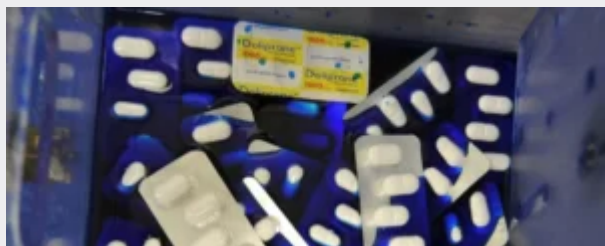


L'utilisation du paracétamol dans le COVID : une erreur/obstination préjudiciable pour la santé?



[Source : francesoir.fr]

[Illustration : « Doliprane et restez chez vous » ! © MYCHELE DANIAU / AFP/Archives]

Auteur(s): Dr Jean-François Lesgards et Julien Eard, pour FranceSoir

Dr Jean-François Lesgards et Julien Eard, dans cette tribune, analysent la politique du « paracétamol et restez chez vous » utilisée à l'envi pendant la crise sanitaire, qu'ils jugent « contreproductive en termes de santé comme en termes de coût ». Pour cela, ils traitent dans une première partie de l'historique du médicament depuis le début de la crise, en soulignant notamment les désaccords entre le gouvernement et les autorités sanitaires. Puis, ils analysent les effets néfastes du Doliprane, notamment dans le cadre du traitement contre le Covid-19.

TRIBUNE – Historique 2020-2022 de l'utilisation et des recommandations concernant l'usage du paracétamol et de l'ibuprofène/anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le ministre de la Santé, Olivier Véran, a tweeté le samedi 14 mars 2020 que les personnes suspectées de Covid-19 devraient éviter les anti-inflammatoires. « *La prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, cortisone...) pourrait être un facteur aggravant de l'infection. Si vous avez de la fièvre, prenez du paracétamol* », a-t-il dit. (BMJ, 2020)

△ #COVID19 | La prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, cortisone, ...) pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection. En cas de fièvre, prenez du paracétamol.

Si vous êtes déjà sous anti-inflammatoires ou en cas de doute, demandez conseil à votre médecin.

– Olivier Véran (@olivieveran) March 14, 2020

À l'opposé, quatre jours plus tard, le 18 mars 2020, l'EMA publiait un

communiqué remettant en cause ce tweet :

« Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique établissant un lien entre l'ibuprofène et l'aggravation de la COVID-19. L'EMA suit la situation de près et examinera toute nouvelle information disponible à ce sujet dans le contexte de la pandémie. »

Elle recommande donc les deux :

« Lors du début d'un traitement contre la fièvre ou la douleur dans le COVID-19, les patients et les professionnels de la santé doivent envisager toutes les options de traitement disponibles, y compris le paracétamol et les AINS. ».

De plus, le 19 avril, l'OMS publiait un rapport scientifique avec 13 références sur la base de 73 études, dont la conclusion était :

« À l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve d'événements indésirables graves, d'utilisation des soins de santé aigus, de survie à long terme ou de qualité de vie chez les patients atteints de COVID-19, à la suite de l'utilisation d'AINS. ».

Q: Could #ibuprofen worsen disease for people with #COVID19?

A: Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of of ibuprofen. pic.twitter.com/n39DFt2amF

– World Health Organization (WHO) (@WHO) March 18, 2020

Aux États-Unis, la FDA de son côté, le 19 mars 2020, écrit qu'elle « a pris connaissance d'articles de presse indiquant que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, pourrait aggraver la maladie à coronavirus (COVID-19). Ces reportages médiatiques faisaient suite à une lettre du 11 mars 2020 dans la revue médicale *The Lancet*, qui émettait l'hypothèse qu'une enzyme (protéine qui facilite une réaction biochimique dans le corps) est augmentée par les AINS et pourrait aggraver les symptômes de la COVID-19. » L'agence ajoute qu'« à l'heure actuelle, la FDA n'a pas connaissance de preuves scientifiques reliant l'utilisation d'AINS, comme l'ibuprofène, à l'aggravation des symptômes de la

COVID-19. L'agence étudie cette question plus avant et communiquera publiquement lorsque plus d'informations seront disponibles. »

C'est donc une simple phrase sans référence scientifique (« ACE2 peut également être augmenté par les thiazolidinediones et l'ibuprofène »), dans l'étude du Lancet du 11 mars, qui traite du COVID et des diabétiques (Fang L et al., 2020), qui est utilisée par Olivier Véran pour justifier des recommandations en faveur exclusivement du Paracétamol/Acétaminophène (Doliprane). Ce tweet, sans aucune recherche approfondie et sur la base d'une hypothèse, exclut l'utilisation de l'ibuprofène et des AINS. Et ceci est toujours d'actualité alors que, comme on l'a vu, quelques jours plus tard, les grandes agences de santé envoient des recommandations différentes.

Le 16 mars, l'auteur principal de l'article du Lancet, le Dr Michael Roth, directeur d'un groupe de recherche au Département de biomédecine de l'Université et de l'Hôpital universitaire de Bâle, commente alors l'article et sa phrase relative à l'ibuprofène, probablement en réaction au tweet du ministre, puisque c'est avant les recommandations de l'EMA, de l'OMS et de la FDA : « Ce soupçon, qui a été expressément formulé comme une hypothèse, s'adresse aux scientifiques en vue d'une enquête plus approfondie fondée sur des données supplémentaires sur les patients. Cela ne constitue pas une recommandation d'utiliser ou non certains médicaments. Les patients doivent toujours suivre les instructions données par leur médecin », déclare-t-il.

Le site de l'Université de Bâle poursuit :

« En soi, l'enzyme ACE2 est une protéine très précieuse qui favorise la régénération des tissus. Des études antérieures ont montré que les inhibiteurs de l'ACE et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine entraînent une formation accrue d'ACE2. Malheureusement, le coronavirus SARS-CoV-2 se lie à cette protéine et l'utilise pour pénétrer dans les cellules, où il se multiplie. »

Et selon le professeur Michael Roth, des relations similaires ont été décrites suite à la pandémie de SARS de 2002-2003.

Le site continue :

« Certains patients souffrant de maladies cardiaques, d'hypertension ou de diabète sont en effet traités avec des médicaments qui augmentent la quantité d'ACE2. »

Et, le Dr Roth conclut :

« Pour cette raison, nous suggérons de poursuivre les recherches sur

l'utilisation de ces médicaments chez les patients atteints de COVID-19 ».

En effet, comme on le sait déjà, la protéine ACE2, tout en étant le récepteur du virus SARS-CoV-2 joue un rôle très bénéfique dans la santé sur l'équilibre de la tension artérielle (système rénine-angiotensine), de l'inflammation et dans beaucoup d'aspects positifs dans la COVID, qui est une pathologie inflammatoire. Ainsi, se fonder sur une hypothèse ne privilégiant qu'un aspect simpliste de la question complexe de la maladie COVID et en faire une recommandation générale à ce moment de la pandémie, est un raccourci scientifique hasardeux aux conséquences potentiellement importantes. Depuis, des études ont montré que le paracétamol, comme l'ibuprofène, n'augmentait pas les niveaux d'ACE2 et que l'ibuprofène avait même une activité antivirale *in vitro* (de Bruin N et al., 2022).

Les recommandations de l'EMA, de l'OMS et de la FDA sont prises en compte dans de nombreux pays comme au Royaume-Uni, où ce changement a été acté au contraire de la France, dès le 17 avril : les agences britanniques des médicaments ont changé leurs conseils sur l'ibuprofène pour dire que le médicament pouvait être utilisé pour traiter les patients présentant des symptômes de Covid-19, même si les preuves qui ont motivé la révision n'ont pas été rendues publiques (Torjesen I, 2020). Le changement fait suite à un examen par le groupe de travail d'experts de la Commission des médicaments à usage humain (CMH) sur le Covid-19 ainsi que des examens antérieurs des preuves, qui a conclu qu'il n'y avait actuellement pas suffisamment de preuves pour établir un lien entre l'utilisation de l'ibuprofène ou d'autres médicaments inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et le fait de contracter ou d'aggraver la Covid-19 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2020). L'examen du groupe n'a pas été publié, mais a incité l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA), le NHS England et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) à mettre à jour leurs conseils pour déclarer que les patients pouvaient prendre du paracétamol ou de l'ibuprofène contre les symptômes de la Covid-19, comme la fièvre et les maux de tête (Powis S, 2020).

