde sans ordonnance, et probablement l'un des composés à usage médical les plus dangereux, causant des centaines de décès dans les pays industrialisés dû à l'insuffisance hépatique aiguë (Brune *et al*, 2015).

Considéré comme sûr à des doses thérapeutiques, toutefois, si une personne absorbe une dose trop conséquente ou de manière répétée, elle court alors un risque d'intoxication qui peut être dangereuse voire mortelle. L'intoxication se manifeste dans tout l'organisme, en particulier sur le système immunitaire.

Dans cette optique, nous avons tracé l'objectif de ce mémoire, dans lequel nous allons :

- Rappeler les notions générales du système immunitaire,
- Présenter le paracétamol : sa définition, sa pharmacocinétique et sa toxicité.
- Faire une synthèse bibliographique des travaux publiés sur le sujet : effet du paracétamol sur le système immunitaire.

Chapitre I

Le paracétamol, un vieux médicament

Historique

En 1878, le paracétamol fut synthétisé pour la première fois par Morse, par l'hydroxylation de l'acétanilide (Morse, 1878).

En 1886, Arnold Cahn et Paul Hepp en réalisant des essais thérapeutiques avec du naphthalène pour traiter les parasitoses intestinales s'aperçurent qu'il n'y avait aucune activité antiparasitaire mais la température baisse de manière inhabituelle, c'est ainsi qu'ils découvrirent par hasard l'activité antipyrétique de l'acétanilide livré par erreur à la place du naphthalène (Cahn et Hepp, 1887).

En 1887, Joseph Von Mering, a utilisé pour la 1^{ère} fois le paracétamol chez l'Homme, et avait conclu qu'il est plus néphrotoxique que la phénacétine (Mering, 1893).

En 1947, David Lester et ses collaborateurs démontrèrent que les principaux métabolites de l'acétanilide présents dans le sang sont le N-acétyl p-aminophénol (APAP) et ses conjugués hydroxyles chez l'Homme (Lester *et al*, 1947).

En 1948, grâce aux études métaboliques menées par des chercheurs américains, qui démontrèrent que l'acétanilide était dégradé en APAP, qui est actif contre la douleur et que l'agent responsable de la formation de méthémoglobine serait la phénacétine (Brodie et Axelrod, 1948 ; Flinn et Brodie, 1948) et au progrès de la pharmacocinétique, l'innocuité du paracétamol fut démontrée (Bertolini *et al*, 2006).

En 1955, le paracétamol a été introduit dans le marché par le Laboratoires McNeil comme un analgésique et un antipyrétique prescrits pour enfants sous son nom commercial Tylenol Children's Elixir (Nowak et Benista, 2013).

I.1. Les antalgiques

Les antalgiques sont des médicaments utilisés contre la douleur, selon l'**IASP** (International Association for the Study of Pain) « La douleur est l'expression d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion » (Hanoch- Kumar et Elavarasi, 2016).

Selon la durée d'évolution on a la douleur aiguë et la douleur chronique, et selon le mécanisme d'action, la douleur peut être nociceptive, neurogène et psychogène (Vogrig, 2010).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé de classer les antalgiques en 3 paliers en tenant compte de leur puissance d'activité, ainsi que leurs rapports avantages et inconvénients (Henrion, 2005).

Palier I : Antalgiques non opioïdes

Palier II : Opiacés faibles

Palier III : Opiacés forts naturels ou de synthèses (Vogrig, 2010).

I.1.1. Antalgiques du palier I

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité faible à modérée, ils comprennent les AINS, Nefopam, Paracétamol etc. (Henrion, 2005).

I.1.1.1. Paracétamol

Le paracétamol (acétaminophène) est l'un des médicaments les plus populaires et largement utilisés pour le traitement de la douleur et de la fièvre (Bertolini *et al*, 2006).

I.1.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils possèdent tous des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, et antipyrétiques, ils ont comme indications préférentielles les douleurs d'origine inflammatoire, les pathologies articulaires, les douleurs post-traumatiques et les douleurs viscérales. Ce sont des antalgiques efficaces, cependant leur utilisation doit être mesurée en tenant compte de nombreux effets indésirables et de très nombreuses interactions médicamenteuses (Vaugier, 2014).

I.1.2. Antalgiques du palier II

Ces produits doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée, ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de palier I (Vogrig, 2010).

I.1.2.1. Codéine

La codéine, connue pour ses propriétés antitussives et anti diarrhéiques, est l'éther méthylique de la morphine, d'où son nom de méthylmorphine ; son effet antalgique est 5 à 10 fois plus faible que celui de la morphine et sa durée d'action 5h. On trouve la codéine dans de nombreuses présentations associées à l'aspirine ou au paracétamol (Henrion, 2005).

I.1.2.2. Tramadol

Le tramadol a un mode d'action original, l'effet antalgique serait dû à une activité opioïde agoniste μ préférentielle, associé à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Sa puissance antalgique est d'environ 1/10ème à 1/6ème de celle de la morphine (Vaugier, 2014).

Il est éliminé principalement par voie urinaire (95%), le reste est éliminé dans les fèces, il traverse la barrière placentaire mais diffuse très peu dans le lait maternel (Garnier, 2014).

I.1.3. Antalgiques du palier III

Ces produits sont indiqués pour traiter les douleurs intenses et/ou rebelles, ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de palier I (Vaugier, 2014).

I.1.3.1. Morphine

La morphine est le chef de file des opioïdes forts, son action passe par l'activation des récepteurs opioïdes, notamment les récepteurs μ médullaires ou supra-médullaires (Vaugier, 2014).

C'est un antalgique puissant ayant un effet dose dépendant et sans plafond antalgique ; dépresseur respiratoire, doué également d'une action psychodysleptique et d'un effet toxicomanogène (Henrion, 2005).

Son utilisation est de maniement aisé, à condition de respecter quelques règles dont la titration, les interdoses et la prévention des effets secondaires qui sont communs à tous les morphiniques : la somnolence, les nausées, les vomissements, qui sont en général transitoires, et la constipation qui perdure (Vaugier, 2014).

I.1.3.2. Fentanyl

Le fentanyl est indiqué dans les douleurs chroniques cancéreuses intenses ou rebelles aux autres antalgiques en cas de douleurs stables. Il est métabolisé au niveau hépatique en un métabolite inactif, le norfentanyl. Le fentanyl est essentiellement éliminé par voie urinaire (75%) sous forme de métabolite et sous forme inchangée, la forme métabolisée est également retrouvée dans les selles (Garnier, 2014).

I.2. Le paracétamol, un vieux médicament

Paracétamol ou l'acétaminophène sont deux noms officiels du même composé chimique dérivé de son nom chimique : N-acétyl-para-aminophénol (le segment "cet" inséré entre "para" et «Amino») (Nowak et Benista, 2013).

I.2.1. Propriétés pharmacologiques

Il est généralement admis que les deux effets systémiques du paracétamol ayant une importance thérapeutique sont l'analgésie et l'antipyrèse, alors que ses activités anti-inflammatoires et antirhumatismales sont négligeables (Bertolini *et al*, 2006).

I.2.2. Chimie du paracétamol

Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine, il partage les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques avec ces deux substances, mais sans leur effet inducteur de la méthémoglobine (Bannwarth et Péhourcq, 2003).

C'est un acide extrêmement faible (pKa 9,5 à 25 °C), donc neutre à des pH physiologiques (Prescott, 1980 ; Clissold, 1986).

Formule brute.....	C ₈ H ₉ NO ₂
Masse molaire.....	151,2 g/mol
Point de fusion	168-172°C

Le paracétamol est très soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éther et le chloroforme, il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère (Le Garrec *et al*, 1994).

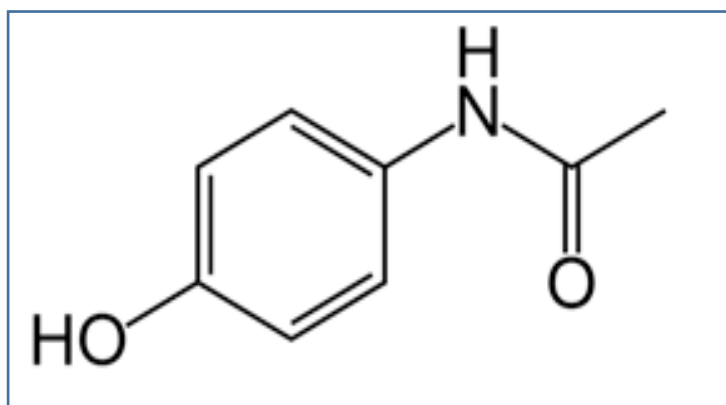


Figure 1 : Structure chimique du paracétamol (Le Garrec *et al*, 1994).

I.2.3. Pharmacocinétique du paracétamol

La dose thérapeutique maximale recommandée du paracétamol est 4 g / jour chez l'adulte et 50–75 mg / kg / jour chez l'enfant (Hodgman et Garrard, 2012).

I.2.3.1. L'absorption

Le paracétamol peut être administré par voie orale, par voie rectale et intra veineuse (Bannwarth et Péhourcq, 2003), un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption, la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil, la position allongée lors de l'administration peuvent ralentir sa cinétique d'absorption (Prescott et Nimmo, 1978).

L'absorption se fait au niveau du tractus gastro-intestinal, essentiellement au niveau du duodénum et par transport passif (McGill et Jaeschke, 2013).

I.2.3.1.1. Par voie orale

Après la prise de comprimés ou des capsules en jeûne, le paracétamol est rapidement absorbé et atteint ses concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) entre 0,5– 1,5 heure, il a un effet de premier passage, et sa biodisponibilité est de 0,63 ou 0,89, selon que la dose ingérée était de 500 mg ou 1 g, respectivement (Clissold, 1986).

L'état d'équilibre, est atteint après 5 prises successives chaque 6 heures, et à cet état la biodisponibilité est identique, quelle que soit la dose unitaire utilisée, dans l'intervalle de 325 mg à 1 g ; le paracétamol suit un premier ordre cinétique linéaire (Sahajwalla et Ayres, 1991). Les solutions orales et les comprimés effervescents sont absorbés plus rapidement que les comprimés ordinaires (Grattan et al, 2000).

Les formulations de bicouches à libération prolongée combinant les deux paracétamols à libération immédiate et prolongée ont également été développés pour réduire la fréquence d'administration (Bannwarth et Péhourcq, 2003).

I.2.3.1.2. Par voie rectale

L'absorption par la voie rectale est lente, irrégulière et très progressive, la Cmax est assez faible et la demi-vie d'élimination est à environ 4 heures, la biodisponibilité peut être inférieure de 10 à 20% par rapport à la voie orale, variant notamment avec le type de l'excipient et le volume du suppositoire (Bannwarth et Péhourcq, 2003).

I.2.3.1.3. Par voie intraveineuse

Le paracétamol peut être administré par perfusion intraveineuse de 15 minutes soit sous forme d'une pro-drogue : le propacétamol, soit sous forme de paracétamol, la Cmax est atteinte après les 15 min ; au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des Cmax et demi-vies d'élimination plasmatiques identiques (Depré *et al*, 1992).

I.2.3.2. La distribution tissulaire et plasmatique

Le paracétamol se répartit relativement et uniformément dans les tissus (excepté dans les graisses), avec une concentration plus élevée au niveau du foie et des reins (Rawlins *et al*, 1977).

La distribution est rapide avec un volume de distribution d'environ 0,9 L / kg et une liaison minimale aux protéines plasmatiques (< à 15 %) aux doses thérapeutiques (Gazzard *et al*, 1973 ; Forrest *et al*, 1982).

Il traverse la barrière foeto-placentaire grâce à sa faible masse moléculaire, mais seulement 1.85% de la quantité ingérée (1g) passe dans le lait maternel (Notarianni *et al*, 1987 ; Bannwarth et Pehourcq, 2003), il est aussi retrouvé dans la salive à une fraction de 1,21 par rapport aux taux plasmatiques (Cardot *et al*, 1985).

Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont proches des concentrations plasmatiques (Moreau *et al*, 1993).

I.2.3.3. Métabolisation

Le paracétamol est essentiellement métabolisé dans le foie et dans un moindre degré dans les reins et dans l'intestin (Bessems *et al*, 2001).

Il est largement métabolisé et moins de 5% d'une dose thérapeutique est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (Prescott, 1980 ; Bateman et Vale, 2016).

Trois voies de métabolisation (voir figure 2) sont impliquées à savoir la glycuco-conjugaison et la sulfo-conjugaison (métabolisme de phase II) qui conduisent à des métabolites inactifs et éliminés dans l'urine et l'oxydation par le cytochrome P450 (métabolisme de phase I) aboutissant à la formation de N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) (Hodgman et Garrard, 2012).

- **La glycuco-conjugaison**

La glucuronidation est catalysée par les enzymes UDPglucuronosyl transférases (UGTs) et représente 50 à 70% du métabolisme après l'administration d'une dose thérapeutique chez l'Homme, les UGTs permettent le transfert de l'acide UDPglucuronique sur le N-hydroxyparacétamol pour obtenir un paracétamol-O-glucuronide (Gelotte *et al*, 2007).

- **La sulfo-conjugaison**

Représente 25 à 35% du métabolisme et est catalysée par les enzymes sulfotransférases (SULT) (McGill et Jaeschke, 2013).

Elle est partiellement régie par la disponibilité de sulfate inorganique, qui est le facteur limitant dans la formation du cofacteur de sulfatation, 13'-phosphoadénosine-5'phosphosulfate, l'autre facteur limitant est l'activité de la sulfotransférase (Gelotte *et al*, 2007).

- **L'oxydation par le cytochrome P450**

Représente 5-15% du métabolisme (McGill et Jaeschke, 2013) et est effectuée principalement par les cytochromes P450 2E1, 1A2, 3A4, 2A6, et aboutit à un métabolite réactif, le NAPQI ; à des doses thérapeutiques, ce métabolite cytotoxique est rapidement détoxifié en se conjuguant au glutathion et devient un métabolite inactif éliminé dans les urines, conjugué à l'acide mercapturique et à la cystéine (James *et al*, 2003).

Le métabolisme du paracétamol dépend de l'âge et de la dose (Prescott, 1980), la sulfatation prédomine chez le fœtus et au début de la vie, la glucuronidation prédomine après dix ans (Bertolini *et al*, 2006).

A des doses plus élevées (supérieures à 4 g / jour), la voie de sulfatation devient saturée, alors qu'il y a augmentation de glucuronidation et d'oxydation, et une quantité plus faible du paracétamol est excrétée sous forme inchangée (Gelotte *et al*, 2007).

I.2.3.4. Elimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire (Forrest *et al*, 1982), il est aussi retrouvé dans la salive (Cardot *et al*, 1985) et dans le lait maternel (Notarianni *et al*, 1987).

Selon John Forrest et coll., 85 à 95% de la dose thérapeutique est excrétée dans les urines en moins de 24 heures chez les sujets sains ; la demi-vie plasmatique varie entre 1,9 et 2,5 heures mais dépasse 4 heures en cas de lésion hépatique grave ; la clairance corporelle totale de 4,5 à 5,5 ml / kg / min, cependant l'effet de l'âge est minime (Forrest *et al*, 1982).

La clairance rénale du paracétamol dépend du débit urinaire et non du pH et ne diminue pas chez les patients ayant une insuffisance rénale, mais il y a accumulation et rétention des conjugués (Prescott, 1980).

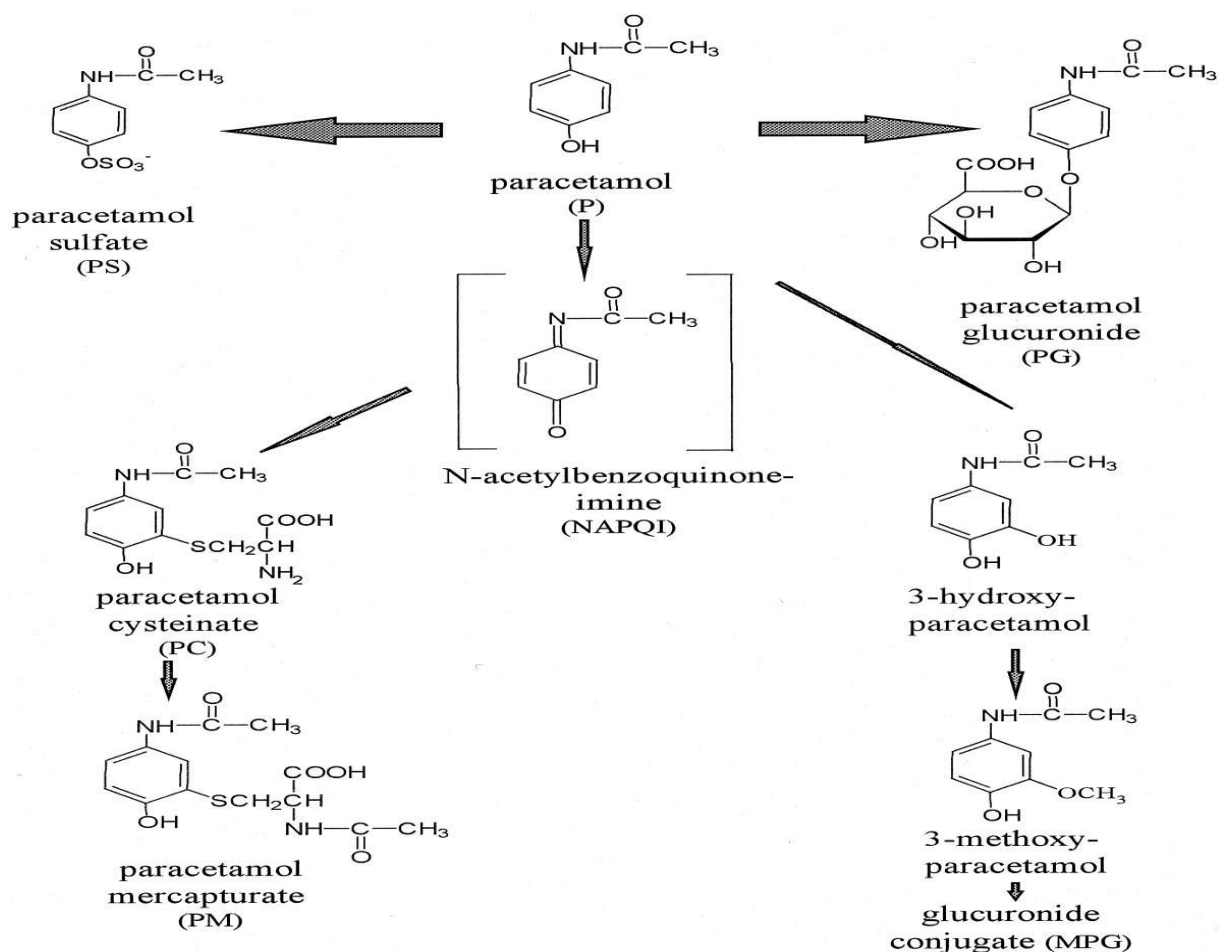


Figure 2 : Métabolisme du paracétamol (Bidault, 2013).

I.2.4. Indications et formes galéniques

I.2.4.1. Les indications thérapeutiques du paracétamol

Le paracétamol est indiqué pour le traitement de douleurs légères à modérées non inflammatoires chez les patients prédisposés aux lésions gastriques, telles que les maux de tête, rhume, grippe, douleurs musculaires, entorses, mal de dos, dysménorrhée, douleurs arthritiques mineures, maux de dents, il est préférable à l'aspirine chez les patients recevant des anticoagulants ou chez les patients présentant les troubles de coagulation (Bertolini *et al*, 2006).

I.2.4.2. Formes galéniques

Il existe plus de 600 produits contenant du paracétamol commercialisés sur le marché sous différents conditionnements (Bidault, 2013).

Tableau 1 : Exemples des spécialités contenant du paracétamol seul (Bidault, 2013).

Comprimés	Effergal® [®] , Tylenol® [®] Doliprane® [®]
Gélules	Dafalgan® [®]
Sirop	Oralgan® [®]
Suspension buvable	Effergal® [®]
Suppositoires	Dafalgan® [®] , Doliprane® [®] , Dolko® [®]
Lyophilisats	Paralyoc® [®]
Effervescents	Claradol® [®] , Doliprane® [®] , Panadol® [®] , Effergal® [®]

Tableau 2 : Exemples des spécialités contenant du paracétamol en association (Bidault, 2013).

Des produits antigrippaux	Humexrhume® [®] , Rhinofébral® [®]
De l'aspirine	novacétol® [®]
De la codéine	Effergal codéiné® [®] , Co-doliprane® [®]
Du tramadol	Ixprim® [®] , Zaldiar® [®]
Du dextropropoxyphène	Dialgirex® [®] , Di-antalvic® [®]

I.3. Mécanisme d'action

Du XX^{ème} siècle jusqu'à nos jours, de nombreuses études ont été menées afin de découvrir et de comprendre le mécanisme d'action du paracétamol, avec plus ou moins de succès (Kerckhove, 2013).

L'ensemble des données évoquées sont très clairement en faveur d'un site d'action central du paracétamol faisant intervenir une composante sérotoninergique, les systèmes cannabinoïde et vanilloïde avec, une implication limitée des cyclo-oxygénases (Mallet *et al*, 2012).

I.3.1. Activité inhibitrice sur les cyclooxygénases (COX)

La 1^{ère} hypothèse évoquée est que paracétamol agirait en inhibant les COX périphériques, un mécanisme similaire à celui de l'aspirine (Flower et Vane, 1972).

Les COX ou encore PGHS (Prostaglandine H2 synthétase) sont les enzymes essentielles pour la synthèse des prostaglandines (PG), médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique (AA) qui jouent un rôle central dans l'inflammation, la fièvre et la douleur (Funk, 2001).

Les COX existent sous deux isoformes appelés COX-1 (PGHS-1), consécutive et COX-2 (PGHS-2), inductible (Smith *et al*, 2000).

Plusieurs études ont démontré que le paracétamol était capable d'inhiber la génération de la COX 2 dans le système nerveux central (SNC) (Muth-Selbach *et al*, 1999 ; Graham et Scott, 2005 ; Anderson, 2008).

L'inhibition des COX par le paracétamol s'effectue via un de ses nouveaux métabolites le N-arachidonoylphénolamine (AM404) (Högestätt *et al*, 2005), ce métabolite inhibe la production de la PGE2 (prostaglandine E2) par les microglies activées (Saliba *et al*, 2017).

La PGE2 est l'un des plus connus et des plus étudiés des PG, elle est produite par de nombreuses cellules notamment les fibroblastes et les macrophages et certains types de cellules malignes, elle exerce son action en se liant à l'un (ou une combinaison) de ses quatre sous-types de récepteurs EP1, EP2, EP3 et EP4 (Breyer *et al*, 2001).

La PGE2 module de nombreux processus physiologiques et peut également moduler le processus nociceptif par son influence sur les voies sérotoninergiques descendantes via son récepteur EP3 (Nakamura *et al*, 2001).

Le paracétamol inhibe la production des PG en agissant sur la fonction peroxydase de COX-1 et COX-2 bien que, l'effet majeur est souvent sur la COX-2 (Boutaud *et al*, 2002 ; Graham et Scott, 2005 ; Aronoff *et al*, 2006).

Cette inhibition ne serait possible qu'en présence d'une faible concentration de peroxydes et de l'AA (Bertolini *et al*, 2006 ; Graham *et al*, 2013 ; Benista et Nowak, 2014) et c'est pour cela que le paracétamol n'a pas une bonne activité anti inflammatoire (Bertolini *et al*, 2006).

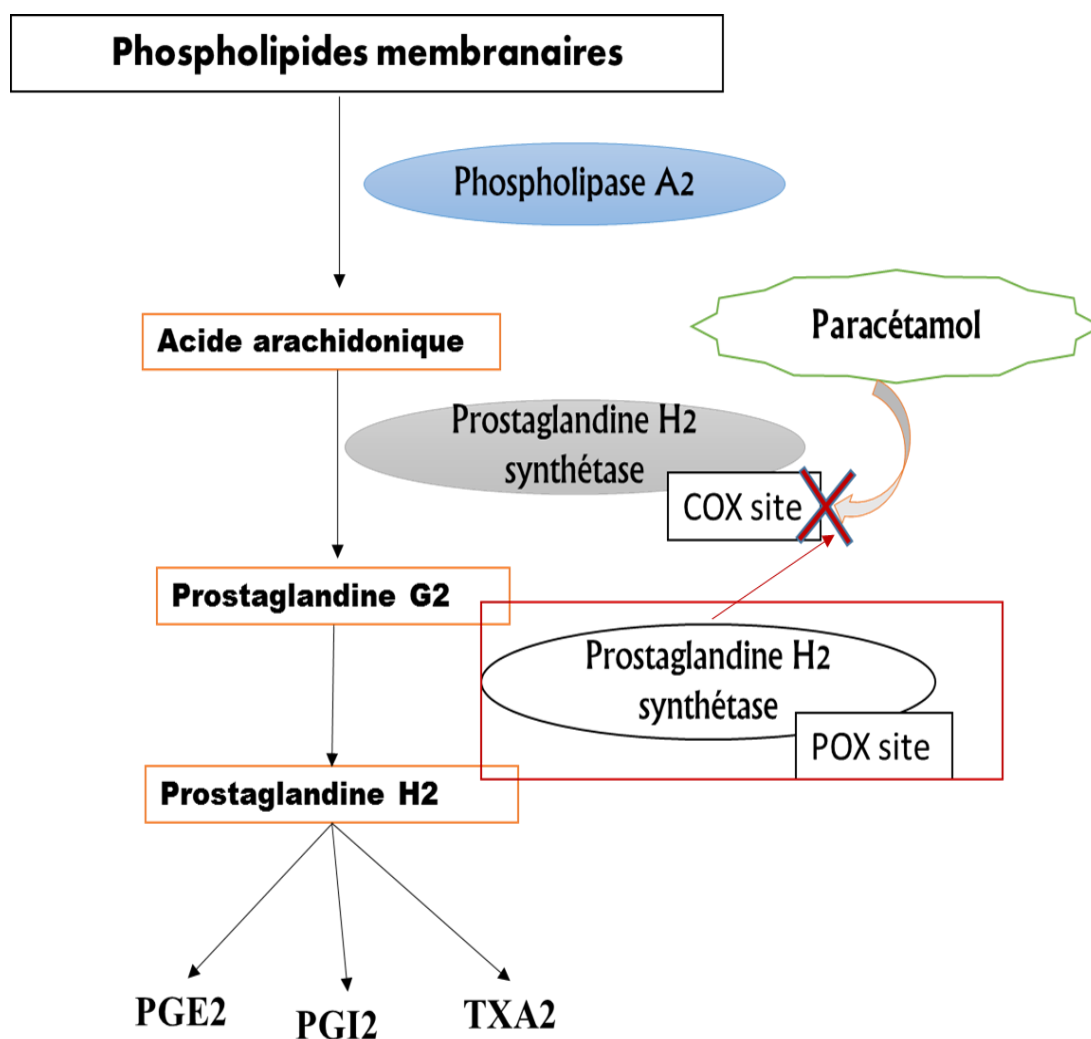


Figure 3 : Rôle du paracétamol dans l'inhibition de la synthèse des PG
(Sharma et Mehta, 2014).

I.3.2. La nouvelle voie métabolique : AM404

Dans le foie, le paracétamol donne naissance au p-aminophénol (apte à traverser la BHE), qui est spécifiquement transformé en AM404 grâce à la FAAH (Fatty Amino Acid Hydrolase) réalisant l'association du p-aminophénol avec l'AA, ceci est restreint à quelques régions cérébrales exprimant la FAAH (Högestätt *et al*, 2005 ; Ottani *et al*, 2006).

Cet AM404 semble être le métabolite actif du paracétamol induisant, de par ses actions centrales, l'effet antalgique du paracétamol (Kerckhove, 2013).

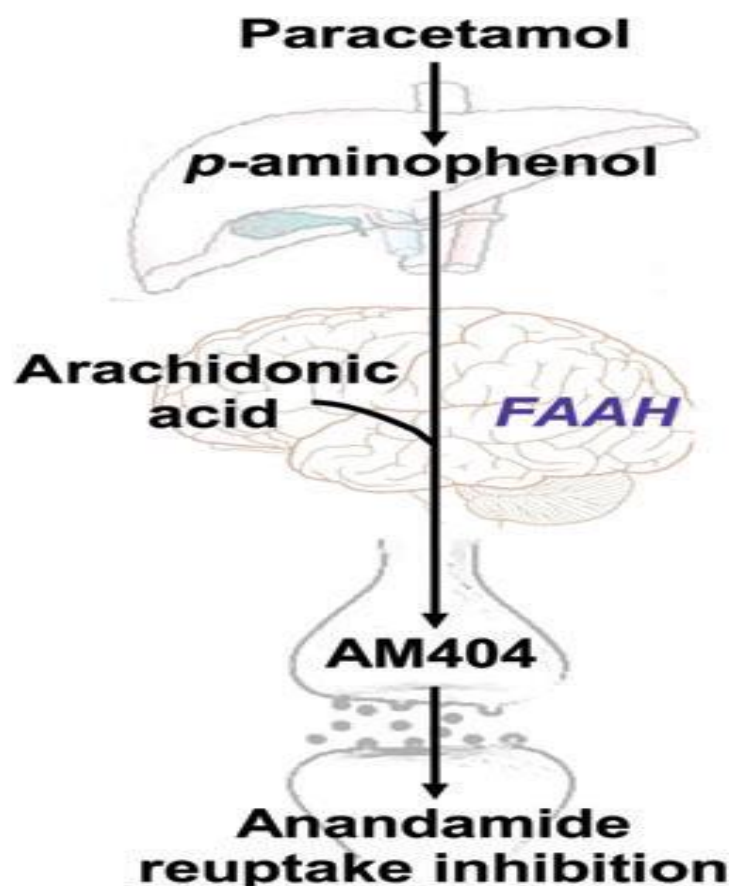


Figure 4 : Conversion du paracétamol en AM404, un inhibiteur de la recapture d'endocannabinoïde (Sharma et Mehta, 2014).

I.3.2.1. L'implication des systèmes cannabinoïde et vanilloïde

L'AM404 agit indirectement sur le récepteur aux cannabinoïde CB1, engendrant un effet analgésique (Zygmunt *et al*, 2000), ceci a été confirmé par d'autres études récentes concluant que le blocage de ce récepteur par son antagoniste AM251, inhibe l'effet antalgique du paracétamol (Mallet *et al*, 2008 ; Barriere *et al*, 2013).