Il semble qu'Olivier Véran ait aussi été influencé par des médecins français ayant alerté sur la toxicité des anti-inflammatoires « type ibuprofène », qui ont participé à un reportage pour le journal 20Minutes, dont voici un paragraphe très négatif sur l'utilisation de l'ibuprofène (Bosredon, 2020) :

Tous les patients en réanimation avaient pris des anti-inflammatoires

À Bordeaux, on confirme que les cas graves de Covid-19, ne touchent pas que les personnes âgées : les quatre premiers patients admis sont tous jeunes, l'un ayant même seulement 26 ans. » « Nous avons une population différente de celle décrite par nos collègues chinois », confirme le Dr Benjamin Clouzeau (anesthésiste-réanimateur au CHU de Bordeaux). « Mais nos malades ont tous le même profil, et j'insiste là-dessus : ils ont tous pris des anti-inflammatoires type ibuprofène, pour traiter les

symptômes de fièvre. Il faut bannir cela. »

Le 27 mars 2020, seulement quelques jours plus tard, le Dr FitzGerald GA réagit dans le journal Science (FitzGerald GA, 2020) en accusant Olivier Véran de semer la confusion en ce début de pandémie :

« Alors que la pandémie de maladie à coronavirus 2019 COVID-19 continue de s'accélérer, le ministre français de la Santé, Olivier Véran, a semé la confusion en affirmant sur Twitter que des anti-inflammatoires comme l'ibuprofène ou la cortisone pourraient aggraver l'infection. Cependant, les preuves scientifiques n'indiquent pas que la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) met les patients à risque d'une maladie plus grave, alors qu'ils pourraient autrement avoir une infection légère ou asymptomatique par le syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus (SARS-CoV-2). Les personnes qui prennent des AINS pour d'autres raisons ne doivent pas arrêter de le faire de peur d'augmenter leur risque de COVID-19. »

Ceci a été repris dans le journal le Guardian (Willsher K, 2020).

Beaucoup de scientifiques ont donc réagi au tweet d'Olivier Véran. On rappelle aussi les mots prudents de la FDA :

« À l'heure actuelle, la FDA n'a pas connaissance de preuves scientifiques reliant l'utilisation d'AINS, comme l'ibuprofène, à l'aggravation des symptômes de la COVID-19. L'agence étudie cette question plus avant et communiquera publiquement lorsque plus d'informations seront disponibles. »

Ce tweet un peu rapide n'est pas sans rappeler un autre cas lié au Lancet, sur une autre molécule et avec la même rapidité. Le même Lancet qui publiait en 2021 une étude disant :

« L'utilisation d'AINS n'est pas associée à une mortalité plus élevée ou à une gravité accrue de la COVID-19 (Drake TM et al., 2021). Les décideurs politiques devraient envisager de revoir les conseils émis concernant la prescription d'AINS et la gravité de la COVID-19. »

On parle ici d'une étude réalisée entre le 17 janvier et le 10 août 2020, sur 78 674 patients dans 255 établissements de santé en Angleterre, Écosse et Pays de Galles. Cet article rappelle aussi les propriétés anti-inflammatoires observées pour l'ibuprofène contre des vecteurs de l'inflammation (cytokines impliquées dans le fameux orage inflammatoire) dans la COVID en particulier

l'IL-6, mais nous y reviendrons. Autre étude du Lancet (Rheumatology) :

« Au début de la pandémie de COVID-19, les médias craignaient que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en particulier l'ibuprofène, ne puisse exacerber les symptômes de la COVID-19. Ces inquiétudes, basées sur des données non publiées, ont conduit à déconseiller l'utilisation des AINS. »

Et en conclusion :

« La présente étude complète plusieurs études antérieures études d'observation, dont la plupart ont soutenu l'absence d'association entre l'utilisation d'AINS et la COVID-19 gravité. En fin de compte, sur la base des connaissances actuelles, les cliniciens ne doivent pas s'abstenir ou interrompre les AINS chez les patients atteints de COVID-19 si un traitement par AINS est indiqué » (Kragholm K et al., 2021). »

Ces résultats sont corroborés par de nombreuses autres publications depuis 2020 (Bruce E et al. 2020), dont une méta-analyse d'une équipe française qui aurait pu intéresser nos responsables (Moore N et al., 2020) (Kelleni MT, 2020) (Kelleni MT, 2021). De plus, deux études ont révélé que lorsque l'ibuprofène ou les AINS étaient utilisés seuls chez des patients atteints de COVID-19, il n'y avait aucun décès, contre 3 ou 4 % avec le paracétamol utilisé seul (Rinott E et al., 2020) (Jeong HE et al., 2020).

Hélas, en France, on ne voit pas de changement au tout-paracétamol. Et même opportunément, un rapport de l'ANSM publié le 18/04/2019 et remis à jour le 20/05/2020, intitulé « *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves* » vient en soutien aux recommandations gouvernementales pour recommander de ne pas prendre d'ibuprofène, mais plutôt du paracétamol, dans les complications infectieuses graves notamment dans un contexte de varicelle et de pneumonie.

Le problème plus grave est qu'avec le temps, les preuves scientifiques ne vont cesser de s'accumuler en faveur des AINS, dont l'ibuprofène, médicaments génériques, et au contraire en défaveur du médicament de Sanofi, mais sans aucun changement de cap des responsables politiques de la santé en France. On peut regretter aussi l'absence de mise au point de la part du conseil scientifique, qui aurait pu intervenir et même anticiper les risques de toxicité du paracétamol dans le cadre de la COVID-19 au regard du rôle crucial de l'inflammation dans la pathologie de la COVID : on rappelle que le Doliprane n'est pas anti-inflammatoire et qu'il est pro-oxydant, au contraire de l'ibuprofène et des AINS.

L'ANSM rapporte que « La dispensation d'ibuprofène a été quasiment arrêtée à la suite des messages des autorités sanitaires, tandis que la délivrance sur

ordonnance de paracétamol a atteint jusqu'à 1 million de patients par jour (pic le 16 mars). » (ANSM, 2020)

Malgré les arguments scientifiques connus et entérinés depuis fin mars 2020 par les plus grandes agences mondiales de la santé, on peut lire encore en juillet 2022, en France, les affirmations suivantes de l'HAS adressé à Jérôme Salomon, Directeur Général de la Santé :



Encore répété par la HAS, le 11 mars 2022 :



Ou encore sur la page actuelle du site du ministère de la Santé :



Le journal Le Point avait aussi honnêtement rectifié en 2021:

Le gouvernement français a donc choisi de privilégier uniquement le paracétamol dans le cadre de la COVID, tout en refusant systématiquement aux Français différents traitements ambulatoires précoces et en faisant même pression sur les médecins. Il les a notamment empêchés de prescrire l'azithromycine, un traitement qui, en association avec le zinc, a pourtant fait ses preuves, comme une multitude de médecins et patients peuvent en témoigner. Quid de l'aspirine, qui en plus est anticoagulante ?

Questions sur la sécurité du Paracétamol à travers quelques études cliniques rétrospectives

Alors, une question jamais évoquée se pose étant donné cette politique à sens unique concernant le Doliprane. C'était particulièrement prégnant en 2020, mais hélas encore d'actualité, même si de nombreux médecins et personnes éclairées l'ont abandonné : à quel moment a-t-on validé que le paracétamol (Doliprane) était vraiment sécurisé pour la santé, en particulier dans la pathologie de la COVID ? Le Doliprane est-il un médicament anodin comme le pensent beaucoup de Français ?

La réalité est qu'aucune étude observationnelle ni randomisée (les fameuses RCT) n'a été réalisée sur ce médicament. D'autres chercheurs alertent sur ce sujet, dont l'auteur d'un travail sur la base de 2 356 articles scientifiques, et de déclarations individuelles d'effets indésirables du paracétamol dans la pharmacovigilance internationale, base de données VigiBase (Romanov BK , 2021). L'auteur note également qu'aucune revue systématique n'existe, d'articles et d'essais cliniques sur la question de la sécurité du paracétamol utilisé dans le cadre du COVID-19. En comparant les années 2018/2019 et 2021/2021, cet auteur observe que des effets indésirables graves pour le paracétamol ont été plus fréquents dans la période COVID (35,4

%) que dans la période pré-COVID (28,2 %), du 1er janvier 2020 au 31 juillet 2021 (Romanov BK, 2021). La fréquence relative de tous les décès, dans les cas des événements indésirables graves, ont également augmenté dans la période COVID (de 8,9 à 14,3 %).

On en est donc réduits à tenter d'analyser des données à travers des analyses statistiques rétrospectives sur des études existantes. Ainsi, une analyse multivariée sur une cohorte de 524 patients a montré que les patients exposés au paracétamol avaient une probabilité significativement plus élevée d'être dirigés vers des unités de soins dans le groupe d'exposition modérée (100-1000 mg/day, nb de sujet : 256) et fortement exposés (>1000 mg/day ; nb de sujets : 132) que le groupe témoin n'ayant pas reçu de paracétamol (nb de sujets : 136) (Manjani L et al., 2021). La durée de séjour en unité de soins était aussi plus longue (5 vs 10 jours, $p < 0,001$) et les deux groupes qui ont pris du paracétamol ont aussi eu une mortalité plus élevée : 5,1 % en plus pour le groupe avec prise modérée et 16,5 % en plus ($p = 0,001$) pour le groupe avec prise supérieure à 1 g/j en comparaison du groupe sans paracétamol. Ils notent aussi un risque plus élevé de nécessiter une assistance respiratoire (2,9 % vs 15,5 % $p < 0,001$) dans les groupes exposés modérément ou fortement exposés. Cela laisse entendre que le Doliprane pourrait aggraver la maladie de la COVID et augmenter les chances d'hospitalisations, voire de décès.

Une étude observationnelle rétrospective est particulièrement intéressante : dans le groupe dit de contrôle, 45 patients sur 77 (58,44 %) ont reçu du paracétamol comme traitement à domicile, alors que dans le groupe suivant un protocole recommandé, utilisant en particulier des anti-inflammatoires inhibiteurs de la cyclooxygénase (Suter F et al., 2020), seuls 6 sur 86 (6,98 %) utilisaient le paracétamol comme thérapie principale (Suter Fet al., 2021). Le taux d'hospitalisation fut de 1,2 % pour les patients suivant le protocole recommandé et 13,1 % ($p = .007$) pour les patients utilisant majoritairement du paracétamol, soit 44 jours cumulés d'hospitalisation (groupe protocole recommandé) contre 481 (groupe paracétamol). En plus d'une hospitalisation presque 11 fois supérieure dans le groupe Doliprane, il en découle des frais cumulés d'hospitalisation 10 fois plus élevés finalement : 296 243 euros pour le groupe Doliprane vs 28 355 euros pour le groupe anti-inflammatoires inhibiteurs de la cyclooxygénase. À noter que 9,2 % du groupe Doliprane a pris des corticoïdes vs 30 % avec le protocole recommandé.

La politique du « Doliprane et restez chez vous » est donc contreproductive en termes de santé comme en termes de coût : 11 fois moins efficace pour l'hospitalisation et 10 fois plus cher pour le contribuable :



Légende : Jours d'hospitalisation cumulés et coûts associés dans les deux groupes étudiés

Panneau A : Jours d'hospitalisation cumulés dans la cohorte de traitement recommandé (recommended cohort) et dans le groupe Paracétamol (control cohort) en séjour ordinaire (blanc) ou unité de soins (sombre)

Panneau B : Coûts cumulés d'hospitalisation dans la cohorte « traitement recommandé » et dans le groupe paracétamol (control cohort) en séjour ordinaire (blanc) ou unité de soins (sombre)

Comment cela est-il possible ? Y a-t-il des mécanismes biologiques connus qui pourrait l'expliquer, alors qu'on prescrit du Doliprane à tout-va, y compris en post-vaccination ?

La réponse est oui, et ces mécanismes biochimiques et physiologiques sont nombreux et connus ! Ils surviennent, il est vrai, essentiellement dans le cadre du dosage plus important que les doses thérapeutiques maximales normalement acceptées (3-4 g/j), mais sont aussi susceptibles d'intervenir à des doses plus basses, notamment en lien avec certaines conditions qui sont associées... avec les comorbidités de la COVID.

Après une brève introduction sur l'historique du paracétamol, nous décrivons ci-dessous sa toxicité générale, mais aussi les mécanismes inflammatoires, coagulants et pro-oxydants connus du paracétamol (Doliprane, Efferalgan...), qui peuvent être néfastes dans le cadre de la pathologie de la COVID-19.

Quelles sont les conséquences biologiques de la prise de paracétamol ?

Antalgique le plus vendu au Monde, le Paracétamol trouve son origine dans l'industrie des colorants du XIXème siècle. Depuis sa commercialisation en France, en 1957, sa consommation ne cesse d'augmenter. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a tiré à plusieurs reprises la sonnette d'alarme, jusqu'à récemment encore. En effet, sous son apparente innocuité, ce dérivé de la Phénacétine, elle-même dérivée de l'Aniline, cache un fonctionnement complexe dont l'entièreté des mécanismes reste à confirmer. Bien que longtemps assimilé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sa pharmacodynamie apparaît, en fait, bien plus complexe. Aussi, la première hypothèse d'un mécanisme d'action via l'inhibition des cyclo-oxygénases est largement reconsidérée.

A contrario de son mécanisme d'action, son métabolisme est, quant à lui, bien établi. Normalement bien toléré aux doses thérapeutiques, sa métabolisation dans l'organisme n'est pas dénuée d'effets indésirables et/ou d'interactions aux conséquences parfois dramatiques, de sorte que sa toxicité est reconnue depuis 50 ans au moins et depuis 2018, même hors surdosage apparent et à des doses thérapeutiques ou très proches (Kurtovic J and Riordan SM, 203) (Graham GG et al., 2005) notamment avec des facteurs de risque comme d'hépatotoxicité comme la consommation chronique d'alcool, de tabac et d'opiacés, la malnutrition, une sous-alimentation induite par une maladie ou chez des adultes âgées de faible poids (les plus fragiles face à la COVID), une séropositivité au VIH ou hépatite C (Bonkovsky HL et al, 1994) (Claridge LC et al., 2010). Ces personnes ont-elles vraiment été averties par les autorités de santé et leurs médecins de ces contraindications nécessitant des précautions d'emploi ?

Toxicité générale du paracétamol et de son métabolite toxique : le N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine ou NAPQI

Dans le cadre de son métabolisme, une proportion minime de paracétamol (aussi appelée acétaminophène ou encore acetyl-para-aminophénol) est relâchée dans le système sanguin sous forme inchangée, la majeure partie étant métabolisée au niveau du foie par le biais de plusieurs voies (Steventon GB et al., 1996). Les métabolites actifs distribués dans le sang sont, pour une faible part, inactivés par liaisons avec l'albumine à raison de 10 à 15 % (Gimenez F et al., 2012). Majoritaires, la conjugaison à l'acide glucuronique ou glycuconjugaison et la conjugaison à l'acide sulfurique ou sulfoconjugaison se partagent environ 80 % de la biotransformation de l'acétaminophène à hauteur d'un ratio moyen de 1/3//2/3. Inactives et non toxiques, les deux formes qui en résultent sont éliminées par voie urinaire.



Suite aux travaux d'Högestätt, une autre voie mineure a été mise en évidence. Ainsi, le paracétamol subit également une hydrolyse catalysée par l'acylamidase et la N-désacétylase du foie aboutissant à un métabolite désacétylé : le P-aminophénol (Högestätt ED et al., 2005).

Enfin, et surtout, la voie oxydative, quant à elle, intervient à une moyenne de 10 %. Associée au cytochrome P450, principalement les enzymes CYP2E1 et CYP2D6, elle aboutit à la formation de N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine ou NAPQI (Gimenez F et al., 2012) (Lee SS et al., 1996) (Dong H et al., 2000). C'est ce dérivé du paracétamol qui est hautement toxique, du fait de sa capacité à se lier aux cellules du foie (hépatocytes), il peut en provoquer l'apoptose (mort cellulaire) jusqu'à la nécrose hépatocytaire ou hépatite cytolytique. Il est également responsable de la néphrotoxicité du paracétamol. Il est ainsi responsable de près de 500 décès par an aux États-Unis, ainsi que de 100 000 appels aux centres antipoison américains, de 50 000 visites aux urgences et de 10 000 hospitalisations par an (Lee WM, 2017).

En conditions dites « thérapeutiques », il est rapidement détoxifié par le glutathion (GSH), un petit tripeptide (3 acides aminés) composé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine (Steventon GB et al., 1996).

Et, c'est là qu'intervient l'élément qui nous intéresse : le glutathion. Son rôle dans la lutte contre la toxicité du paracétamol est absolument essentiel. Gros consommateur de cet oxydant, seuls 10 g en une prise suffisent à effondrer suffisamment les stocks de cet antioxydant majeur du corps humain. C'est par ce mécanisme, inhérent au fonctionnement de bas du paracétamol, que le paracétamol est devenu, en quelques années, la cause numéro 1 de greffes hépatiques et une molécule régulièrement utilisée dans les tentatives d'autolyse ou suicide. En cas de surdosage, deux molécules sont principalement utilisées :

- Le charbon actif, capable d'adsorber jusqu'à 90 % du paracétamol s'il est

administré dans les cinq premières minutes. Son efficacité est « dose-dépendante » et n'est prouvée que dans un délai de deux heures après ingestion de la surdose.

- La N-acétylcystéine, véritable antidote, atténue voire évite l'atteinte hépatique en produisant de la cystéine, élément précurseur du glutathion. Néanmoins, sa protection complète ne va pas au-delà des huit heures après ingestion. Passé ce délai, son activité protectrice décroît progressivement.

Au sujet de l'importance de la toxicité du paracétamol vis-à-vis du glutathion dans le cadre du COVID paracétamol, des chercheurs écrivent :

« Au vu de ce qui précède, poursuivre l'utilisation généreuse du paracétamol peut signifier que nous ignorons les messages importants de la recherche. Cela peut ne pas être inquiétant chez les adultes en bonne santé. À l'inverse, au milieu d'une pandémie dévastatrice, il est plus important que jamais de présenter des arguments satisfaisants pour prescrire du paracétamol aux populations sensibles avec des niveaux de GSH faibles. Nous avons décrit en détail quatre problèmes de santé graves associés à la réduction de GSH et les risques de développer une COVID-19 sévère. Nous suggérons que la sécurité et l'efficacité du paracétamol devraient être étudiées plus en détail dans COVID-19. Des recherches futures pourraient tenter de corrélérer le taux de mortalité attribuable à la COVID-19 avec les chiffres de doses quotidiennes de paracétamol pour 1 000 habitants dans des pays au niveau de vie similaire. » (Verd S and Verd M, 2020).

Effets néfastes du paracétamol dans le COVID-19 :

Consommation du glutathion : effet délétère sur l'inflammation/stress oxydant et l'immunité dans la COVID-19 – Le premier effet particulièrement délétère du paracétamol et de loin le plus dangereux est donc la consommation de glutathion (GSH).