Pour ce qui est du système vanilloïde, Mallet et coll. ont démontré une relation étroite entre les récepteurs vanilloïdes type 1 (TRPV1) supraspinaux et l'action antalgique du paracétamol, et comme précédemment, le blocage central de ce récepteur inhibe l'effet antalgique du paracétamol (Mallet *et al*, 2010).

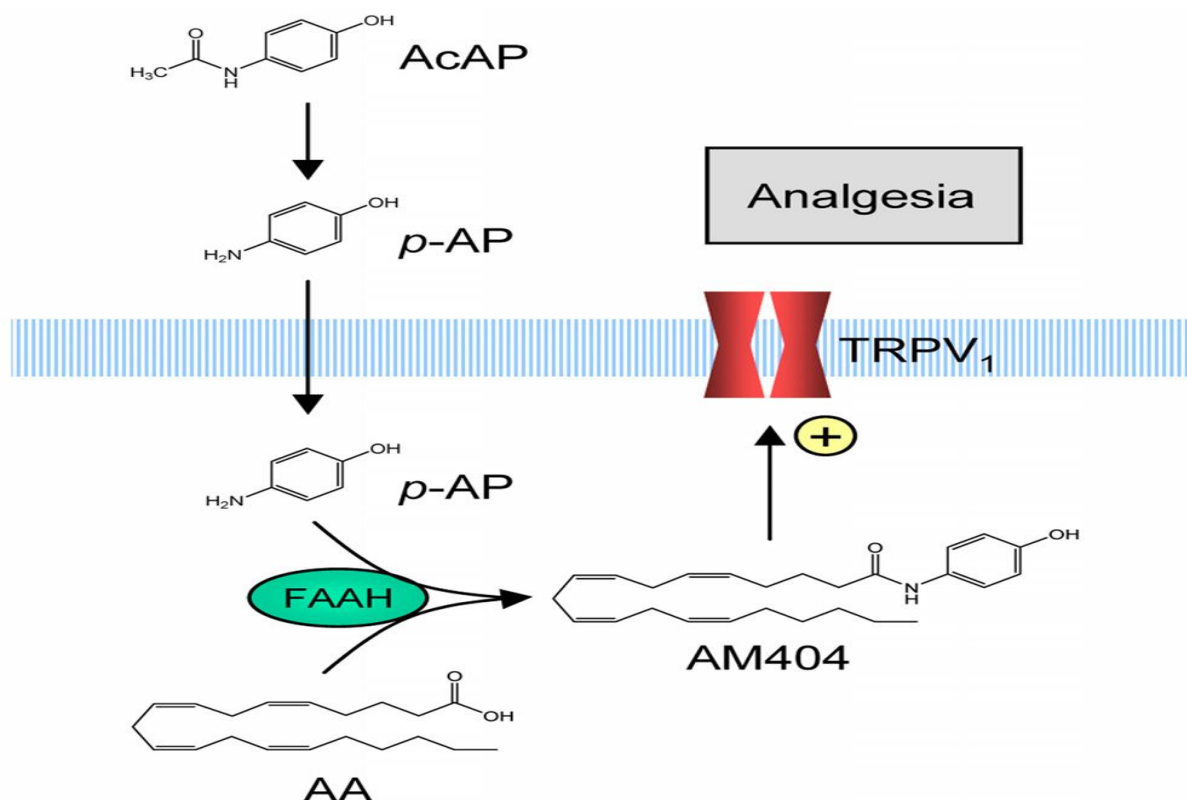


Figure 5 : Mécanisme de l'anti nociception du paracétamol médié par TPRV1
(Mallet *et al*, 2010).

I.3.2.2. L'implication du système sérotoninergique

Dans les années 1990, des études menées chez les rats ont démontré l'implication du système sérotoninergique central dans l'effet anti nociceptif du paracétamol (Tjølsen *et al*, 1991 ; Pini *et al*, 1996).

Ceci a été confirmé par des travaux montrant la perte de l'effet analgésique du paracétamol lors de la co-administration d'un antagoniste du récepteur sérotoninergique 5-HT3 (Alloui *et al*, 2002 ; Mallet *et al*, 2008).

Les résultats d'une étude réalisée en 2006 montrent que l'administration concomitante de tropisetron ou de granisetron avec le paracétamol bloque complètement l'effet analgésique de ce dernier chez l'Homme (Pickering *et al*, 2006), cependant l'ondansétron n'a pas diminué l'effet analgésique du paracétamol après hystérectomie laparoscopique (Jokela *et al*, 2010).

I.4. Toxicité et interactions médicamenteuses

I.4.1. Interactions médicamenteuses

Le paracétamol présente peu d'interactions pharmacocinétiques, cependant sa clairance est accrue par certains médicaments comme les inducteurs d'enzymes (barbituriques, carbamazépine...) (Bannwarth et Péhourcq, 2003 ; Sharma et Mehta, 2014).

Le probénécide réduit environ de moitié la clairance du paracétamol en bloquant sa conjugaison avec l'acide glucuronique ; la salicylamide peut prolonger sa demi-vie d'élimination ; l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine renforce la tendance à la neutropénie (Kerckhove, 2013).

L'utilisation des anticoagulants oraux avec le paracétamol peut conduire à de légères variations de l'INR (International Normalized Ratio) (Sharma et Mehta, 2014).

I.4.2. Toxicité

Le paracétamol est un médicament sûr à des doses thérapeutiques, avec une marge thérapeutique très large, cependant à partir de 7,5g chez l'adulte et 150 mg/kg chez l'enfant, il devient toxique, mais le risque de conséquences sévères est faible en dessous de 10g (Bertolini *et al*, 2006 ; Hodgman et Garrard, 2012 ; Kerckhove, 2013).

La grossesse, le jeûne prolongé, l'alcoolisme chronique et la consommation chronique d'isoniazide augmentent le risque de toxicité du paracétamol (Hodgman et Garrard, 2012), les organes les plus touchés sont le foie et les reins (Kerckhove, 2013).

I.4.2.1. Hépatotoxicité

Le paracétamol est la principale cause de l'insuffisance hépatique aiguë dans plusieurs pays (Gow *et al*, 2004 ; Canbay *et al*, 2009).

L'hépatotoxicité sévère est liée à la production massive de NAPQI, ce qui provoque la déplétion du glutathion endogène lors de la prise des doses très élevées (Bateman et Vale, 2016).

Les mécanismes fins de la toxicité cellulaire du paracétamol reposent sur 2 événements clés : la formation d'adduits protéiques et l'apparition de dommages mitochondriaux (Mast, 2014).

L'hépatotoxicité sévère pourrait entraîner une cardiotoxicité (Bertolini *et al*, 2006), mais cela est contradictoire aux résultats obtenus par (Ralapanawa *et al*, 2016).

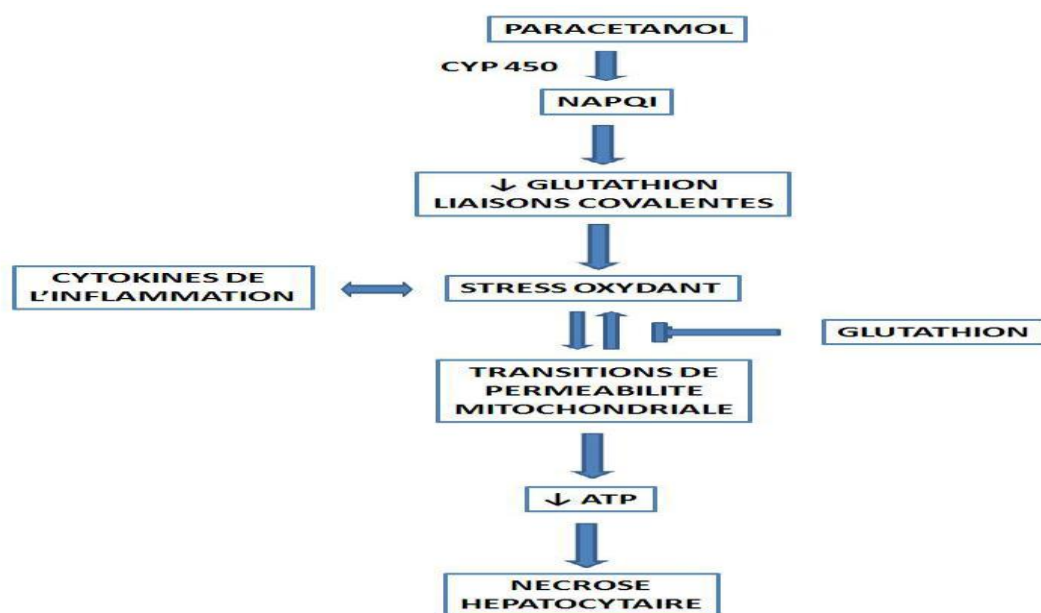


Figure 6 : Mécanismes cellulaires d'hépatotoxicité du paracétamol (Bellier, 2011).

I.4.2.2. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité peut être une complication de l'hépatotoxicité (Loh et Ponampalam, 2006 ; Satirapoj *et al*, 2007 ; Mazer et Perrone, 2008), mais des cas de néphrotoxicité isolés ont été également rapportés (Prescott *et al*, 1982 ; Campbell et Baylis, 1992).

La physiopathologie de la dysfonction rénale après une surdose aiguë de paracétamol est principalement le résultat de la formation locale de NAPQI, qui provoque une nécrose tubulaire (Graham *et al*, 2002 ; Aronoff *et al*, 2006 ; Bertolini *et al*, 2006), ainsi que le p-aminophénol, un autre métabolite issu de la déacétylation du paracétamol, connu comme un puissant néphrotoxique (Newton *et al*, 1985).

Chapitre II

Systeme immunitaire

II.1. Définition

Le terme protection prend naissance avec Edward Jenner en 1796, qui administre des pustules de variole aux enfants non immunisés afin de leur procurer une immunisation d'où la vaccination (Jenner, 1798).

L'immunité est l'ensemble de processus permettant la protection contre les agents pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites), les cellules tumorales afin d'assurer leur élimination complète de l'organisme. Le système immunitaire est constitué d'organes, de tissus, de cellules et molécules (Jerne, 1985 ; Melissa, 2010), caractérisés par la spécificité, la tolérance, et la mémoire (Baudry et Brezellec, 2006).

II.2. Organes de l'immunité

Il existe deux organes lymphoïdes qui sont primaires et secondaires (Litman, 1996).

II.2.1. Organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire, la moelle osseuse et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires chez l'Homme adulte ; la moelle osseuse produit toutes les cellules du système immunitaire et assure la maturation des lymphocytes B ; la maturation des lymphocytes T est assurée par le thymus (Espinosa et Chillet, 2016).

II.2.1.1. La moelle osseuse

L'existence de cellules souches a été révélée par greffe de cellules de moelle osseuse chez les souris irradiées (Till et Mc, 1961).

Les cellules souches hématopoïétiques sont définies comme étant les cellules pouvant se régénérer et ainsi produire toutes les cellules sanguines (Morrison *et al*, 1995 ; Orkin, 2000 ; Reya *et al*, 2001 ; Queue, 2003 ; Reya, 2003).

Donc les progéniteurs lymphoïdes donnent naissance aux cellules T et B, et tueurs naturels (NK) et les progéniteurs myéloïdes donnent naissance aux monocytes, macrophages, granulocytes, cellules dendritiques (Galloway et Zon, 2002).

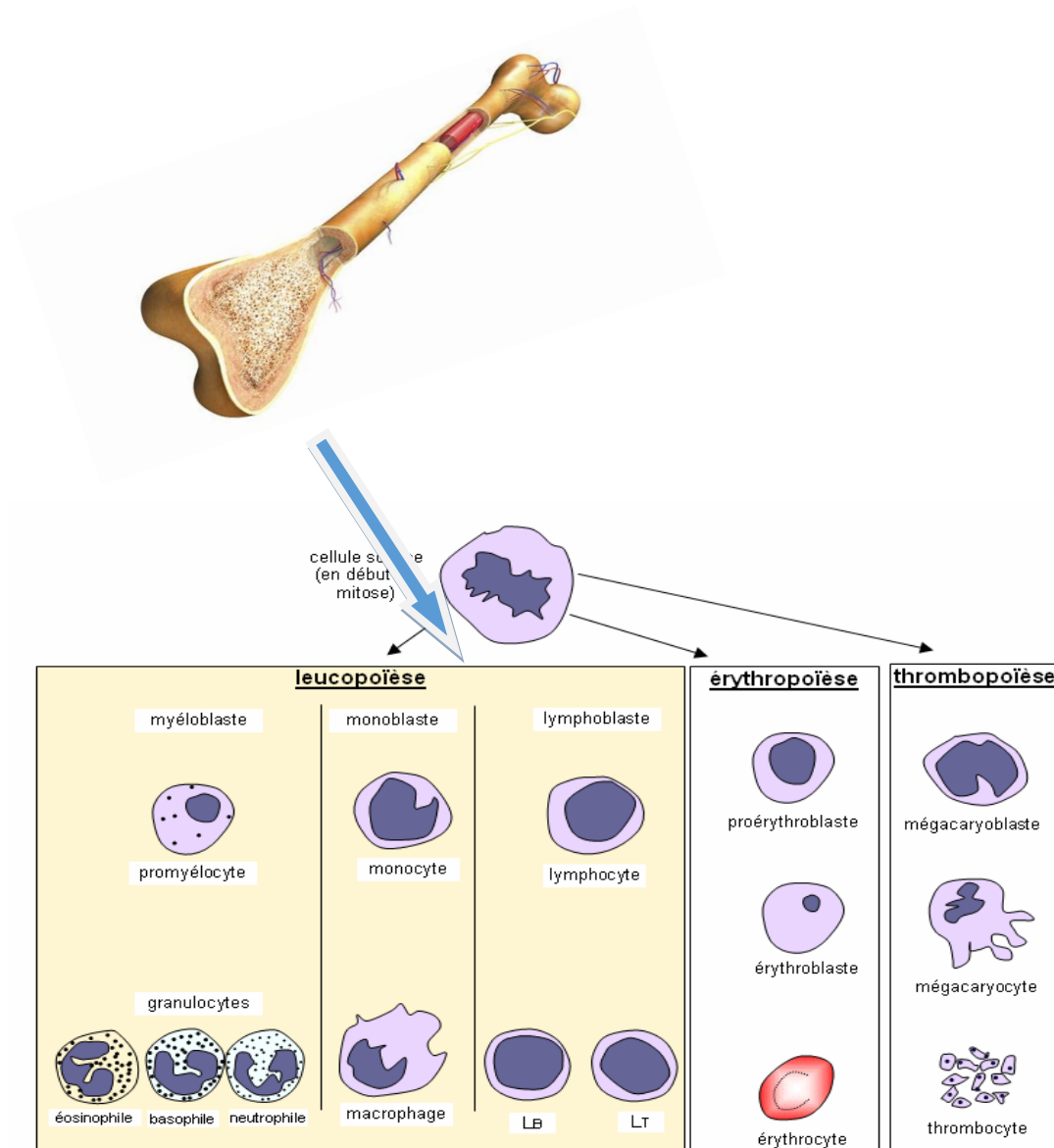


Figure 7 : La moelle osseuse (Mackey, 1978).

II.2.1.2. Le thymus

Le thymus est un organe lymphoïde de couleur blanchâtre situé dans le médiastin supérieur entre les deux poumons, reposant sur le péricarde au niveau de la naissance de gros vaisseaux. Il est composé de deux lobes reliés entre eux par du tissu conjonctif. Son rôle principal est la production et la génération de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel (Berrih-Aknin et Eymard, 1999 ; Espinosa et Chillet, 2016).

Il se développe pendant l'enfance pour régresser à l'âge adulte (Espinosa et Chillet, 2016).

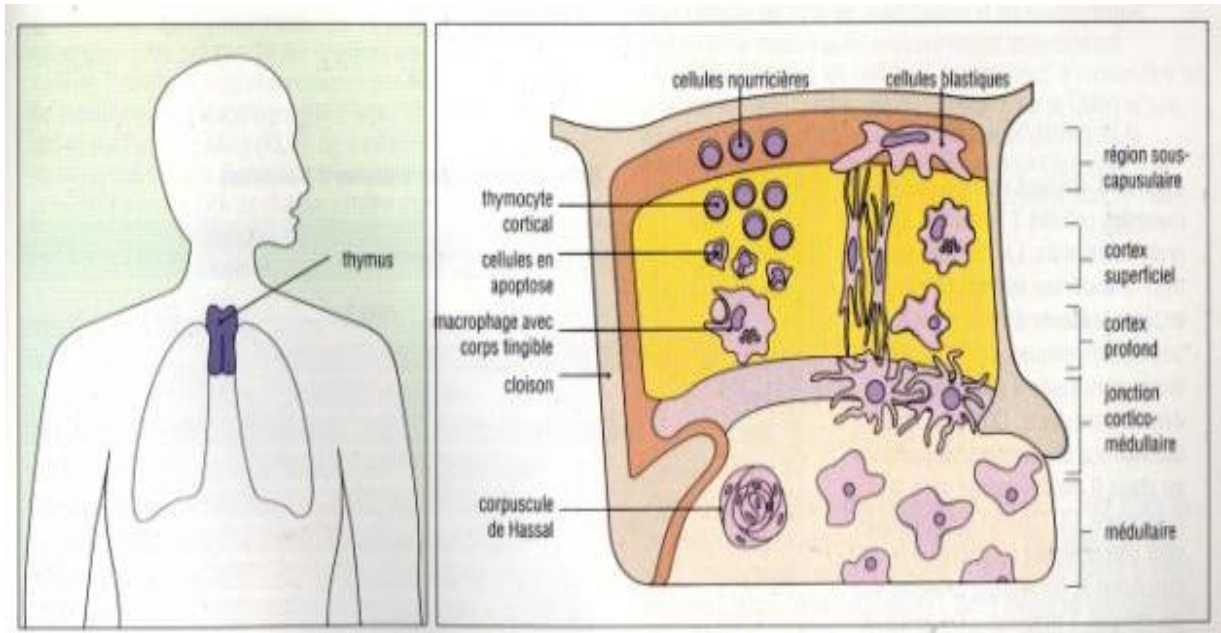


Figure 8 : Structure du thymus (Brostoff, 1991).

II.2.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les ganglions lymphatiques et la rate sont les organes lymphoïdes secondaires les plus organisés et sont séparés du reste du corps par une capsule fibreuse ; les tissus associés aux muqueuses sont les moins organisés (Kuby, 2014).

II.2.2.1. Le ganglion lymphatique

Ganglion lymphatique est une masse discrète de tissu fibrovasculaire enfermée dans un vaisseau lymphatique (Bailey et Weiss, 1975 ; Eikelenboom *et al*, 1978 ; Mebius, 2003).

A l'intérieur des ganglions lymphatiques, circule la lymphe qui est collectée au niveau des interstices des organes ; ainsi lors d'une infection ou inflammation les cellules du système immunitaire notamment les cellules présentatrice d'antigènes, les lymphocytes, les macrophages, y sont amenés par la circulation du liquide lymphatique (Kaldjian *et al*, 2001 ; Champs et Mempel, 2003 ; Rodolph *et al*, 2005).

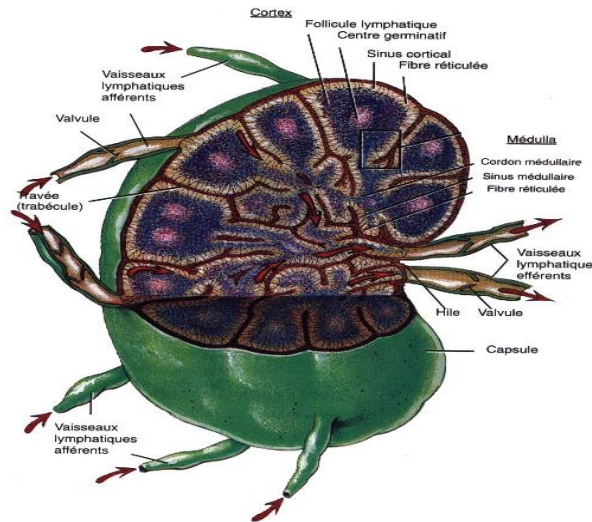


Figure 9 : Structure d'un ganglion lymphatique (Taoufik, 2018).

II.2.2.2. La rate

La rate est un organe mou et richement irrigué, elle à la taille d'un poing, c'est le plus gros des organes lymphatiques (Miller, 1961).

Elle est située sous la coupole diaphragmatique gauche dans le péritoine et derrière l'estomac, encapsulé et joue le rôle de filtre immunologique du sang (Mehta et Hoffbrand, 2015).

Il s'organise en pulpe rouge (matière constitutive) et pulpe blanche (zone des cellules du système immunitaire) (Chadbwn, 2000).

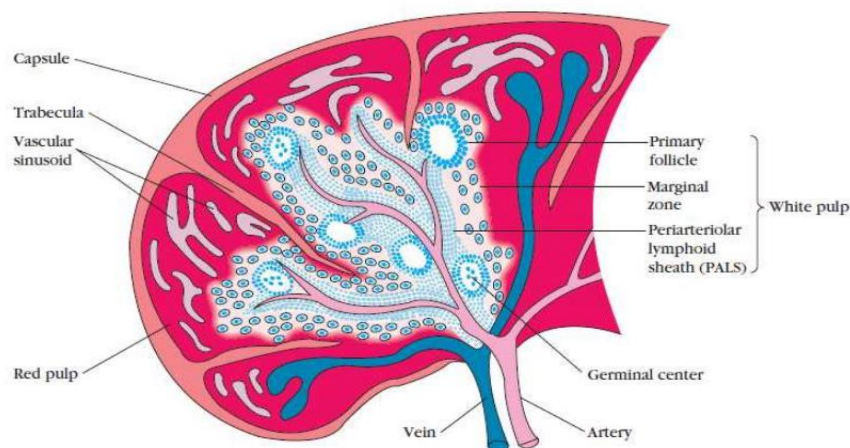


Figure 10 : Coupe schématique de la rate (Freeman, 2000).

II.2.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Sont les tissus qui tapissent la surface des organes muqueux tels que les intestins, les amygdales, les végétations adénoïdes, l'appendice et les plaques de Peyer de l'intestin grêle aussi l'épithélium respiratoire ; ils sont les plus exposés aux antigènes externes.

Leur rôle principal est d'empêcher la pénétration des antigènes externes en les captant et les présentant aux lymphocytes (Kuby, 2014 ; Owen et *al*, 2014).

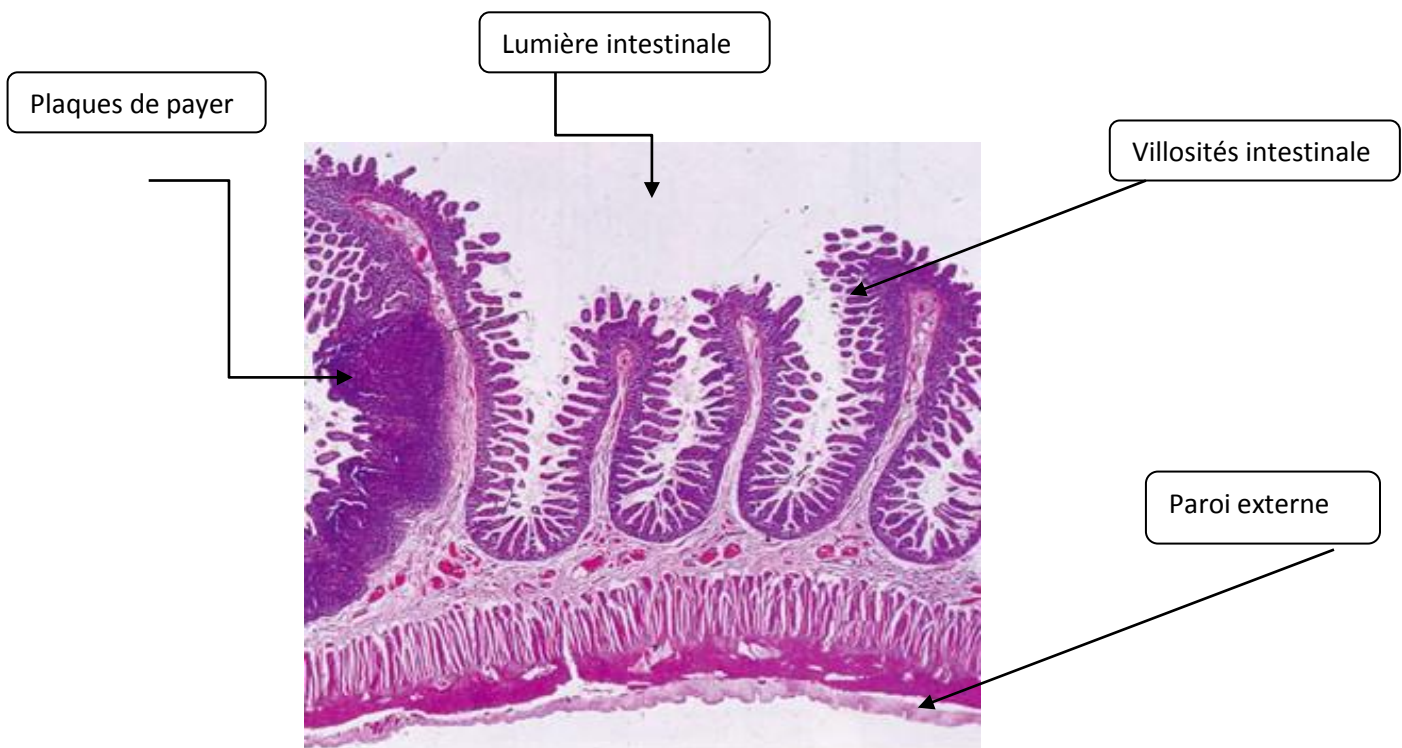


Figure 10 : Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : plaque de Peyer (Rainier, 2015).

II.3. Les cellules de l'immunité

Les cellules de l'immunité sont des cellules leucocytaires décrites par pour la 1ère fois par Gabriel Andral et William Addison (Andral et Addison 1843).

La distinction entre les différentes cellules du système immunitaire est en grande partie basée sur la morphologie, ces cellules de l'immunité ont été étudiées de long en large sur des bases structurales colorables et observables à l'œil nu puis au microscope (Cohn, 1968).

II.3.1. Le monocyte

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse ; de taille comprise entre 15 et 25 μm , de noyau réniforme, de chromatine violacée, avec un cytoplasme de couleur gris ; son nombre est de 0,6-1g/l (Goasguen *et al*, 2009).

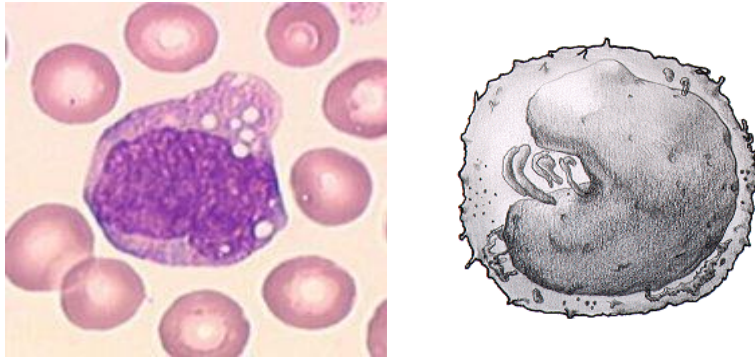


Figure 12 : Monocyte sanguin (Tagliasacchi et Carboni, 1997).

II.3.2. Le macrophage

En 1883 Metchnikoff à découvert les macrophages comme étant des gros mangeurs, cette cellule de grande taille peut atteindre les 60 μm , le noyau est hyperlobulé, avec de rares granulations (Metchnikoff, 1883).

Sa dénomination dépend de sa localisation tissulaire (Cellules mesengiales du cerveau, macrophages médullaires de la moelle osseuse, macrophages sinusaux de la rate, macrophages sinusaux du ganglion lymphatique, cellules de Küpffer du foie)

Un des rôles principal des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont des corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes.

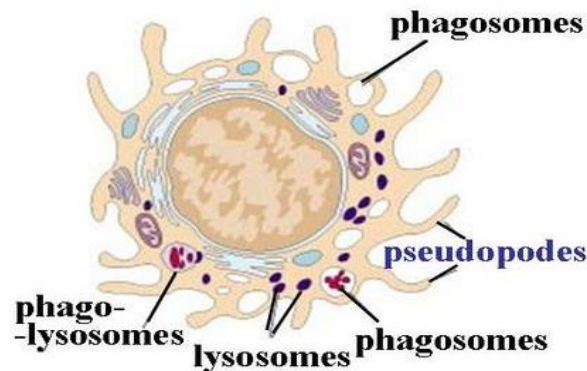


Figure 13 : Le macrophage tissulaire (Bassel, 2015).

II.3.3. La cellule dendritique (CD)

Décrit pour la 1^{ère} fois en 1973, par des chercheurs qui soupçonnaient l'existence d'une cellule qui assiste les cellules lymphocytaires T (Steinman, et Cohn, 1973).

Comme leur nom l'indique, elles émettent des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites ; ces cellules sont présentes dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme ce sont des cellules présentatrices d'antigènes par excellence (Simon, 2009 ; Breton 2015).

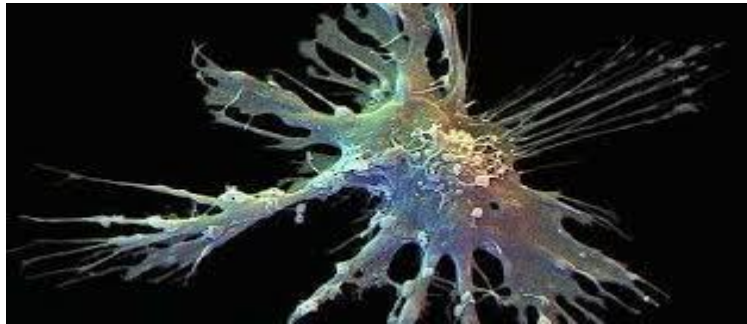


Figure 14 : La cellule dendritique [1].

II.3.4. Les polynucléaires ou granulocytes

Les granulocytes ont été décrits par Steinman et Cohn (Steinman et Cohn, 1973 ; Steinman, 1991).

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes avec des noyaux polylobés ; on en distingue trois types qui sont les neutrophiles, les basophiles et les acidophiles, portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts (Arock *et al*, 2008).

II.3.4.1. Les polynucléaires neutrophiles

Sont les plus nombreux dans le sang, ils ont un rôle principal dans la phagocytose (Kolaczowska et Kubes, 2013).

Leur noyau est de 2 à 5 lobes arrondis ou ovalaires, reliés entre eux par des filaments d'épaisseur variable, leur chromatine est dense, formant 3 ou 4 blocs violet foncé, leur cytoplasme beige ou à peine teinté et présente de granulations (Arock *et al*, 2008).