Certains chercheurs ont suggéré qu'en appauvrissant le GSH, le paracétamol pourrait également aggraver la sévérité du COVID-19 (Sestili P et Fimognari C, 2020) (Verd S and Verd M, 2020). Or, le GSH comme protecteur de l'inflammation et du stress oxydant joue un rôle crucial et central dans la résistance au COVID-19 pour éviter d'évoluer vers une forme grave et la mort (Silvagno F et al., 2020) (Polonikov A, 2020). Ceci a été trop sous-estimé et trop peu évoqué dans la communauté scientifique et pratiquement jamais par la plupart des médecins et des médias. Probablement parce que cela implique de travailler sur des domaines vastes allant de la virologie à l'immunité, l'inflammation/stress oxydant et requérant des notions non seulement médicales, mais aussi de chimie et de biochimie poussées. Un des résultats, notamment chez les médecins, est que l'importance cruciale du stress oxydatif dans la pathologie de la COVID a été largement sous-estimée, quand elle leur est connue, et donc de l'importance centrale du

glutathion dans la pathologie de la COVID !

Dans la COVID (et dans toutes les pathologies inflammatoires), l'inflammation est accompagnée de réactions d'oxydation dans les cellules par des petites molécules très réactives (que l'on appelle radicaux libres) qui sont produites sur le site de l'inflammation par un processus appelé stress oxydatif. C'est un peu comme si l'inflammation était le lance-flammes et le stress oxydatif les flammes. Ceci devrait faire l'objet de travaux de recherches supplémentaires notamment pour identifier des traitements antioxydants/anti-inflammatoires y compris pour les formes longues du Covid (Delgado-Roche L et al., 2020) (Cecchini R et al., 2020) (Ntyonga-Pono MP, 2020). Le glutathion est justement le maître antioxydant dans l'organisme qui permet de lutter contre ce stress oxydant dans de nombreuses pathologies (Franco R et al., 2007). Le paracétamol fabrique justement du stress oxydant et notamment des radicaux libres (peroxynitrites en particulier) à l'intérieur des mitochondries (Knight TR et al., 2001) (Knight TR et al., 2002) (Bajt ML et al., 2003) (Ishitsuka Y et al., 2020) (Prasun P, 2021) (Ramachandran A and Jaeschke H, 2019).

Au niveau de l'immunité, un autre effet néfaste de la consommation de GSH par le paracétamol est l'efficacité diminuée des globules blancs, en particulier des lymphocytes T, si importants pour lutter dans la COVID. Ces lymphocytes T ont besoin GSH afin de travailler efficacement, améliorant ainsi l'identification et destruction des bactéries et virus (Droge W and Breitkreutz R, 2000) (Grimble RF and Grimble GK, 1998) (Maciolek JA et al., 2014) (Wang K et al., 2017). Le taux de GSH qui régule l'état oxydatif dans toutes les cellules de l'organisme ralentit également la répllication des virus comme la grippe et d'autres virus respiratoires (Geiler J et al., 2010) ce qui peut donc potentiellement atténuer les symptômes viraux et améliorer la survie (McCarty MF et al., 2010) (De Flora S et al., 1997) (Mata M et al., 2012) (Nencioni L et al., 2003) (Cai J et al., 2003) (Khomich OA et al., 2018) (Ghezzi P et al., 2004).

Effet du paracétamol sur une des voies inflammatoire principales de la COVID-19 : la voie immuno-inflammatoire du complément

La voie du complément est une des voies principales de l'immuno-inflammation dans la COVID-19, notamment dans les formes graves et contribue aussi à la coagulation dans les vaisseaux et à la mort.

Or le paracétamol a été décrit par plusieurs travaux comme un activateur de cette voie inflammatoire, ce qui est préoccupant et jamais évoqué même si d'autres études doivent être menées pour mieux étudier ce sujet. Dans une récente étude, Li et ses collaborateurs rapportent la sur-activation du complément en lien avec la toxicité hépatique du paracétamol et l'effet protecteur de la CRP (C réactive protéine) (Li HY et al., 2022) (Garcia-Ruiz C et al., 2022).

Dans des études chez l'homme avec surdosage de paracétamol, l'activation du complément a été associée à un dysfonctionnement hépatique (Ellison et al.,

1990) (Clapperton et al., 1997).

L'hépatotoxicité induite par le paracétamol est initiée par une lésion précoce des hépatocytes, qui peut évoluer vers l'insuffisance hépatique aiguë par une amplification des lésions hépatiques entraînée par l'activation des cellules immunitaires. Des études antérieures ont rapporté un rôle de l'activation du complément dans les lésions hépatiques induites par le paracétamol (Singhal R et al., 2012). Dans cette étude chez la souris, des niveaux plasmatiques élevés de cytokines inflammatoires sont retrouvés, telles que l'interleukine-6, interleukine-10 dont les taux élevés sont prédictifs d'une aggravation de la pathologie COVID (Melo AKG et al., 2020) (Han H, et al., 2020) et sont des marqueurs de la sévérité et même de la mortalité (Udomsinprasert W et al., 2020) (Melo AKG et al., 2020) (Han H, et al., 2020).

C'est donc une question importante qui est posée ici : la prise de Doliprane, en plus de consommer le GSH, aggrave-t-elle la pathologie COVID en activant une de ses voies inflammatoires et mortelle principale, inflammatoire et pro-coagulante et qui mène au décès : la voie du complément ?

1. Paracétamol et coagulation : activation de la thrombine et autres acteurs de la coagulation

On sait que la coagulation est une conséquence grave de la COVID-19 notamment dans les formes très sévères et terminales.

Il se trouve que le paracétamol a la capacité d'activer des mécanismes pouvant promouvoir la coagulation (en plus de la voie évoquée précédemment). En effet, on sait que la progression des lésions hépatiques induites par le paracétamol est associée à l'activation de la cascade de la coagulation sanguine. La génération de thrombine (enzyme qui convertit le fibrinogène en fibrine, protéine qui participe à la formation de caillots sanguins) est évidente chez les patients présentant une surdose aiguë de paracétamol et dans les modèles murins de lésions hépatiques aiguës (Ganey P et al., 2007) (Gazzard BG et al., 1975) (Sullivan BP et al., 2012). La thrombine active en particulier le proteinase-activated receptor (PAR-1) conduisant à l'activation des plaquettes et à une inflammation (cyclooxygénase-2 et autres cytokines) (Coughlin, 1999) (Uzonyi et al., 2006) (Kawabata and Kawao, 2005). Hautement exprimé dans les plaquettes et les cellules endothéliales, PAR-1 joue un rôle clé dans la médiation de l'interaction entre la coagulation et l'inflammation, ce qui est important dans la pathogenèse des maladies pulmonaires inflammatoires et fibrotiques et c'est le cas dans la COVID (Sriram K and Insel PA, 2021) (Rovai ES et al., 2021).

Aussi, l'administration de paracétamol est associée à des taux plasmatiques de protéine plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) augmentés (Ganey P et al., 2007) (Bajt ML et al., 2008) (Radonovich MF et al., 2001) (Kastl et al., 2006). Or le PAI-1 est une enzyme qui freine la capacité de fibrinolyse, c'est-à-dire de dissolution de caillots (par inhibition de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et de l'urokinase (uPA), eux-mêmes

activateurs du plasminogène, enzyme qui permet de dégrader les caillots (Mackman N, 2005) (Schaller J et Gerber SS, 2011). Ce PAI-1 est également important dans la pathologie de la COVID et retrouvé à des taux élevés chez les patients ayant des formes sévères (Khan SS, 2021) (Zuo Y et al., 2021).

Le PAI-1, qui peut être libéré par les cellules de Kupffer en réponse à C5a est augmenté dans le plasma par le paracétamol et réduit par une déplétion préalable du complément (Kastl et al., 2006).

Ces mécanismes inflammatoires et pro-coagulants du paracétamol devraient aussi être pris en compte dans l'utilisation de ce produit après vaccination, ce qui est largement proposé, étant donné que la protéine spike vaccinale (plus concentrée) induit des conséquences inflammatoires importantes qui peuvent expliquer une grande partie des très nombreux effets graves et des décès induit par la vaccination.

2. Fièvre et baisse de l'interféron

Faire baisser la fièvre, comme déjà évoqué dans un article précédent « Covid-19 : le paracétamol aurait-il tué ? » n'est pas forcément une bonne idée. Le paracétamol fait tomber la fièvre et améliore le confort des patients, mais la fièvre a une raison d'être : il s'agit d'un mécanisme de défense bien connu de l'organisme face à l'infection. D'ailleurs, en pédiatrie, les nouvelles recommandations HAS ne préconisent plus de faire « tomber » systématiquement la fièvre, sauf cas particuliers :

Prise en charge de la fièvre chez l'enfant – recommandations HAS : Rôle physiopathologique de la fièvre « La fièvre est un des moyens de réponse de l'organisme aux infections. Elle est également présente dans les maladies inflammatoires, rares chez l'enfant. La fièvre peut avoir un effet bénéfique lors d'infections invasives sévères (purpura infectieux, septicémie) et il a été observé que des infections graves non fébriles étaient associées à une augmentation de la mortalité. Par ailleurs, quelques publications indiquent que l'utilisation d'antipyrétiques pourrait retarder la guérison de certaines infections virales »

En particulier, le paracétamol, en faisant baisser la température, diminue le taux et l'activité de l'interféron (IFN-I), molécule antivirale produite par l'organisme (Hirai et al., 1984). Des températures plus basses réduisent l'activité de l'interféron de type I et favorisent l'arthrite alphavirale (Prow NA et al., 2017). Et de plus, il a été publié qu'un bas taux d'interféron est associé aux formes graves de la maladie (Activité altérée d'interféron de type I et réponses inflammatoires dans les patients graves de COVID-19 (Hadjadj J et al., 2020).