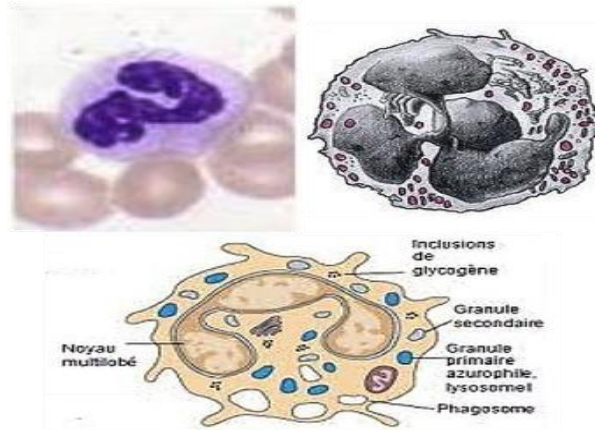


Figure 15 : Les polynucléaires neutrophiles (Tagliasacchi et Carboni, 1997).

II.3.4.2. Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles)

Ont une action antiparasitaire en déversant sur les parasites leur contenu granulaires, et jouent un rôle mineur dans l'allergie, leurs noyau comporte fréquemment deux lobes, avec une chromatine moins foncée que celle du granulocyte neutrophile (Simon, 2009)

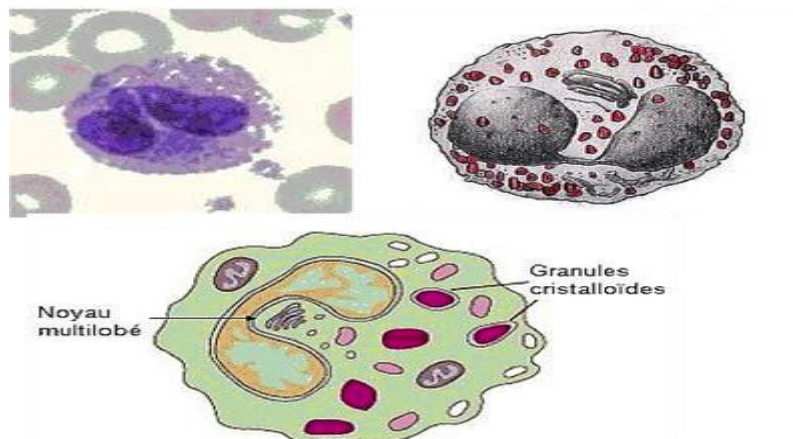


Figure 16 : Les polynucléaires éosinophiles (Tagliasacchi et Carboni, 1997).

II.3.4.3. Les polynucléaires basophiles

Sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire.

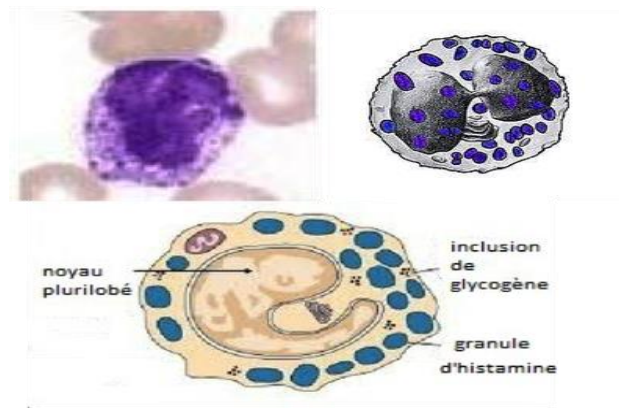


Figure 17 : Les polynucléaires basophiles (Tagliasacchi et Carboni, 1997).

II.2.3.5. Les mastocytes

Sont des cellules qui interviennent généralement dans l'allergie avec la libération des médiateurs inflammatoires comme l'histamine, et cytokines pro-inflammatoires prostaglandine, ce dernier a un rôle important dans la fièvre et la douleur (Mecej *et al*, 2007).

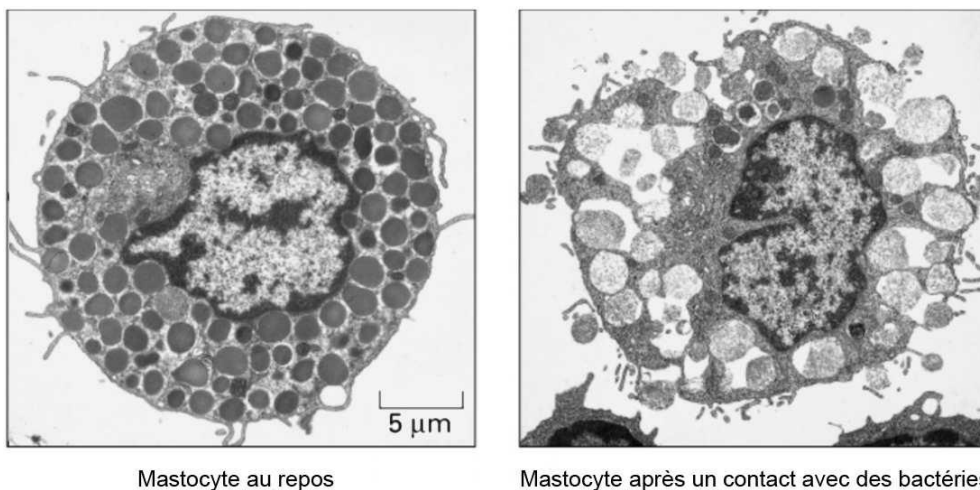


Figure 18 : Le mastocyte [1].

II.3.5. Lymphocytes

Les lymphocytes sont de cellules polymorphes ; comportant des cellules de toutes tailles dont le diamètre peut varier de 8 à 15 μm , caractérisés par la présence de récepteurs de surface T (TCR) ou B (BCR), Elles se diffèrent par leurs lieu de maturation, modes d'action (Arock *et al*, 2008).

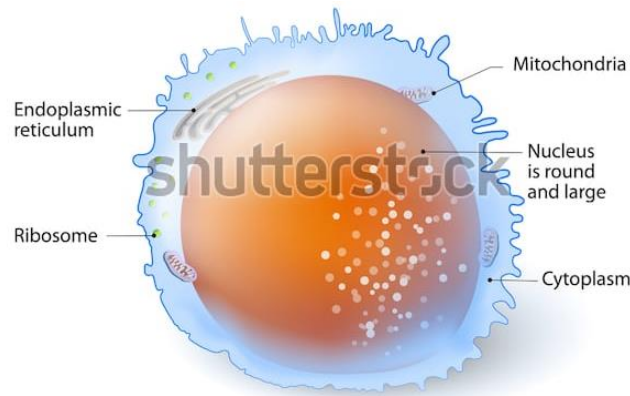


Figure 19 : La cellule lymphocytaire T ou B (Desigua, 2012).

II.3.5.1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T peuvent être définis par leur expression de récepteurs de cellules T (TCR) (Williams, 1984 ; Yagüe *et al*, 1985).

L'expression des hétéro-dimères (récepteur T) CD8 caractérise le sous-ensemble cytolytique des cellules T, l'expression des molécules de surface CD4 (récepteur T) caractérise le sous-ensemble de lymphocytes T auxiliaires (Engelmann *et al*, 1981).

Prendent naissance dans la moelle osseuse, mûres dans le thymus, puis interviennent dans l'immunité cellulaire adaptative (Owen *et al*, 2014).

II.3.5.2. Les lymphocytes B

Contrairement aux lymphocytes T, les cellules B possèdent des récepteurs de surface appelés BCR, ou molécules d'immunoglobuline sécrétées (Kappler *et al*, 1983).

Naissent et mûres dans la moelle osseuse, Puis interviennent dans l'immunité humorale (Owen *et al*, 2014).

II.3.5.3. Les cellules NK

Cellules tueuses naturelles (cellules NK) confirmées par (Glimcher *et al*, 1977 ; Biron *et al*, 1999).

Effectuent la cytotoxicité semblable aux cellules T cytotoxiques (TCD8) par la libération des granules préformés ; cette réponse est dirigée contre les cellules infectée par un virus, cancéreuse ou défectueuse. Et possèdent des récepteurs d'activation et d'inhibition de la dite réponse (Owen *et al*, 2014 ; Adotevi *et al*, 2018).

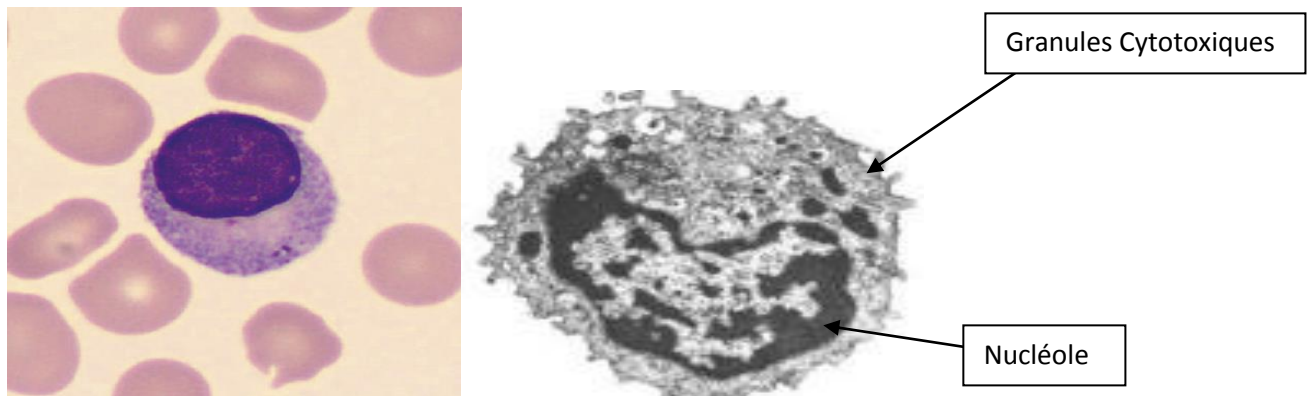


Figure 20 : La cellule NK (Institut national de recherche pédagogique 2015).

II.4. Fonctionnement du système immunitaire

Les cellules communiquent entre elles soit par contact direct (récepteur-ligand) soit à distance par le biais de molécules sécrétées (récepteur-médiateur) ; ces molécules sécrétées, solubles, sont appelées les cytokines des lymphokines, des monokines, des chimiokines ; la réaction coordonnée de ces cellules et molécules porte le nom de réponse immunitaire (Dinarello, 1989 ; Williams et Barclay, 1988 ; Gallucci et Matzinger, 2001 ; Kindt et Goldsby, 2007).

Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale. L'organisme dispose deux systèmes de défense, l'immunité innée et l'immunité adaptative (Roitt *et al*, 1989 ; Medzhitov et Janeway, 2000 ; Janeway et Medzhitov, 2002 ; Adotevi *et al*, 2018).

II.4.1. L'immunité innée

Innée puisqu'elle est fonctionnelle sans un préalable contact avec l'agent pathogène ; une fois que les pathogènes réussissent à franchir les barrières physiques et chimiques de l'organisme. Elle s'active par la reconnaissance des motifs associés aux pathogènes PAMP (Fraser *et al*, 1981).

Les cellules et les molécules de l'immunité innée identifient les classes communes de pathogènes et les détruisent, dans le cas où cette réponse s'avère moins efficace, elle fait appel à ceux de l'immunité adaptative (Parham, 2003).

II.4.2. L'immunité adaptative

Adaptative puisqu'elle ne nécessite pas un préalable contact ou une présentation du peptide antigénique (Parham, 2003).

Les peptides présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilités (CMH) (CMH-I et CMH-II) ont été isolés et leurs motifs spécifiques pour les molécules du CMH respectifs ont été définis (Engelmann *et al*, 1981, Rotzschke *et al*, 1990 ; Falk *et al*, 1991).

Les peptides présentés par le CMH I activent les CD8 cytotoxiques et ceux présentés par le CMH II activent les CD4 par l'intermédiaire des cytokines (Kappler *et al*, 1983).

La théorie humorale a été décrite par Paul Ehrlich, qui stipule que les cellules T, et présentatrices d'antigènes stimulent la production des anticorps spécifiques aux antigènes (Ehrlich, 1897).

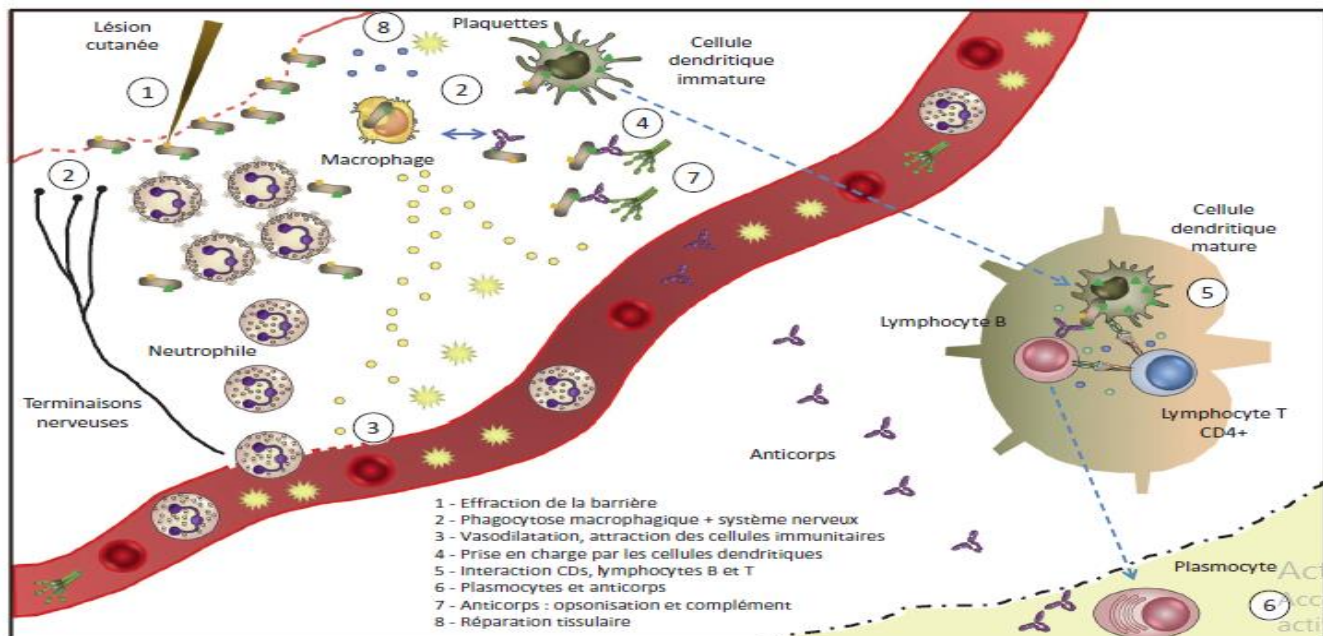


Figure 21 : Mécanisme de l'immunitaire innée et adaptative (Adotevi, 2018).

Chapitre III

Travaux publiés sur les effets du paracétamol sur l'immunité

III.1. Effets du paracétamol sur le système immunitaire

Plusieurs chercheurs se sont intéressés aux effets du paracétamol sur le système immunitaire, et beaucoup d'études ont été réalisées sur ce sujet, cela depuis les années 1970 jusqu'à aujourd'hui.

Dans l'étude réalisée par (Panush et Ossakow, 1979), l'acétaminophène (2,5 -300 µg /mL) ajouté à des lymphocytes humains du sang périphérique en culture résulte à une blastogénèse induite par les mitogènes accrue ; cependant, des concentrations plus élevées (> 400 µg / mL) inhibent la réponse lymphocytaire ; l'exposition des lymphocytes au médicament avant la stimulation mitogène n'a pas entraîné l'augmentation des réponses.

Ces résultats sous entendent que l'acétaminophène aurait une influence sur la réponse immunitaire, notamment cellulaire de façon dose dépendante.

Graham et ses collaborateurs avaient trouvé que l'administration d'APAP aux volontaires sains infectés par un rhinovirus 2, supprimait la réponse humorale (anticorps neutralisants), alors qu'il y avait une augmentation concomitante des monocytes circulants.

Cela suggère que l'APAP empêcherait la migration des monocytes vers les tissus infectés, donc leur différenciation en macrophages, cellules phagocytaires et présentatrices d'antigènes fortement impliquées dans l'initiation de la réponse humorale (Graham *et al*, 1990).

Murat et ses collègues avaient rapporté que l'hépatotoxicité aigüe d'acétaminophène, était associée à une agranulocytose potentiellement fatale accompagnée d'une plasmocytose réactive, une thrombocytose, suivi d'une réaction leucémoïde chez une jeune fille de 19 ans (Murat *et al*, 1996).

Le paracétamol est potentiellement responsable de ces anomalies hématologiques, notamment l'agranulocytose médiée ici, par un mécanisme immuno-allergique provoquant la destruction des polynucléaires neutrophiles, toutes fois, des situations pareilles sont exceptionnelles et rarement rapportées dans la littérature (Murat *et al*, 1996).

Ueno et ses collaborateurs ont trouvé que la blastogénèse thymocytaire consécutive à une stimulation mitogénique avec la concanavaline A, et les réponses produisant des anticorps *in*

vivo contre les globules rouges du mouton étaient significativement inhibées par une dose hépatotoxique de l'APAP (400 mg / kg), ainsi que la réponse d'hypersensibilité de type retardée et la réaction lymphocytaire mixte, après l'injection intrapéritonéale de d'APAP chez la souris (Ueno *et al*, 2000).

Ces résultats indiquent que l'APAP supprime les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire à une dose entraînant des lésions hépatiques ceci est conforme aux résultats de l'étude de Yamaura et coll., sur des souris traitées par la dose 300mg/kg de l'APAP montrant que la production d'anticorps diminuait de 29 et 25% respectivement chez les souris à jeun et nourries (Yamaura *et al*, 2002).

Vu que la dose (300mg/kg) induisait des lésions hépatiques seulement chez les souris traitées à jeun, ils ont conclu que l'immunosuppression et l'hépatotoxicité induites par l'APAP peuvent être causées indépendamment suggérant ainsi l'effet toxique direct de l'APAP sur l'immunité humorale (Graham *et al*, 1990 ; Yamaura *et al*, 2002).

Kim et Park avaient démontré que l'APAP amplifiait l'immunotoxicité induite par éthanol (EtOH) chez les souris ICR traitées avec la dose quotidienne de 100mg/kg pendant 28 jours, la combinaison d'APAP et d'EtOH a significativement diminué le nombre de leucocytes en circulation et le poids relatif du foie, de la rate et du thymus, ainsi le titre des anticorps IgM et IgG comparés au témoins traités avec de l'EtOH seul (Kim et Park, 2002).

Il est bien connu que l'éthanol a un potentiel hépatotoxique et aussi immunotoxique (Potula *et al*, 2006), ainsi ce résultat prouve que l'administration concomitante du paracétamol et de l'éthanol exposait à un risque plus élevé d'immunodépression, suggérant un potentiel immunotoxique, notamment sur l'immunité humorale du paracétamol.

Masson et ses collaborateurs ont administré APAP chez les souris mâles après 16h de jeun. Après 24 h, ils ont trouvé que les numérations cellulaires dans la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques drainant le foie étaient significativement réduites avec la dose 200-300 mg / kg (avec une tendance de la perte plus élevée des lymphocytes avec la dose 300 mg / kg) comparées aux numérations lymphoïdes chez les souris traitées avec la dose 80 mg / kg ou chez des souris traitées préalablement au NAC (N -acetyl cystéine) (Masson *et al*, 2007).

Oyedeji et coll. en administrant aux rats albinos le paracétamol (7.5mg/kg) pendant 21 jours pour les femelles et 42 jours pour les mâles, ont trouvé que le nombre des cellules immunitaires (neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, monocytes) ne changeait pas de façon significative (Oyedeji *et al*, 2013).

Ces résultats prouvent que APAP induit une immunosuppression dose dépendante, cela est contradictoire aux résultats obtenus par (Seriki *et al*, 2015) indiquant une augmentation significative des leucocytes chez les rats traités avec la dose (300mg/kg).

Kwast et al, ont trouvé que la dose (300 mg/kg) d'APAP a augmenté le poids de la rate ainsi que l'expression de MIP-2 dans la rate et dans le sérum, a diminué le nombre des cellules dendritiques spléniques, ainsi que leur expression des molécules de co-stimulation (CD80 et CD86).

Toutes fois l'expression de la molécule CD80 sur les cellules B a augmenté par rapport aux témoins, les pourcentages des sous populations de cellules T n'ont pas variés, probablement parce que la durée du traitement ne permettait pas la mise en place de la réponse spécifique (Kwast *et al*, 2016).

Gomaa avait trouvé que l'administration d'APAP (73.4 mg/kg) pendant 30 jours chez les souris albinos, a provoqué une diminution significative du poids de la rate et des ganglions lymphatiques ainsi qu'une réduction du titre des anticorps IgG et de la quantité du complément (C3), cependant il y avait une augmentation des IgM comparé aux témoins traités par la solution saline (Gomaa, 2017).

III.2. Le paracétamol et la vaccination

Les vaccins sont un outil important dans le contrôle et la prévention des maladies infectieuses depuis plus de 200 ans (Diekema, 2014).

La fièvre est un effet indésirable relativement commun après l'administration des vaccins systématiquement recommandés pour les nourrissons de moins d'un an, sa survenue et l'inconfort qu'elle cause après la vaccination peuvent influencer négativement la perception des parents sur la sécurité des vaccinations de routine chez les enfants (Jackson *et al*, 2011).

Le paracétamol est le médicament antipyrétique le plus utilisé chez les enfants pour la prophylaxie et traitement de la fièvre et de la douleur après la vaccination (De Martino, 2015).

Ipp et ses collaborateurs avaient conclu que l'acétaminophène administré au moment de la primo-vaccination par l'anatoxine diphtérique-coqueluche-tétanos-polio peut réduire de manière significative la fréquence et la gravité des effets indésirables courants (Ipp *et al*, 1987).

Gross et ses collaborateurs avaient trouvé que l'APAP n'influçait pas la réponse en anticorps sériques au vaccin anti grippal chez les sujets âgés sains et infirmes étudiés (Gross *et al*, 1994).

Cependant les études récemment publiées suggèrent une influence négative du paracétamol sur la réponse post vaccinale.

Les résultats obtenus par (Doedée *et al*, 2014) indiquent que le paracétamol administré en traitement prophylactique au cours de la vaccination primaire anti hépatite B affecte la réponse immunitaire notamment humorale entraînant une diminution de l'effet de la seconde vaccination de rappel.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Prymula et al, indiquant une diminution des taux d'anticorps, chez les nourrissons ayant reçu du paracétamol avant la vaccination avec le PCV 10-valent (vaccin anti pneumococciques sérotype 10) (Prymula *et al*, 2009).

De même, Wysocki et ses collaborateurs ont trouvé que l'administration concomitante du paracétamol avec le vaccin anti pneumocoques était associée à une réduction du taux des IgG (Wysocki *et al*, 2017).

Prymula et al, avaient examiné les effets de l'administration prophylactique du paracétamol sur les réponses immunitaires du vaccin anti méningocoque du sérotype B co-administré avec DTaP / VHB / IPV / Hib et PCV7, et ont trouvé des réductions non significatives de l'immunogénicité chez les receveurs de paracétamol pour les 3 vaccins (Prymula *et al*, 2014), toutes fois, ces résultats n'excluent pas une possible interférence entre le paracétamol et la réponse humorale.

L'administration prophylactique (immédiate ou retardée) du paracétamol a diminué l'incidence de la fièvre, mais semblait réduire la réponse immunitaire contre le PHiD-CV (10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine), sauf lorsqu'il était administré uniquement au rappel (Falup-Pecurariu *et al*, 2017).

Ces résultats démontrent que l'APAP diminue l'induction de la réponse humorale chez l'enfant comme chez l'adulte s'il est administré au moment de la vaccination, ceci prouve que le paracétamol agirait durant les premiers stades de la réponse immunitaire, lors des interactions entre les cellules T et les CPA dans les tissus lymphatiques.

Dans une récente déclaration de politique générale, l'OMS a déconseillé l'administration d'analgésiques oraux prophylactiques en raison du manque de preuves de l'efficacité et / ou le potentiel d'affecter la réponse vaccinale (OMS, 2015).

Théoriquement, l'utilisation de paracétamol peut interférer avec la réponse immunitaire naturelle du corps en inhibant la synthèse des PG, qui sont impliquées dans les mécanismes naturels de défense du corps humain (Suleiman *et al*, 2018).

Cependant, le mécanisme par lequel les analgésiques antipyrétiques réduisent la réponse humorale reste incertain et n'est pas entièrement expliqué par l'inhibition des COX (Saleh *et al*, 2016).

III.3. Le paracétamol et l'allergie

Les raisons de l'augmentation de l'asthme, ainsi que d'autres maladies allergiques et respiratoires, ces dernières décennies ne sont pas complètement élucidées (Allmers, 2005).

Cependant, au cours des dernières années, de nombreuses études ont montré que l'utilisation régulière d'acétaminophène est associée à un risque de développement d'allergie en général et l'asthme en particulier, ainsi que l'aggravation d'autres maladies respiratoires et de la fonction pulmonaire (Eneli *et al*, 2005).

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires, caractérisée par une hyperréactivité bronchique responsable des symptômes caractéristiques de la maladie que sont les sifflements, la toux et la dyspnée ; classiquement divisé en asthme allergique (extrinsèque) représentant 70% et non allergique (intrinsèque) 30%, en fonction de la présence des IgE spécifiques des pneumallergènes (Létuvé et Taillé, 2013).

L'asthme allergique peut survenir pour la première fois à tout âge, mais l'incidence est plus élevée à l'enfance (Dodge et Burrows, 1980). C'est un trouble phénotypiquement hétérogène d'origines multifactorielles résultant des complexes interactions entre facteurs génétiques et environnementaux (Baiz *et al*, 2012).

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont récemment fourni des preuves sans équivoque que l'utilisation prénatale de l'APAP est associée à un risque accru pour l'enfant de développer l'asthme plus tard dans la vie (Shaheen *et al*, 2002 et 2005 ; Rebordosa *et al*, 2008 ; Perzanowski *et al*, 2008 ; Persky *et al*, 2008 ; Garcia –Marcos *et al*, 2009).

L'acétaminophène diminue les taux de glutathion, un antioxydant endogène dans les poumons chez l'Homme (Cantin *et al*, 1987) ainsi que chez la souris (Chen *et al*, 1990) et le rat (Micheli *et al*, 1994 ; Dimova *et al*, 2000) entraînant le stress oxydatif, ce qui peut prédisposer aux blessures oxydatives et aux bronchospasmes (Barr *et al*, 2004).

Par conséquent, l'utilisation régulière d'acétaminophène peut, par épuisement du glutathion, accroître le risque de lésion pulmonaire et exposer à des maladies respiratoires, notamment l'asthme (McKeever *et al*, 2005).

Une diminution des concentrations de glutathion peut également entraîner un changement de réponse Th 1 à une réponse Th 2 avec une production de cytokines favorisant le développement des maladies allergiques (Dimova *et al*, 2005), donc il est plausible que l'utilisation du paracétamol entraîne une augmentation de l'inflammation induite par l'oxydation et l'amélioration des réponses Th2 (Farquhar *et al*, 2009), produisant l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13.

L'IL-4 et l'IL-13 sont responsables de la commutation isotypique des plasmocytes vers la synthèse d'IgE tandis que l'IL5 active et attire les polynucléaires éosinophiles ce qui fait des Th2 des cellules caractéristiques de la réponse allergique (Mamessier *et al*, 2005).

Shaheen et al, avaient conclu que l'utilisation fréquente du paracétamol peut contribuer à la morbidité liée à l'asthme et la rhinite chez les adultes (Shaheen *et al*, 2000), ainsi qu'une équipe de chercheurs Ethiopienne ayant conclu qu'il existe une association dose dépendante entre l'acétaminophène et les symptômes allergiques auto-déclarés chez l'adulte, donc l'acétaminophène peut être impliqué dans l'étiologie de l'asthme et des maladies allergiques (Davey *et al*, 2005).

Beasley et al. ont trouvé que l'utilisation du paracétamol au cours de la première année de vie et plus tard dans l'enfance (entre 6 et 7 ans) était associée à un risque d'asthme, rhinoconjonctivite et eczéma, suggérant que l'exposition au paracétamol pourrait être un facteur de risque du développement de l'asthme chez les enfants (Beasley *et al*, 2008), ainsi que chez l'adolescent (Beasley *et al*, 2011).

Une forme de confusion par indication suggère que les enfants atteints de formes plus graves de l'asthme sont plus susceptibles de recevoir de l'acétaminophène pour le traitement d'infections virales ou d'autres infections respiratoires pouvant être dues à l'asthme, ce qui les rends plus vulnérables (Signorello *et al*, 2002).

III.4. Paracétamol et la grossesse

L'APAP est l'antalgique de choix que prescrivent les médecins pour la femme enceinte, étant donné que ses effets toxiques sur le fœtus sont rarement rapportés (Werler *et al*, 2005).

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a classé l'APAP dans la catégorie «Catégorie de grossesse B», ce qui signifie que l'APAP peut être utilisé sans préoccupations pour la santé maternelle et le développement fœtal (Black *et al*, 2003).

Cependant, il y a eu plusieurs essais cliniques révélant une menace potentielle d'APAP pour la grossesse, dont les cas de fausses couches, naissance prématurée, et un faible poids à la naissance (Thiele *et al*, 2013).

La femme enceinte fait face à un défi immunologique car le fœtus est semi-allogénique, donc le système immunitaire maternel doit tolérer l'allogreffe afin de prévenir le rejet du fœtus. D'autre part, la capacité du système immunitaire à faire face aux antigènes infectieux et les

agents nocifs doit être maintenue, donc une adaptation fine du système endocrinien et immunitaire maternel à la grossesse est nécessaire pour promouvoir la tolérance fœtale et soutenir le développement du fœtus (Arck et Hecher, 2013).

L'hématopoïèse est un processus dynamique qui nécessite la coordination continue des nombreux événements cellulaires tout au long de la vie d'un organisme. Elle est définie comme la différenciation de cellules souches multipotentes à renouvellement automatique pour donner toutes les lignées cellulaires du sang (Galloway et Zon, 2003).

Puisque l'APAP traverse le placenta (Notarianni *et al*, 1987), le fœtus non protégé est exposé aux potentiels dommages du foie induits par l'APAP (Thiele *et al*, 2015).