C'est un phénomène essentiel, car comme déjà décrit , le SARS-Cov-2 est un mauvais inducteur de la réponse IFN-I in vitro et dans des modèles animaux ainsi que chez l'homme puisque les taux d'IFN-I dans le sérum des patients infectés sont en dessous des niveaux de détection des tests couramment utilisés (Sa Ribero M et al., 2020) (Hadjadj J et al., 2020) (Lee JS et Shin

EC, 2020). Le SARS-CoV2 induit encore moins d'IFN-I que le SARS-CoV et ces coronavirus contiennent plusieurs protéines permettant d'échapper à la production ou aux réponses induites par l'interféron (Spiegel M et al., 2005) (Hu Y et al., 2017) (Sa Ribero M et al., 2020).

Conditions et pathologies associées à la dangerosité du paracétamol : un lien avec les comorbidités du COVID-19 ?

La réduction du GSH est une condition particulièrement sévère pour la réponse antioxydante et anti-inflammatoire de l'individu et il est compréhensible que sa déplétion soit cruciale pour l'aggravation du COVID-19.

Plusieurs facteurs de risques d'hépatotoxicité du paracétamol comme la consommation chronique d'alcool, de tabac et d'opiacés, la malnutrition, une sous-alimentation induite par une maladie, une séropositivité au VIH et hépatite C (Moling O et al., 2006).

- Personnes âgées

La réduction des taux plasmatiques et intracellulaires de GSH est typique chez les patients âgés (Sekhar RV et al., 2011) en particulier s'ils sont affectés par le syndrome métabolique (Sekhar RV et al., 2011) donc les patients âgés présentant des symptômes prodromiques de la COVID-19 ne doivent pas être traités avec paracétamol déclarent certains scientifiques (Sestili P et Fimognari C, 2020) (Pandolfi S et al., 2021) : « *Les patients âgés présentant des symptômes prodromiques de COVID-19 ne doivent pas être traités avec du paracétamol.* » Chez des adultes dénutris de faible poids corporel (comme peuvent l'être les personnes âgées, les plus fragiles face au COVID), 4 g de paracétamol répété quotidiennement peut être hépatotoxique (insuffisance hépatique acidose lactique) et a été décrits (Claridge LC et al., 2010). Des cas d'hépatotoxicité aiguë chez des personnes âgées (80 à 91 ans) sans autre risque que l'âge et à des doses faibles (de 1-4 g/j) ont été reportés après quelques jours d'utilisation et les auteurs invitent à des révisions des doses pour les personnes âgées (Ging P et al., 2016) (Liukas A et al et al., 2011) (What dose of paracetamol for older people?, 2018) voire même chez des personnes un peu plus jeunes (Schmidt LE et al., 2005).

Ainsi, à la vue de ses interactions, médicamenteuses ou non, ainsi que des répercussions sur la physiologie du vieillissement, la question de la sécurité de son utilisation, chez la personne âgée et/ou fragile se pose. Les recommandations d'usages du paracétamol apparaissent peu respectées pour cette population « pré-fragile » ou « fragile » et de manière globale, ce traitement semble, peu évalué, comme peu surveillé, en EHPAD comme en ville alors que cela devrait s'inscrire dans une démarche de pharmacovigilance et de qualité des soins, en particulier dans le COVID où le paracétamol est pris en continu sur plusieurs jours. Il est globalement reconnu que des surdosages itératifs sont plus délétères qu'un surdosage massif (Craig D et al., 2011). Afin de lutter contre cette surutilisation, l'ANSM a limité sa délivrance à deux boîtes par prescription. Pour autant, les chiffres de ses délivrances en officine ne décroissent pas, au

contraire. La crise sanitaire débutée fin 2019 et surtout les recommandations officielles excluant tout autre molécules dans le traitement des symptômes associé à une infection à SARS-CoV-2 ou variants a permis un pic des consommations allant jusqu'à un million de boîtes vendues/jours.

Les personnes âgées peuvent souvent être en déficit de glutathion (Erden-Inal M et al., 2002) (Samiec PS et al., 1998) (Sekhar RV et al., 2011) (Matsubara LS, Machado PE et al., 1991) (Loguercio C et al., 1996) (Suh JH et al., 2004) (Lang CA et al., 1992), qui comme on l'a vu, est une molécule clé pour contrer et parfois survivre à la phase inflammatoire (Silvagno F et al., 2020) (Polonikov A, 2020). Or comme on l'a cité le paracétamol en abaissant les niveaux de GSH sont susceptibles d'aggraver la sévérité du COVID-19 (Sestili P et Fimognari C, 2020) (Verd S and Verd M, 2020).

L'âge étant le paramètre le plus significatif de la mortalité dans la COVID, ignorer ces connaissances est au minimum un manque de sérieux scientifique, au maximum, grave et irresponsable. La COVID est une pathologie où le stress oxydant joue un rôle central et a un lien avec toutes les comorbidités.

- Diabète et obésité, maladies cardiovasculaires

La corrélation entre un faible taux de GSH et le diabète est bien établie. Le diabète a été largement associé à des dommages oxydatifs et à une diminution de la teneur en GSH (aussi augmentation du rapport GSSG/GSH, glutathion oxydé/glutathion réduit) dans différents tissus (Yoshida K et al., 1995) (Thornalley PJ et al., 1996). La diminution du GSH est, dans la plupart des cas, associée à une activité accrue du NF- κ B, un nœud l'inflammation y compris dans le COVID (Arnalich F et al., 2001). Une étude de Samiec et ses collègues a montré que les niveaux de glutathion total et de sa forme réduite étaient plus faibles dans le plasma des sujets âgés et encore plus bas chez les patients diabétiques (Samiec PS et al., 1998).

Plusieurs études ont rapporté que chez les patients obèses, le stress oxydatif est aussi associé à une diminution des niveaux de glutathion (Habib S et al., 2015) (Uzun H et al., 2017) et à une diminution du rapport GSH/GSSG (Zamora-Mendoza R et al., 2018) et que le paracétamol pourrait avoir une toxicité augmentée (Michaut A et al., 2014). De plus, le stress nutritionnel causé par un régime riche en graisses et en glucides favorise le stress oxydatif, comme en témoignent l'augmentation des produits de peroxydation lipidique, la diminution du système antioxydant et la diminution des niveaux de glutathion (Parsanathan R and Jain SK, 2019) (Andrich DE et al., 2019).

Les maladies cardiovasculaires en général sont associées au stress oxydatif et l'inflammation et les doses de paracétamol devraient être adaptées à la gravité de la pathologie : un homme de 67 ans atteint d'une maladie cardio-pulmonaire chronique a présenté une atteinte hépatique

sévère et une atteinte rénale modérément sévère après ingestion à court terme de doses thérapeutiques d'acétaminophène (1 à 3 g/jour pendant 3 jours) (Bonkovsky HL et al., 1994).

- L'hypertension est une comorbidité nettement reconnue dans le COVID. Une étude chez des patients atteints de maladie coronarienne (CAD) (Sudano I et al., 2010) a montré qu'un traitement au paracétamol était associé à une augmentation significative de la tension artérielle et soulève la question de la prudence de l'usage du paracétamol chez ces patients. De plus, des revues systématiques de la littérature soutiennent l'association entre l'utilisation de paracétamol et l'élévation de la pression artérielle chez les patients souffrant d'hypertension (Turtle EJ et al., 2013). La prise quotidienne régulière de 4 g d'acétaminophène (dose COVID) augmente la pression artérielle systolique chez les personnes souffrant d'hypertension de ≈ 5 mm Hg par rapport au placebo ; « cela augmente le risque cardiovasculaire et remet en question l'innocuité de l'utilisation régulière d'acétaminophène avec cette condition » (MacIntyre IM et al., 2022).

Ceci est observé aussi dans certaines études avec les AINS, mais pas avec l'aspirine, même si le sujet est débattu (Curhan GC et al., 2002) (Bautista LE et al., 2010).

Favoriser l'hypertension est donc dangereux dans le COVID en particulier parce que l'hypertension, comme le diabète et d'autres conditions cardiovasculaires peuvent être associées à l'augmentation des protéines MASP (Mannan-binding lectin serine protease) (Bumiller-Bini V et al., 2021) qui activent la voie clé faisant le lien entre l'inflammation et les phénomènes de coagulation en phase finale des formes graves du COVID-19 (la voie des lectines du complément).

- Affections pulmonaires, respiration
Un grand nombre d'études ont rapporté une toxicité pulmonaire du paracétamol (Kennon-McGill S and (McGill MR, 2017) (Nassini R et al., 2010) (Baudouin SV et al., 1995). Cette dernière étude montre que les lésions pulmonaires aiguës (33 %) peuvent être fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique fulminante induite par le paracétamol et associées à une insuffisance circulatoire systémique et à un œdème cérébral (Baudouin SV et al., 1995). Le développement de lésions pulmonaires aiguës était associé à une mortalité élevée.