Au cours du développement fœtal, le foie est la principale source de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avant que la moelle osseuse prenne le relai, donc l'ontogenèse immunitaire fœtale peut être particulièrement affectée par l'administration d'APAP pendant la grossesse (Karimi, 2015).

Thiele et ses collaborateurs avaient trouvé que l'administration de l'APAP (250 mg / kg), provoque une augmentation significative des T CD4 régulateurs (Tregs) chez les souris gestantes (Thiele *et al*, 2015).

Les Tregs jouent un rôle critique dans la limitation de plusieurs maladies inflammatoires (Chaudhry et Rudensky, 2013).

Le nombre absolu de cellules dans les ganglions lymphatiques de souris traitées avec APAP (250 mg / kg) était inférieur à celui des souris gravides non traitées (Thiele *et al*, 2015).

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le paracétamol qui, toutefois est utilisé dans le traitement symptomatique de la douleur et la fièvre à faible intensité, ne reste moins sans effet néfaste.

Ainsi, des études réalisées sur le dit médicament, se sont aperçu que l'APAP présente parfaitement des effets délétères vis-à-vis des organes auxquels il entre en contact : hépatotoxicité ; néphrotoxicité etc.

Et encore plus, des effets sur les organes, les cellules, et molécules du système immunitaire selon les cas. Son action sur l'immunité est dépendante de la dose administré, de l'état hormonal du sujet (femme enceinte) ; nouveau née, de la durée d'exposition, et de son interaction avec d'autres substances comme les vaccins, les produits chimiques...

Des études plus poussées pourraient aboutir à l'émission de nouvelles hypothèses sur la formulation médicamenteuse ou des précautions à prendre lors de l'utilisation du dit médicament.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Adotevi O, Lemoine F, M-C Béné, Jean-Daniel Lelièvre et Carcelain G (2018). Immunologie fondamentale et Immunopathologie, 2e édition, France, édition Elsevier Masson SAS, 2018, ISBN : 978-2-294-75658-0, 344, 4-16.

Allmers H (2005). Frequent acetaminophen use and allergic diseases: Is the association clear? *J Allergy Clin Immunol* 116, 859-862

Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A et Eschalier A (2002). Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol* 443, 71-77.

Anderson BJ (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anesth* 18, 915-921.

Andral G et Addison W (1843). Essai d'Hématologie Pathologique Fortin. biotechnology and biopharmaceuticals, Masson & Cie 717, 1-625.

Arck PC et Hecher K (2013). Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health, *Nat Med* 99, 5, 548–556

Arock M, Chemla G, Chemla J-P (2008). Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH, France (paris), Berlin, Springer-Verlag, ISBN-13 : 978-2-287-77135-4. 218, 9-12.

Aronoff DM, Oates JA et Boutaud O (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two-prostaglandin H2 synthases. *Clin. Pharmacol. Ther.* 79 (1), pp. 9-19.

Baiz N et Annesi-Maesano I (2012). Is the Asthma Epidemic Still Ascending? *Clin Chest Med.* 33(3) 419-29.

Bannwarth B et Péhourcq F (2003). Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamics issues. *Drugs* 63 (Spec No 2): 5-13.

Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC, Somers SC, Stampfer MJ et al. (2004). Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med* 169, 836-41.

Barriere DA, Mallet C et al. (2013). Fatty Acid Amide Hydrolase- Dependent Generation of Antinociceptive Drug Metabolites Acting on TRPV1 in the Brain. *PLoS ONE* DOI: 10.1371/journal.pone.0070690.

Bassel SA (2015). Maladie d'erdheim Chester à propos de deux observations et revue de la littérature, l'Ecole royale du service de Santé militaire-Rabat.

Bateman DN et Vale A (2016). Paracetamol (acetaminophen). *MEDICINE* 44:3, 190-192.

Baudry C et Brezelec H (2006). Microbiologie-Immunologie exercices d'application ,2ème Edition, édition porphyre, 1-rue Eugène-&-Armand Peugeot, Ruel malmaison cedex, ISBN 2-915589-26-1, 123P.

Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, Stewart A, and the ISAAC Phase Three Study Group (2008). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 372:1039–1048.

Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Christopher KWL, Montefort SR, Mutius EV, AW Stewart and the ISAAC Phase Three Study Group (2011). Acetaminophen Use and Risk of Asthma, Rhinoconjunctivitis, and Eczema in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183 pp 171-178.

Bebenista MJ et Nowak JZ (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 71(1) :11-23.

Bellier R (2011). Toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique : revue bibliographique et proposition d'un protocole d'évaluation en période postopératoire, Thèse en Médecine, Université de LIMOGES, 189 p.

Bergmann JF (2003). Self-medication: from European regulatory directives to therapeutic strategy. *Fundam Clin Pharm.*17:275-80.

Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R et Leone S (2006). Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev* 12, 250-275.

Berrih S, Aknin, Eymard B, (1999). Thymus et pathologies, *Médecine thérapeutique* 579-86.

Bessem JGM et Vermeulen NPE (2001). Paracetamol (acetaminophen) - induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol.* 31: 55-138.

Beutler B et Cerami A (1989). The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annual Review of Immunology* 7, 625-655.

Bidault M (2011). Prise en charge des intoxications au paracétamol : étude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de LIMOGES, Thèse de doctorat en médecine. , Université de Limoges, 103p.

Black RA et Hill DA (2003). Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *American Family Physician* 67, 12, 2517–2524.

Blum KS et Pabst R (2006). Lymphocyte numbers and subsets in the human blood Do they mirror the situation in all organs, *immunology letters* 108, 41-51.

Breton G (2015). Origine et développement des cellules dendritiques humaines, les progrès des sciences biologiques et médicales. *Laboratory of cellular physiology and immunology, the Rockefeller University, Med Sci (Paris)* 38, 725-727.

Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA et Breyer MD (2001). Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 661–690

Brodie BB et Axelrod J (1948). The fate of acetanilide in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 94 (1), p. 29–38.

Brune K, Renner B et Tiegs G (2015). Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 19(7), 953–65. <https://doi.org/10.1002/ejp.621>
[PMid:25429980](#)

Cahn A et Hepp P (1887). Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel. *Cent Klein Med* 7, 561-564.

Campbell NR et Baylis B. (1992). Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. *Postgrad Med J* 68(796):116-8

Canbay A, Jochum C et al. (2009). Acute Liver Failure in a Metropolitan Area in Germany: a Retrospective Study (2002 – 2008). *Z Gastroenterol* 47: 807–813

Cantin AM, North SL, Hubbard RC et Crystal RG (1987). Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 63:152-157

Cardot Jm, Aiache JM, Renoux R et Kantelip JP (1985). Correlation between saliva and plasma concentrations of paracetamol - relevance for bioavailability studies *STP. Pharma.* 1, 114-120.

Chaudhry A et Rudensky AY (2013). Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest*, 123: 939-944

Chen TS, Richie JPJ et Lang CA (1990). Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. *Drug Metab Dispos* 18: 882-887.

Clissold SP (1986). Paracetamol and Phenacetin. *Drugs* 32 (Suppl. 4): 46-59.

Cohn ZA (1965). The Structure and Function of Monocytes and Macrophages, Department of Cellular Immunology, the Rockefeller University, academic press 46, 164-209.

Cynthia Willard-mack I (2006). Normal structure, function, and histology of lymphnodes. Toxicologic Pathology, Huntingdon Life Sciences 34, 409–424.

Davey G, Berhane Y, Duncan P, Aref-Adib G, Britton J et Venn A (2005). Use of acetaminophen and the risk of self-reported allergic symptoms and skin sensitization in Butajira, Ethiopia. J Allergy Clin Immunol 116:863–868.

David Lester, Leon A, Greenberg et RP Carroll (1947). Major metabolites of acetanilide appearing in the blood. J. Pharmacol. Exp. Ther. 90 (1) 68-75.

De Martino M et Chiarugi A (2015). Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management. Pain and Therapy 4(2):149–68. [PUBMED: 26518691]

Depré M, Van Hecken A, Verbesselt R et al. (1992). Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. Fundam Clin Pharmacol 6: 259-262.

Diekema DS (2014). Personal belief exemptions from school vaccination requirements. Annual Review of Public Health, 35, 275-292

Dimova S, Hoet PHM et Nemery B (2000). Paracetamol (acetaminophen) cytotoxicity in rat type II pneumocytes and alveolar macrophages in vitro. Biochemical Pharmacology 59, 1467–1475.

Dimova S, Hoet PHM, Dinsdale D et Nemery B (2005). Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. IJBCB 37:1727–37.

Dinarello CA (1989). Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Advances in Immunology 44, 153-205.

Dodge RR et Burrows B (1980). The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 122: 567-575.

Doedée AMCM, Boland GJ, Pennings JLA, de Klerk A, Berbers GAM et al. (2014). Effects of Prophylactic and Therapeutic Paracetamol Treatment during Vaccination on Hepatitis B Antibody Levels in Adults: Two Open-Label Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 9(6): e98175. doi:10.1371/journal.pone.0098175

Donnelly, PJ, Stewart, RK, Ali SL, Conlan, AA, Reid, KR, Petsikas, D, et al (1996). Biotransformation d'un flatoxin B1 dans le poumon humain. *Carcinogenesis* 17, 2487-2494.

Eneli I, Sadri K, Camargo C et Barr RG (2005). Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence . *Chest* 127, 604-612.

Espinosa et Chillet (2016). *Immunologie*, édition marketing S.A 2006, 40/432.

Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baci G, Pitic C et al (2017). Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 13 (3):649–60.

Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M et Beasley R (2010) .The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, (40) 32–41.

Fedyk ER et Phipps RP (1996). Prostaglandin E2 receptors of the EP2 and EP4 subtypes regulate activation and differentiation of mouse B lymphocytes to IgE-secreting cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:10978

Flinn FB et Brodie BB (1948). The effect on the pain threshold of N -acetyl p - aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 94 (1), p. 76-77.

Flower RJ et Vane JR (1972). Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 240, p. 410-411.

Forrest JAH, Clements JA et Prescott LF (1982). Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics* 7: 93- 107.

Frank E (2002). Paracetamol: a curriculum resource. Cambridge: Royal Society of Chemistry.

Funk CD (2001). Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science* 294 (5548), 1871-1875. [Doi: 10.1126/science.294.5548.1871]

Gallien A (2009). Hématopoïèse: leucopoïèse, érythropoïèse et thrombopoïèse 20p.

Galloway LJ et Zon LI (2003). Ontogeny of Hematopoiesis: Examining the Emergence of Hematopoietic Cells in the Vertebrate Embryo. *Developmental Biology* 53,139-158

Galloway JL et Zon LI, (2002). *Division d'hématologie / oncologie* 30, 1381-1389

Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V et al (2008). Is the effect of prenatal paracetamol exposure on preschool wheezing modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol* 149:33–37.

Garnier E (2014). Intoxications aux antalgiques opioïdes : Enquête aux Urgences du CHU de Poitiers, Thèse de doctorat en pharmacie. POITIERS, Université de POITIERS, 67p.

Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJH et William SR (1973). The binding of paracetamol to plasma proteins of man pig. *J. Pharm. Pharmacol*, 25, pp. 964-967.

Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR et Slattery JT (2007). Disposition of Acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 Days in Healthy Young Adults. *Clin. Pharmacol. & Ther.* Vol. 81:6 p. 840-848.

Goasguen JE *et al* (2009). Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica*. Journal of the ferrata storli fundation 94, 994-997.

Gomaa S (2017). Immunomodulatory and hematological effects induced by diclofenac, ibuprofen or paracetamol toxicity in Swiss albino mice. *European Journal of Biological Research* 7 (4): 348-359.

Gow PJ, Jones RM, Dobson JL et Angus PW (2004). Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol*. 19(2):154-159.

Graham GG Scott KF et Day RO (2002). Comparative Analgesia, Cardiovascular and Renal Effects of Celecoxib, Rofecoxib and Acetaminophen (Paracetamol). *Current Pharmaceutical Design* 8, 1063-1075.

Graham GG et Scott KF (2005). Mechanism of action of paracetamol». *American journal of therapeutics*, 12 (1), pp. 46–55.

Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A et Scott KF (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 21, 201-232.

Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, DeBelle P et Davies L (1990). Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 162: 1277–1282.

Grattan T, Hickman R, Darby-Dowman A et al (2000). A five way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with sodium bicarbonate or calcium carbonate. *Eur J Pharm Biopharm* 49, 225-229.

Gross PA, Levandowski RA, Russo C, Weksler M, Bonelli J et al. (1994). Vaccine immune response and side effects with the use of acetaminophen with influenza vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1: 134–138.

Hanoch -Kumar K et Elavarasi P (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insight*.3:87–90. 10.15713/ins.jcri.112

Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D et Phipps RP (2002). Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol.* 23:144.

Henrion A (2005). Evolution et évaluation de la prise en charge de la douleur au centre hospitalier de Lunéville : mise en place du Comité de Lutte contre la Douleur. Thèse de doctorat en médecine .Université HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 139p.

Hodgman MJ et Garrard AR (2012). A Review of Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin* 28, 499-516.

Hogestatt ED, Jönsson Bo AG, Ermund A, Andersson DA et al (2005). Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *J Biol Chem* 280, 31405-31412.

Jackson LA, Peterson D, Dunn J, Hambidge SJ, Dunstan M, Starkovich P et al. (2011). A randomized placebo-controlled trial of acetaminophen for prevention of post-vaccination fever in infants. *PloS One*; 6(6):e20102. [PUBMED: 21698100]

James LP, Philip RM et Hinson JA (2003). Acetaminophen –induced hepatotoxicity. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 31(12) p. 1499-1506.

Jenner E (1798). On Vaccination against Smallpox. The University of Adelaide Library, public domain 5005p.

Jerne NK (1985). The generative grammar of the immune system Nobel lecture, Basel Institute for Immunology, Grenzacherstrasse, Switzerland 487, 439-451.

Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, Marjakangas P et Korttila K (2010). The Influence of Ondansetron on the Analgesic Effect of Acetaminophen after Laparoscopic Hysterectomy. *nature publishing group* 87 (6), 672-678. doi:10.1038/clpt.2009.281

Karimi K, Keßler T, Thiele K, Ramisch K, Erhardt A, Huebener P et al. (2015). Prenatal acetaminophen induces liver toxicity in dams, reduces fetal liver stem cells, and increases airway inflammation in adult offspring. *J. Hepatol.* 62, 1085–1091.

Kennedy MA (2010). A Brief Review of the Basics of Immunology: The innate and Adaptive Response. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(3), 369–379.

Kerckhove N (2013). Implication des canaux Cav3.2 dans l'effet antalgique du paracétamol et dans la douleur inflammatoire. Thèse de doctorat en neuropharmacologie. Université d'Auvergne. 261p.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, (2007). Immunology. Immune system and immunity, United States New York: WH Freeman and Company; scientific research, 6^{ème} édition, ISBN: 9780716785903, 27/574.

Kirubakaran R, Viswanathan A et Kompithra R (2017). Prophylactic paracetamol for the prevention of fever in children receiving vaccination as part of a standard childhood immunization schedule. *Cochrane Database Syst Rev* 05(5): CD012655

Kwast L, Fiechter D, Kruijssen L, Bleumink R, Ludwig I et al. (2016). Oral exposure to immunostimulating drugs results in early changes in innate immune parameters in the spleen. *J Immunotoxicol.* 15:1–13. DOI: 10.3109/1547691X.2016.1139643

Le Garrec S, Burnat P et Gentes P (1994). Le paracétamol. *Lyon Pharmaceutique* 45 (4), p.227-242.

Létuvé S et Taillé C (2013). Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC Pneumol* 10(2):1–8

Loh CS et Ponampalam R (2006). Nephrotoxicity associated with acute paracetamol overdose: a case report and review of the literature Hong Kong j. emerg .med. 13:105-110.

Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J et al. (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 139: 190–200.

Mallet C et Eschalier A (2010). Pharmacology and Mechanism of Action of Acetaminophen. Pharmacology of Pain. Seattle: International Association for the Study of Pain p. 65-86.

Mallet C., David A. Barrière et Eschalier A (2012). Le paracétamol : un ancêtre plein d'avenir. Thérapie 67 (4), 277–281.

Mamessier E, Botturi K, Vervloet D et Magnan A (2005). Lymphocytes T régulateurs, atopie et asthme : un nouveau concept en trois dimensions. Rev Mal Respir 22:305–311.

Mast C (2014). Impact de la prise chronique de paracétamol sur le muscle et le besoin en cystéine chez le rat âgé. Thèse de doctorat en Nutrition Humaine. Auvergne, Université d'Auvergne, 226p.

Mazer M et Perrone J (2008). Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol. 4(1):2-6.

McGill MR et Jaeschke H (2013). Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis. Pharm Res 30, 2174-2187.

Mehta AB et Hoffbrand VA (2015). Hématologie, 1^{ère} édition, de Boeck, Sciences médicales, série Claude Bernard, révision scientifique d'André Bosly et Augustin Ferrand, ISBN 2-7445-01417, 197p.

Metcalf D (2008). Cytokines hématopoïétiques. Sang Moignard V, Macaulay IC, Swiers G, Buettner F, J Schutte, Calero 111, 485 – 491.

Mering JV (1893). Beiträge zur Kenntniss der Antipyretica. Therapeut. Monatsschrift. 86-89.

Micheli L, Cerretani D, Fiaschi AI, Giorgi G, Romeo MR et Runci FM (1994). Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. *Environ Health Persp* 102: Suppl. 9, 63-64.

Miller J (1961). Immunological function of the thymus; *The Lancet*, 278(7205), 748–749.
Med J Retrospect Med Sci. 1843; 6, 444–445.

Moreau X, Le Quay L, Granry JC, Boishardy N et Delhumeau A (1993). Pharmacokinetics of paracetamol in the cerebrospinal fluid in the elderly. *Therapie* 48(4):393-396.

Morse HN (1878). Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Ber. Deutscher Chem. Ges.* 232-233.

Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL (1995). The biology of hematopoietic stem cells. *Rev Cell Dev Biol* 11, 35–71.

Moulin AM, (1983). De l'analyse au système : le développement de l'Immunologie. *Revue d'histoire des sciences* 36, 49-67.

Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K et Geisslinger G (1999). Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E₂ release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 91(1):231-9.

Nakamura K, Li YQ, Kaneko T, Katoh H et Negishi M (2001). Prostaglandin EP₃ receptor protein in serotonin and catecholamine cell groups: a double immunofluorescence study in the rat brain *Neuroscience* 103 (3), 763-775.

Newson R, Shaheen S, Chinn S et al (2000). Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 16:817–23.

Newton JF, Hoefle D, Gemborys MW, Mudge GH et Hook JB (1986). Metabolism and excretion of a glutathione conjugate of acetaminophen in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 237, 519-524.

Nimmo WS et Prescott LF (1978). The influence of posture on paracetamol absorption. Br. J. Clin. Pharmacol. 5, pp. 348-354.

Notarianni LJ, Oldham HG et Bennett PN (1987). Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. Br J Clin Pharmacol 24, 63-7.

Nowak JZ et Bebenista MJ (2013). Paracetamol phenomenon: unprecedented worldwide popularity vs. toxic effects. Military Pharmacy and Medicine. V I - 4, 1- 16.

Orkin SH (2000). Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. Nat Rev Genet 1, 57–64.

Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A et Bertolini A (2006). The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol. 531 (1-3), pp. 280-281.

Oyedeji KO, Bolarinwa AF et Jeniran SS (2013). Effect of paracetamol (acetaminophen) on haematological and reproductive parameters in male albino rats. Res J Pharmacol. 7(2), 21-25.

Owen JA, Punt J, Stanford SA et Jones P (2014). Immunologie les cours de Janus kuby, 7ème édition, W.H Freeman compagny new york, The Journal of Expérimental Medicine. doi:10.1084/jem.20091739. ISBN 978-2-10-070543-6, 206, 2925-2935.

Panush ES et Ossakow SJ (1979). Effects of acetaminophen on normal human peripheral blood lymphocytes: enhancement of mitogen-and antigen-stimulated incorporation of tritiated thymidine. Clin Exp Immunol 38:539–48.

Parham P, Brostof J et al, Janeway CA et al, Male D et al, Roitt IM et al, Weill B et al, (2003). Le système immunitaire, 1^{ère} édition de Boeck, pierre Masson (Université catholique de louvin), Paris, Stanford University, elsevier science Ltd, rue Jacquemont, ISBN 2-7445-0146-8, 18/368.

Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C et al. (2008). Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:271-278.

Perzanowski MS, Miller RL, Ali DB, Garfinkel RS, Chew GL, Goldstein IF et al. (2008). Prenatal acetaminophen use is a risk for wheeze at age 5 years in a low income urban population with a high risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121(2) S231.

Pickering G, Loriot MA, Libert F et al. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 79: 371-378.

Pini LA, Sandrini M et Vitale G (1996). The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 308, 31-40

Potula R, Haorah J et al. (2006). Alcohol abuse enhances neuroinflammation and impairs immune responses in an animal model of human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am. J. Pathol.* 168 (4), 1335–1344.

Prescott LF (1980). Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10, pp. 291-298.

Prymula R, Esposito S, Vincenzo Zuccotti G, Xie F, Toneatto D, Kohl I et al (2014). A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Hum Vaccin Immunother*10:1993–2004.

Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M et al. (2009). Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label randomized controlled trials. *Lancet* 374: 1339–1350.

Ralapanawa U, Jayawickreme PK et al. (2016). A study on paracetamol cardiotoxicity. *BMC Pharmacology and Toxicology* 17:30 DOI 10.1186/s40360-016-0073-x

Rawlins MD, Henderson DB et Hijab AR (1977). Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 11, pp. 283-286.

Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT et Olsen J (2008). Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study, *Int J Epidemiol* 37, 583 -590 DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyn070>

Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 414, 105–111.

Reya T, (2003). Regulation of hematopoietic stem cell self-renewal. *Recent Program Hormone Res* 58,283–295.

Roitt I, Brostoff J et Male DK, (1989). *Immunology*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. St. Louis Mosby 240P

Saalmuller A (2006). New understanding of immunological mechanisms. *Vet Microbiol.* 117, 32–8.

Sahajwalla CG et Ayres JW (1991). Multiple dose acetaminophen pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 80: 855 -860.

Saliba SW, Marcotegui AR, Fortwängler E, Ditrich J, Perazzo JC et al (2017). AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *Journal of Neuroinflammation* 14 : 246.

Satirapoj B, Lohachit P et Ruamvang T (2007). Therapeutic dose of acetaminophen with fatal hepatic necrosis and acute renal failure. *J Med Assoc Thai.* 90(6):1244-1247.

Shaheen SO, Sterne JAC, Songhurst CE et Burney PGJ (2000). Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax*; 55: 266-270.

Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PGJ, Golding J, and the ALSPAC Study Team (2002). Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*57:958–963.

Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, Strachan DP and the ALSPAC Study Team (2005). Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*35:18–25.

Sharma C et Mehta V (2014). Paracetamol: Mechanisms and updates. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 14(4): 153–8. doi:10.1093/bjaceaccp/mkt049

Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L et al (2002). Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am J Ther* 9:199–205.

Silvano A (2014). Dendritic cells: phenotypic and functional heterogeneity, *Ital J Anat Embryol.* 119, 304-30.

Smith WL, DeWitt DL et Garavito RM (2000). Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem.* 69:145–182.

Steinman RM, Cohn ZA (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med.* 137, 1142-62.

Steinman RM, Cohn ZA (1974). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. Functional properties in vitro, *J Exp Med.* 139, 380-97.

Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A et Tiegs G (2013). Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 97:128-139

Thiele K, Solano ME, Huber S, Richard Flavell A, Kessler T et al (2015). Prenatal Acetaminophen Affects Maternal Immune and Endocrine Adaptation to Pregnancy, Induces Placental Damage, and Impairs Fetal Development in Mice. *Am J Pathol* 185(10), 2805–2818

Tiegs G, Karimi K, Brune K et Arck P (2014). New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 7(5), 655–662

Tjolsen A, Lund A et Hole K (1991). Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly, dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 193: 193-201.

Ueno K, Yamaura K, Nakamura T, Satoh T et Yano S (2000). Acetaminophen-induced immunosuppression associated with hepatotoxicity in mice. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 108, 237-251.

Vaugier L (2014). Place des antalgiques de palier 2 –réalisation d’un audit clinique ciblé et de son plan d’amélioration à l’institut de cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin entre 2008 et 2013, Thèse de doctorat en pharmacie. LORRAINE, Université de Lorraine, 207p.

Vogrig A (2012). Synthèse et évaluation d’antalgiques originaux : Les inhibiteurs de protéines à domaines PDZ, Thèse pour DOCTEUR D’UNIVERSITE, Spécialité : Chimie Médicinale. Auvergne, Université Clermont Auvergne, 274p.

Weissman IL (1995). The biology of Cellules souches hématopoïétiques. *Annual Review Development of cellular biology* 11, 35 – 71.

Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S et Honein MA (2005). Use of over-the-counter medications during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 193, 3 Pt 1, 771–777.

World Health Organization (2015). *Weekly Epidemiological Record* 25 September, vol. 90, 39 (pp. 505–510).

Yamaura K, Ogawa K, Yonekawa T, Nakamura T, Yano S et Ueno K (2002). Inhibition of the antibody production by acetaminophen independent of liver injury in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 25, 201-205.

Zhang CC, Lodish HF (2008). Cytokines régulation hématopoïétique souches fonction cellulaire. *Current Opin Hematol* 15, 307 – 311.

Zhao M, Perry JM, Marshall H, Nat Med Zhu J, Emerson SG (2002). Cytokines hématopoïétiques, la transcription 20 (11): 1321.

Zygmunt PM, Chuang H, Movahed P, Julius D et Högestätt ED (2000). The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. Eur J Ph (396), 39-42.

NETOGRAPHIE

[1] http://beaussier.mayans.free.fr/IMG/pdf/1_TP1_cellules-sentinelles_12.pdf (consulté le 05/04/2019).

Desigua lymphocyte shutterstock (2016). <https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/lymphocyte-394074688> (consulté le 02/04/2019).

Mathieu JC (2009). <http://anne.decoaster.free.fr/immuno/orgcelri/orgcelmo.htm> (consulté le 5/03/2019).

Marianne Z (2017). Cycles de la vie et grandes fonctions ; Le système lymphatique (<http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/10/Système-lymphatique-IFSI-Dijon-n23.pdf>) (consulté le 21/06/2019).

Tagliasacchi D, Carboni G, Pirazzini M, Chieco P, (1997). cellules sanguines, [www.funsci.it ,http://www.funsci.com/fun3_fr/sang/sang.htm](http://www.funsci.com/fun3_fr/sang/sang.htm) (consulté le 09/05/2019).

Taoufik (2018). Les ganglions lymphatiques. <https://www.medicinus.net/les-ganglions-lymphatiques/> (consulté 25/06/2019).

Rainier B (2015). Organes lymphoïdes secondaires. Slide player <https://slideplayer.fr/slide/3682325/> (consulté le 29/06/2019).

Thérapie génique somatique.<http://acces.ens-lyon.fr/biotic/biomol/enjeux/TGS/html/nk.htm> (consulté le 21/06/2019).

Simon M (2009). Les cellules immunitaires et organes lymphoïdes. Cours pharmacie, <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html> (Consulté le 3 Mars 2019).

Granulocytes. Centre national de recherche en infectiologie, Ecole nationale supérieure de Lyon. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit-e-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-cellules-immunitaires/les-granulocytes> (consulté le 21/06/2019). pharmacol 396, 39-42.

Résumé

Résumé

L'automédication est aujourd'hui un phénomène très émergent et largement répandu.

Le paracétamol est l'un des médicaments antalgiques et antipyrétiques en vente libre, le plus consommé dans le monde, de manière abusive.

Il est souvent considéré comme sûr à des doses thérapeutiques, cependant plusieurs études ont rapporté l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité du paracétamol.

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés aux effets toxiques du paracétamol sur l'immunité.

Plusieurs études ont évalué la toxicité du paracétamol sur le système immunitaire.

En effet, le traitement par le paracétamol, supprime de manière dose dépendante les réponses immunitaires cellulaires et humorales *in vitro*, chez l'animal, et chez l'Homme.

Son utilisation à visée prophylactique, lors de l'administration des vaccins a été associée à un taux d'anticorps plus faible.

L'utilisation prénatale ainsi que l'administration fréquente du paracétamol augmentent le risque des maladies allergiques, notamment l'asthme, la rhinoconjonctivite et l'eczéma.

Il peut aussi interférer avec les mécanismes d'adaptation du système immunitaire pendant la grossesse.

Mots clés : automédication, paracétamol, immunité

Summary

Actually, Self-medication is a very emerging and widespread phenomenon.

Paracetamol is one of the most widely abused analgic and antipyretic drugs in the world.

It is often considered safe at therapeutic doses; however, several studies have reported the hepatotoxicity and nephrotoxicity of paracetamol.

In this work, we examined the toxic effects of paracetamol on immunity.

Several studies have evaluated the toxicity of paracetamol on the immune system.

In fact, treatment with paracetamol suppresses in a dose-dependent manner cellular and humoral immune responses in vitro, in animals, and in humans.

Its prophylactic use in vaccine administration has been associated with lower antibody levels. Prenatal use and frequent administration of paracetamol increase the risk of allergic diseases, including asthma, rhinoconjunctivitis and eczema.

It can also interfere with the mechanisms of adaptation of the immune system during pregnancy.

Key words: self-medication, paracetamol, immunity

ملخص

التطبيب الذاتي هو اليوم ظاهرة ناشئة واسعة الانتشار يعد الباراسيتامول أحد أكثر الأدوية المسكنة وخافض للحرارة استخداماً على نطاق واسع في العالم

غالباً ما يتم اعتباره آمناً في الجرعات العلاجية ، إلا أن العديد من الدراسات قد أبلغت عن تسمم الكبد والتسمم الكلوي بالباراسيتامول في هذه الرسالة ، درسنا الآثار السامة للباراسيتامول على المناعة

قامت عدة دراسات بتقييم سمية الباراسيتامول على الجهاز المناعي في الواقع ، يعوق العلاج بالباراسيتامول الاستجابات المناعية الخلوية والخلطية التي تعتمد على الجرعة في المختبر وفي الحيوانات والبشر.

ارتبط استخدامه الوقائي في إعطاء اللقاح بمستويات منخفضة من الأجسام المضادة

يزيد الاستخدام السابق للولادة والتناول المتكرر للباراسيتامول من خطر الإصابة بأمراض الحساسية ، بما في ذلك الربو والتهاب الأنف

والأكزيما والأذن كما يمكن أن تتداخل مع آليات تكيف الجهاز المناعي أثناء الحمل

الكلمات المفتاحية: العلاج الذاتي ، الباراسيتامول ، المناعة