Des études montrent que le phénomène toxique dans le foie se produit également dans les poumons qui possèdent aussi l'enzyme CYP2E1 qui fabrique le dérivé toxique du paracétamol, le NAPQI, capable de consommer le glutathion et produire des dommages dans les poumons Breen K et al., 1982) (Sandoval J et al., 2019).

Cette toxicité dans les poumons pourrait même survenir à des doses pour lesquelles le paracétamol n'est pas toxique sur le foie, comme le montre

une étude récente chez la souris avec de 140 mg/kg ip (Dobrinskikh E et al., 2021).

La prise de paracétamol est aussi associée à une aggravation possible de l'asthme et de la Bronchopneumopathie chronique obstructive (COPD) et une baisse de la fonction pulmonaire au contraire de l'aspirine (McKeever TM et al., 2005) (Allmers H et al., 2009) (Beasley RW et al., 2011) (Goto T et al., 2018). D'ailleurs, des chercheurs et médecins s'interrogent sur les effets à long terme de ce médicament qui est utilisé à plus de 65 % chez tous les nourrissons nés à moins de 27 semaines de gestation sur le développement des poumons, alors qu'aucune donnée de sécurité n'est disponible (Wright CJ, 2021).

Autres toxicités, un exemple : l'autisme

On pourrait citer encore plusieurs conditions et maladies dans lesquelles la toxicité du paracétamol est impliquée sans que les autorités de santé, visiblement peu indépendantes, ne s'en inquiètent vraiment.

C'est le cas de l'autisme, pour prendre un dernier exemple très préoccupant en relation, aussi bien avec une exposition prénatale que périnatale (Bittker SS, Bell KR and 2020) (Ji Y et al., 2020) (Ji Y et al., 2020) : « *Nos résultats appuient des études antérieures concernant l'association entre l'exposition prénatale et périnatale à l'acétaminophène et le risque de neuro-développemental chez l'enfant et justifient des investigations supplémentaires du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité et trouble du spectre autistique (TSA) (Ji Y et al., 2020)* ». Cette étude vient de la prestigieuse université John Hopkins et est publié dans le JAMA.

Elle a aussi été publiée par le site du NIH, l'agence principale responsable de la recherche et de son financement aux États-Unis :

D'autres grandes études de cohortes (Alemany S et al., 2021), dont une sur plus de 48 631 enfants et un suivi de 12,7 ans a révélé que l'exposition gestationnelle à l'acétaminophène était associée à un risque accru de trouble du spectre autistique lorsqu'un trouble hyperkinétique était également présent (Andrade C et al., 2016).

« *Des preuves considérables appuient cette affirmation, notamment l'augmentation exponentielle de l'incidence de l'autisme depuis 1980, lorsque l'acétaminophène a commencé à remplacer l'aspirine chez les nourrissons et les jeunes enfants.* » (Good P, 2009). L'impulsion de ce changement a été faite par le CDC, prétendant que l'aspirine était associée au syndrome de Reye – a depuis été démythifiée de manière convaincante. L'auteur conclut : « *Si l'aspirine n'est pas à craindre comme cause du syndrome de Reyes et que l'acétaminophène est à craindre comme cause de l'autisme, l'épidémie d'autisme peut-elle être inversée en remplaçant l'acétaminophène par de l'aspirine ou d'autres remèdes ?* »

Un mécanisme de sa toxicité a été proposé à travers le système endocannabinoïde (Schultz S et al., 2021).

Est-ce que les femmes enceintes ont été prévenues de cela en France, dans le cadre de la COVID ou en général par les agences de santé, les sociétés savantes et nos politiques qui sont si prompts à réagir à ce que dit la Science ? Au contraire, on lit au journal du 13 avril 2020 relativement à l'article L. 551 du Code de la santé publique sur Légifrance : « *Le paracétamol est utilisable à tous les stades de la grossesse et compatible avec l'allaitement, contrairement à l'aspirine et à l'ibuprofène contre-indiqué dans ces deux circonstances* ».

« france » avec un petit « f » et « santé » avec un petit « s »...

On sent bien que cette molécule a été mise en avant avec des grands bénéfices financiers et malgré des bénéfices de santé contestés, par une grande partie de la communauté scientifique, même en ce qui concerne l'effet antidouleur (da Costa BR et al., 2017).

Conclusion :

Cette revue de la littérature scientifique pose de sérieuses questions sur l'utilité et la sécurité de l'utilisation du paracétamol dans le cadre du COVID, en particulier dans le cadre des comorbidités qui lui sont associées (âge, hypertension, diabète et obésité et autres conditions inflammatoires). D'une manière plus générale d'ailleurs, de nombreux scientifiques se posent la question de l'utilité de cette molécule au regard de sa faible efficacité et de cette toxicité établie (Roberts E et al., 2016).

Un blockbuster dont on pourrait très probablement se passer, ce qui n'est évidemment pas l'avis de ceux à qui elle rapporte autant d'argent.

Curieusement, là où l'argument du « hors AMM » fut le fer de lance opposé à l'hydroxychloroquine et l'ivermectine, là où les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) furent déboutés au motif d'évaluation bénéfice/risque en faveur du risque de formes graves, force est de constater, que l'utilisation du paracétamol, tout autant hors AMM, ne fut ni surveillée, ni étudiée. Bien au contraire, puisque les autorités sanitaires le recommandent encore actuellement, avec un peu plus de vigilance aujourd'hui mais la dose quotidienne de 3g/j fut longtemps recommandée sans autres mises en garde. Aucune rectification n'a été faite concernant les AINSn alors qu'ils ont été réhabilités pour le COVID dès la fin mars 2020 par l'ensemble des agences internationales de santé. Dans le cadre d'une pathologie dont nous ne savons rien et dont la concentration aurait pu être jusqu'à une contre-indication stricte à son usage, il eut été de rigueur qu'une surveillance accrue de ces interactions soit effectuée. Il n'en fut rien, bien à tort, car si nous ne

pourrons probablement jamais évaluer l'impact de l'utilisation du paracétamol sur le nombre de décès associé à la COVID-19, il y joue très probablement un rôle particulier.

La crise sanitaire de la COVID-19, même si elle en cache d'autres, est la plus grande crise de ce début de XXIème siècle. La Santé doit être éclairée par une Science indépendante de la politique et du business afin d'éviter les résultats catastrophiques que l'on observe depuis deux ans. À quel moment des scientifiques, des médecins et des citoyens indépendants vont-ils décider de se réapproprier vraiment la Science au service de notre Santé ?

Références

Alemaný S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol*. 2021 Oct;36(10):993-1004.

Allmers H, Skudlik C, John SM. Acetaminophen use: a risk for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 Mar;9(2):164-7.

Andrade C. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *J Clin Psychiatry*. 2016 Feb;77(2):e152-4.

Andrich DE, Melbouci L, Ou Y, Auclair N, Mercier J, Grenier J-C, Lira FS, Barreiro LB, Danialou G, Comtois A-S, et al. A Short-Term High-Fat Diet Alters Glutathione Levels and IL-6 Gene Expression in Oxidative Skeletal Muscles of Young Rats. *Front. Physiol*. 2019;10:372.

ANSM. Usage des médicaments en ville durant l'épidémie de Covid-19: point de situation après cinq semaines de confinement—Point d'information. 2020.

Arnalich F, Hernanz A, López-Maderuelo D, de la Fuente M, Arnalich FM, Andrés-Mateos E, Fernández-Capitán C, Montiel C. Intracellular glutathione deficiency is associated with enhanced nuclear factor- κ B activation in older noninsulin dependent diabetic patients. *Free Radic. Res*. 2001;35:873–884.

Bajt ML, Knight TR, Farhood A, Jaeschke H. Scavenging peroxynitrite with glutathione promotes regeneration and enhances survival during acetaminophen-induced liver injury in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Oct;307(1):67-73.

Bajt ML, Yan HM, Farhood A, Jaeschke H: Plasminogen activator inhibitor-1 limits liver injury and facilitates regeneration after acetaminophen overdose. *Toxicol Sci* 2008, 104:419 – 427 7.

Baudouin SV, Howdle P, O'Grady JG, Webster NR. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax*. 1995 Apr;50(4):399-402.

Bautista LE, Vera LM. Antihypertensive effects of aspirin: what is the evidence? *Curr Hypertens Rep*. 2010 Aug;12(4):282-9.

Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius Ev, Stewart AW; ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):171-8.

Bittker SS, Bell KR. Postnatal Acetaminophen and Potential Risk of Autism Spectrum Disorder among Males. *Behav Sci (Basel)*. 2020 Jan 1;10(1):26.

Bonkovsky HL et al. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology* 1994; 19: 1141-8.

Bosredon M. Video: Coronavirus à Bordeaux: Au cœur de l'unité Covid-19 du service réanimation du CHU Pellegrin. <https://www.20minutes.fr/societe/2742271-20200317-coronavirus-bordeaux-ur-unite-covid-19-service-reanimation-chu-pellegrin> (17/03/20)

Breen K, Wandscheer JC, Peignoux M, and Pessayre D. "In situ formation of the acetaminophen metabolite covalently bound in kidney and lung. Supportive evidence provided by total hepatectomy," *Biochemical Pharmacology*, vol. 31, no. 1, pp. 115-116, 1982.

Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, Braude P, Stechman MJ, Moug S, McCarthy K, Hewitt J, Carter B, Myint PK. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020 Aug 10;9(8):2586.

Bumiller-Bini V, de Freitas Oliveira-Toré C, Carvalho TM, Kretzschmar GC, Gonçalves LB, Alencar NM, Gasparetto Filho MA, Beltrame MH, Winter Boldt AB. MASPs at the crossroad between the complement and the coagulation cascades – the case for COVID-19. *Genet Mol Biol*. 2021 Mar 17;44(1 Suppl 1):e20200199.

Cai J., Chen Y., Seth S., Furukawa S., Compans R.W., Jones D.P. Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radic. Biol. Med*. 2003;34:928-936.

Canan CH, Gokhale NS, Carruthers B, et al. Characterization of lung inflammation and its impact on macrophage function in aging. *J Leukoc Biol* 2014; 96: 473-80.

Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:110102.

Clapperton M, Rolando N, Sandoval L, Davies E, and Williams R (1997) Neutrophil superoxide and hydrogen peroxide production in patients with acute liver failure. *Eur J Clin Invest* 27:164–168.

Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *Br Med J* 2010; 341: c6764.

Coughlin SR. How the protease thrombin talks to cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:11023-11027.

Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;73(2):285-94.

Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33.

de Bruin N, Schneider AK, Reus P, Talmon S, Ciesek S, Bojkova D, Cinatl J, Lodhi I, Charlesworth B, Sinclair S, Pennick G, Laughey WF, Gribbon P, Kannt A, Schiffmann S. Ibuprofen, Flurbiprofen, Etoricoxib or Paracetamol Do Not Influence ACE2 Expression and Activity In Vitro or in Mice and Do Not Exacerbate In-Vitro SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 19;23(3):1049.

De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J*. 2020;34(10):13185–93.

De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J*. 1997;10:1535–1541.

Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. 2020 Jul;51(5):384-387.

Dobrinskikh E, Al-Juboori SI, Zarate MA, Zheng L, De Dios R, Balasubramaniyan

D, Sherlock LG, Orlicky DJ, Wright CJ. Pulmonary implications of acetaminophen exposures independent of hepatic toxicity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Nov 1;321(5):L941-L953.

Dong H, Haining RL, Thummel KE, Rettie AE, Nelson SD. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab Dispos*. 2000 Dec;28(12):1397-400.

Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, Hardwick HE, Docherty AB, Thwaites RS, Openshaw PJM, Baillie JK, Harrison EM, Semple MG; ISARIC4C Investigators. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e498-e506.

Droge W, Breitkreutz R. Glutathione and immune function. *Proc. Nutr. Soc*. 2000;59:595-600.

Ellison RT 3rd, Horsburgh CR Jr, and Curd J (1990) Complement levels in patients with hepatic dysfunction. *Dig Dis Sci* 35:231-235

Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct*. 2002 Mar;20(1):61-6.

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e21

FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1434. https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb8034?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2007 Oct-Dec;113(4-5):234-58.

Ganey PE, Luyendyk JP, Newport SW, Eagle TM, Maddox JF, Mackman N, Roth RA: Role of the coagulation system in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Hepatology* 2007, 46:1177-1186

Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. C-Reactive Protein, a Promising Approach for Acetaminophen Hepatotoxicity. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(1):341-342.

Gazzard BG, Henderson JM, Williams R: Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975, 16:617- 620

Gimenez F, Calop J, Limat S., et al., 2012. -Pharmacie clinique et thérapeutique||.4 ème éd.- Issy Les Mouli-neaux : Elsevier Masson, Chap.30 :

Traitement de la douleur, p. 575-602.

Grimble RF, Grimble GK (1998) Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition* 14(7-8): 605-610.

Geiler J., Michaelis M., Naczki P., Leutz A., Langer K., Doerr H.W., Cinatl J., Jr. N -acetyl-l-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem. Pharmacol.* 2010;79:413-420.

Ghezzi P., Ungheri D. Synergistic combination of N -acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2004;17:99-102.

Ging P, Mikulich O, O'Reilly KM. Unexpected paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity at standard dosage in two older patients: time to rethink 1 g four times daily? *Age Ageing.* 2016 Jul;45(4):566-7.

Goto T, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. The association of aspirin use with severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):7.

Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf.* 2005;28(3):227-40.

Habib S, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv. Med. Sci.* 2015;60:179-185.

Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020: eabc6027.

Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, Zhang P, Liu X, Gao G, Liu F, Jiang Y, Cheng X, Zhu C, Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1123-1130.

Hirai N, Hill NO, Oster K. Temperature influences on different human alpha interferon activities. *J Interferon Res.* 1984 Fall;4(4):507-16.

Ho JC, Tipoe G, Zheng L, et al. In vitro study of regulation of IL-6 production in bronchiectasis. *Respir Med* 2004; 98: 334-41.

Högstätt ED, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. 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.* 2005 Sep 9;280(36):31405-12.

Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination. *J Virol*. 2017; 91(8): e02143–16.

Imaeda AB, Watanabe A, Sohail MA, Mahmood S, Mohamadnejad M, Sutterwala FS, Flavell RA, Mehal WZ. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome. *J Clin Invest*. 2009 Feb;119(2):305-14.

Ishitsuka Y, Kondo Y, Kadowaki D. Toxicological Property of Acetaminophen: The Dark Side of a Safe Antipyretic/Analgesic Drug? *Biol Pharm Bull*. 2020;43(2):195-206.

Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Choe YJ, Filion KB, Shin JY. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: a nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2020

Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, Riley A, Pearson C, Zuckerman B, Wang X. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):180-189.

Kastl SP, Speidl WS, Kaun C, Rega G, Assadian A, Weiss TW, Valent P, Hagmueller

GW, Maurer G, Huber K, et al. (2006) The complement component C5a induces the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human macrophages via NF- κ B activation. *J Thromb Haemost* 4:1790–1797.

Kawabata A, Kawao N. Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): PARs in the respiratory system: cellular signaling and physiological/pathological roles. *J Pharmacol Sci* 2005;97:20-24.

Kelleni MT. ACEIs, ARBs, ibuprofen originally linked to COVID-19: the other side of the mirror. *Inflammopharmacology*. 2020;28(6):1477–80.

Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110982.

Kennon-McGill S, McGill MR. Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *J Clin Transl Res*. 2017;3(3):297-310.

Khan SS. The Central Role of PAI-1 in COVID-19: Thrombosis and beyond. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65(3):238-240.

Khomich OA , Kochetkov SN , Bartosch B , Ivanov AV . Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*. 2018 Jul 26;10(8).

Knight TR, Kurtz A, Bajt ML, Hinson JA and Jaeschke H (2001) Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen toxicity: role of mitochondrial oxidant stress. *Toxicol Sci* 62:212-220.

Knight TR, Ho YS, Farhood A, Jaeschke H. Peroxynitrite is a critical mediator of acetaminophen hepatotoxicity in murine livers: protection by glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Nov;303(2):468-75.

Kragholm K, Torp-Pedersen C, Fosbol E. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e465-e466.

Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med*. 2003 Feb;253(2):240-3.

Lang CA, Naryshkin S, Schneider DL, Mills B.J., Lindeman R.D. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J. Lab. Clin. Med*. 1992;120:720–725.

Lee SS, Buters JT, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem*. 1996 May 17;271(20):12063-7.

Lee JS, Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. *Nat Rev Immunol* 2020 ; 20 : 585-6.

Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1324-1331.

Li HY, Tang ZM, Wang Z, Lv JM, Liu XL, Liang YL, Cheng B, Gao N, Ji SR, Wu Y. C-reactive protein protects against acetaminophen-induced liver injury by preventing complement overactivation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022;13:289–307.

Liukas A et al. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patient. *Clin Pharmacokinetics* 2011; 50: 121–9

Loguercio C, Taranto D, Vitale LM, Beneduce F, Del Vecchio Blanco C. Effect of liver cirrhosis and age on the glutathione concentration in the plasma, erythrocytes, and gastric mucosa of man. *Free Radic. Biol. Med*. 1996;20:483–488.

Maciolek JA, Pasternak JA, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr Opin Immunol*. 2014 Apr;27:60-74.

Mackman N. Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:2273–2281

Manjani L, Desai N, Kohli A, Arya R, Woods C, Desale S. Effects of acetaminophen on outcomes in patients hospitalized with COVID-10. Presented at: CHEST 2021; October 17-20, 2021; Orlando, FL/Virtual. Abstract A1072.

Mata M, Sarrion I, Armengot M, Carda C, Martinez I, Melero JA, Cortijo J. Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. PLoS One. 2012;7(10):e48037

Matsubara LS, Machado PE. Age-related changes of glutathione content, glutathione reductase and glutathione peroxidase activity of human erythrocytes. Braz. J. Med. Biol. Res. 1991;24:449-454.

McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Practical strategies for targeting NF-kappaB and NADPH oxidase may improve survival during lethal influenza epidemics. Med Hypotheses. 2010 Jan;74(1):18-20.

MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, Graham C, Dear JW, Webb DJ; PATH-BP (Paracetamol in Hypertension-Blood Pressure) Investigators*. Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. Circulation. 2022 Feb 8;145(6):416-423.

McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Britton JR, Cassano PA. The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. Am J Respir Crit Care Med. 2005 May 1;171(9):966-71.

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines. Commission on Human Medicines advice on ibuprofen and coronavirus (covid-19). 14 April 2020. www.gov.uk/government/news/commission-on-human-medicines-advice-on-ibuprofen-and-coronavirus-covid-19.

Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, Ferreira GA, Souza VA, Valadares LDA, Vieira RMRA, Pileggi GS, Trevisani VFM. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Jun 29;16(6):e0253894.

Michaut A, Moreau C, Robin MA, et al. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 2014;34(7):e171-9.

Moling O et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. Clin Ther 2006; 28: 755-60.

Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Drug Saf. 2021 Sep;44(9):929-938

Nassini R, Materazzi S, André E, Sartiani L, Aldini G, Trevisani M et al.

Acetaminophen, via its reactive metabolite Nacetyl-p-benzo-quinoneimine and transient receptor potential ankyrin-1 stimulation, causes neurogenic inflammation in the airways and other tissues in rodents. *FASEB J.* 2010; 24: 4904-4916

Nencioni L, Iuvara A, Aquilano K, Ciriolo MR, Cozzolino F, Rotilio G, Garaci E, Palamara AT. Influenza A virus replication is dependent on an antioxidant pathway that involves GSH and Bcl-2. *FASEB J.* 2003;17:758–760.

Ntyonga-Pono MP. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment? *Pan Afr Med J.* 2020 Apr 29;35(Suppl 2):12.

Pandolfi S, Simonetti V, Ricevuti G, Chirumbolo S. Paracetamol in the home treatment of early COVID-19 symptoms: A possible foe rather than a friend for elderly patients? *J Med Virol.* 2021 Oct;93(10):5704-5706

Parsanathan R, Jain SK. Glutathione deficiency induces epigenetic alterations of vitamin D metabolism genes in the livers of high-fat diet-fed obese mice. *Sci. Rep.* 2019;9.

Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect Dis.* 2020 Jul 10;6(7):1558-1562.

Powis S, Leng G, Raine J. Ibuprofen and coronavirus (covid-19). 14 April 2020. www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment_id=103524.

Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol.* 2021 Jun;40(6):713-719

Prow NA, Tang B, Gardner J, Le TT, Taylor A, Poo YS, Nakayama E, Hirata TDC, Nakaya HI, Slonchak A, Mukhopadhyay P, Mahalingam S, Schroder WA, Klimstra W, Suhrbier A. Lower temperatures reduce type I interferon activity and promote alphaviral arthritis. *PLoS Pathog.* 2017 Dec 27;13(12):e1006788.

Radonovich MF, George JW, Pohl LR: Expression profiling of acetaminophen liver toxicity in mice using microarray technology [Erratum in *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:536]. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 282:321–328

Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2019 May;39(2):221-234

Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1259.e5-1259.e7

Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):552-9.

Romanov BK. Paracetamol safety in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):4-7.

Rovai ES, Alves T, Holzhausen M. Protease-activated receptor 1 as a potential therapeutic target for COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Mar;246(6):688-694.

Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2020 Jul 29;16(7):e1008737.

Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, Kurtz JC, Sternberg P, Reed RL, Jones DP. Glutathione in human plasma: Decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radic. Biol. Med*. 1998;24:699-704.

Sandoval J, Orlicky DJ, Allawzi A, Butler B, Ju C, Phan CT, Toston R, De Dios R, Nguyen L, McKenna S, Nozik-Grayck E, Wright CJ. Toxic Acetaminophen Exposure Induces Distal Lung ER Stress, Proinflammatory Signaling, and Emphysematous Changes in the Adult Murine Lung. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 28;2019:7595126.

Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci* 2011, 68:785- 801

Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*. 2005;54(5):686-690.

Schultz ST, Gould GG. Acetaminophen Use for Fever in Children Associated with Autism Spectrum Disorder. *Autism Open Access*. 2016 Apr;6(2):170.

Schultz S, Gould GG, Antonucci N, Brigida AL, Siniscalco D. Endocannabinoid System Dysregulation from Acetaminophen Use May Lead to Autism Spectrum Disorder: Could Cannabinoid Treatment Be Efficacious? *Molecules*. 2021 Mar 25;26(7):1845.

Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):847-853.

Sekhar RV, McKay SV, Patel SG, et al. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care*. 2011;34(1):162-167.
10.2337/dc10-1006

Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE,

Jahoor F. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:847–853.

Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-induced glutathione consumption: is there a link with severe COVID-19 illness? *Front Pharmacol.* 2020;11:579944.

Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):624.

Singhal R, Ganey PE, Roth RA. Complement activation in acetaminophen-induced liver injury in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341:377–385.

Skokan JD, Hewlett JS and Hoffman GC (1973) Thrombocytopenic purpura associated with ingestion of acetaminophen (Tylenol). *Cleve Clin Q* 40:89-91.

Spiegel M, Pichlmair A, Martinez-Sobrido L, Cros J, Garcia-Sastre A, Haller O, et al. Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol.* 2005; 79(4):2079–86.

Sriram K, Insel PA. Proteinase-activated receptor 1: A target for repurposing in the treatment of COVID-19? *Br J Pharmacol.* 2020 Nov;177(21):4971-4974.

Steventon GB, Mitchell SC, Waring RH. Human metabolism of paracetamol (acetaminophen) at different dose levels. *Drug Metabol Drug Interact.* 1996;13(2):111-7.

Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122:1789–1796.

Suh JH, Wang H, Liu R-M., Liu J, Hagen TM. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: Evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2004;423:126–135.

Sullivan BP, Kassel KM, Jone A, Flick MJ, Luyendyk JP. Fibrin(ogen)-independent role of plasminogen activators in acetaminophen-induced liver injury. *Am J Pathol.* 2012 Jun;180(6):2321-9.

Suter F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. A recurrent question from a primary care physician: how should I treat my COVID-19 patients at home? An update. *Clin Med Invest* 2020;5:1–9.

Suter F, Consolaro E, Pedroni S, Moroni C, Pastò E, Paganini MV, Pravettoni G, Cantarelli U, Rubis N, Perico N, Perna A, Peracchi T, Ruggenti P, Remuzzi G. A simple, home-therapy algorithm to prevent hospitalisation for

COVID-19 patients: A retrospective observational matched-cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021 Jul;37:100941.

Thornalley PJ, McLellan AC, Lo TWC, Benn J, Sönksen PH. Negative Association between Erythrocyte Reduced Glutathione Concentration and Diabetic Complications. *Clin. Sci*. 1996;91:575–582.

Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020;369:m1555.

Turtle EJ, Dear JW, Webb DJ. A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(6):1396-1405. doi:10.1111/bcp.12032

Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2021 Jan;41(1):11-22.

Uzonyi B, Lotzer K, Jahn S, Kramer C, Hildner M, Bretschneider E, et al. Cysteinyl leukotriene 2 receptor and protease-activated receptor 1 activate strongly correlated early genes in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6326-6331.

Uzun H, Konukoglu D, Gelisgen R, Zengin K, Taskin M. Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes. Surg*. 2007;17:1367–1373.

Verd S, Verd M. Commentary: paracetamol-induced glutathione consumption: is there a link with severe COVID-19 illness? *Front Pharmacol*. 2020;11:625295.

Wang K, Hoshino Y, Dowdell K, Bosch-Marce M, Myers TG, Sarmiento M, Pesnicak, Krause PR, Cohen JI. Glutamine supplementation suppresses herpes simplex virus reactivation. *J Clin Invest*. 2017 Jun 30;127(7):2626-2630.

What dose of paracetamol for older people? *Drug Ther Bull*. 2018 Jun;56(6):69-72.

WHO. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> . Accessed 1 Mar 2021.

Williams AM, Langley PG, Osei-Hwediah J, Wendon JA and Hughes RD (2003) Hyaluronic acid and endothelial damage due to paracetamol-induced hepatotoxicity. *Liver Int* 23:110-115.

Willsher K, Anti-inflammatories may aggravate Covid-19, France advises, The

Guardian (2020).

<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/14/anti-inflammatory-drugs-may-aggravate-coronavirus-infection>

Wright CJ. Acetaminophen and the Developing Lung: Could There Be Lifelong Consequences? *J Pediatr*. 2021 Aug;235:264-276.e1.

Yoshida K, Hirokawa J, Tagami S, Kawakami Y, Urata Y, Kondo T. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: Regulation of glutathione synthesis and efflux. *Diabetologia*. 1995;38:201–210.

Zamora-Mendoza R, Rosas-Vargas H, Ramos-Cervantes MT, Garcia-Zuniga P, Perez-Lorenzana H, Mendoza-Lorenzo P, Perez-Ortiz A.C, Estrada-Mena FJ, Miliar-Garcia A, Lara-Padilla E, et al. Dysregulation of mitochondrial function and biogenesis modulators in adipose tissue of obese children. *Int. J. Obes*. 2018;42:618–624.

Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11:1580.