

COMMENT JE TRAITE... une intoxication au paracétamol

X. BERTRAND (1), E. BRASSEUR (1), A. GHUYSEN (2), V. D'ORIO (3)

RÉSUMÉ : L'intoxication médicamenteuse est une cause fréquente de consultation aux Urgences. Parmi les différentes substances incriminées, le paracétamol est souvent impliqué et présente une toxicité importante. Nous décrivons brièvement l'épidémiologie et la physiopathologie. Nous explicitons ensuite les éléments diagnostiques, les seuils de toxicité, les indications de traitement et les différents schémas thérapeutiques disponibles.

MOTS-CLÉS : Paracétamol - Acétaminophène - Intoxication - N-acétylcystéine

HOW I TREAT ... PARACETAMOL POISONING

SUMMARY : Drug self-poisoning is a common cause of admission in ED. Among various incriminated substances, paracetamol is often implicated and presents a severe toxicity. We briefly describe the epidemiology and physiopathology of paracetamol self-poisoning. We then clarify the diagnostic elements, thresholds of toxicity, indications for treatment and different available therapeutic guidelines.

KEYWORDS : Paracetamol - Acetaminophen - Intoxication - N-acetylcysteine

INTRODUCTION

Le paracétamol ou N-acétyl-p-aminophénol (acétaminophène) est un antalgique et antipyrétique largement utilisé tant en prescription qu'en automédication. Il n'est donc pas étonnant qu'il soit à l'origine de nombreuses intoxications volontaires. Ces intoxications représentent près de 10 % des surdosages médicamenteux admis dans les hôpitaux (une étude allemande a recensé 4.021 intoxications au paracétamol entre 1995 et 2002 représentant 10,5% des intoxications médicamenteuses (1)).

L'acétaminophène administré *per os* atteint son pic plasmatique en 45 minutes, sa demi-vie plasmatique est quant à elle de 2 à 4 heures.

La voie d'élimination principale de l'acétaminophène est rénale (90%), soit après sulfo- ou glucuroconjugaison hépatique (90%), soit sous forme inchangée. Les 10% restants sont métabolisés par les fractions CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4 du cytochrome P450 résultant en la formation de N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) (2).

Le NAPQI, métabolite hautement toxique, est, dans des conditions normales d'utilisation, rapidement métabolisé par le système glutathion en un complexe, lequel est ensuite converti en dérivés cystéines et mercaptates atoxiques.

La toxicité de l'acétaminophène survient lorsque le système glutathion est dépassé par la quantité de NAPQI à détoxifier. Ce dernier se fixe alors au niveau des hépatocytes déterminant la mort cellulaire et l'insuffisance hépatique.

Une insuffisance rénale peut également être observée dans ce contexte. Elle résultera alors essentiellement d'une nécrose tubulaire proximale causée par une production locale de NAPQI par les P450 rénaux. Un syndrome hépatorénal ou une déplétion volémique peuvent également être impliqués.

Les autres atteintes organiques observées sont rares et non spécifiques.

La morbidité et la mortalité de ce type d'intoxication sont importantes : 25% des patients intoxiqués développeront une toxicité hépatique dont la moitié entreront en insuffisance hépatique. Le nombre de décès par an relevé au Royaume-Uni (3) est de 150 à 200.

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Le diagnostic de l'intoxication au paracétamol se fait par l'anamnèse ou l'hétéro-anamnèse et est confirmé par un dosage spécifique au niveau de la biologie clinique.

Il convient de distinguer deux situations : d'une part la prise aiguë correspondant à la prise de la totalité de la dose sur une période inférieure ou égale à 4 heures, et, d'autre part, la prise chronique.

DÉTERMINATION DU RISQUE TOXIQUE EN CAS D'INTOXICATION AIGUË AU PARACÉTAMOL

Les patients à risque de présenter une toxicité en relation avec une ingestion d'acétaminophène se répartissent en trois groupes :

NOTION DE PRISE DE PARACÉTAMOL

• dose supérieure à 7,5 grammes pour les adultes (4);

(1) Chef de clinique adjoint, Service des Urgences, CHU ND des Bruyères, Liège.

(2) Chef de clinique, Service des Urgences, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Service des Urgences, CHU Sart Tilman, Liège.

- dose supérieure à 150 mg/kg pour les enfants (4);
- dose inconnue;
- anamnèse peu fiable.

PAS DE NOTION DE PRISE DE PARACÉTAMOL, MAIS UNE AUTRE PRISE MÉDICAMENTEUSE EST SUSPECTÉE AVEC :

- altération de l'état de conscience,
- prise d'opiacés patente,
- anamnèse peu fiable.

SIGNES ET SYMPTÔMES DE TOXICITÉ HÉPATIQUE

Ces patients devront bénéficier d'un bilan biologique comprenant au minimum un dosage des électrolytes, du glucose, de l'urée, de la créatinine, des transaminases ainsi qu'un dosage de la paracétamolémie à 4 heures (délai à partir duquel les taux sériques deviennent interprétables (4)) ou dès que possible si ce temps est dépassé.

Sur base de ce bilan, les cas suivants devront bénéficier d'un traitement (9) :

1. patients dont la paracétamolémie est supérieure à la ligne de traitement du nomogramme de Prescott (5) (*vide infra*);
2. patients présentant des transaminases accrues;
3. patients dont la paracétamolémie est supérieure à 10 mg/l et pour lesquels l'heure de prise est inconnue.

Le nomogramme de Prescott (Fig. 1) est un outil de screening adapté du nomogramme de Rumack-Matthew (5) développé sur base de l'observation d'une population de patients intoxiqués au paracétamol au sein de laquelle on peut déterminer quel groupe de patient va ou non développer une cytolyse hépatique et ce, à partir de la paracétamolémie par rapport au temps d'ingestion. Il convient de traiter les patients dont la paracétamolémie est située au-dessus de la ligne de traitement (ligne noire continue). La ligne de traitement initiale est située plus haut avec un début à 200 mg/l (ligne pointillée rouge) mais elle a été abaissée arbitrairement de 25% afin d'en augmenter la sensibilité. Il n'existe pas de cas décrit de mise en échec du nomogramme (6) et ce, même chez les patients présentant une déplétion des stocks de glutathion ou une induction des P450 (alcooliques, dénutris, drogues inductrices,...)

Le cas des patients pris en charge tardivement nécessite une attention particulière. En effet, le dosage de la paracétamolémie est peu fiable à 15 heures post-ingestion.

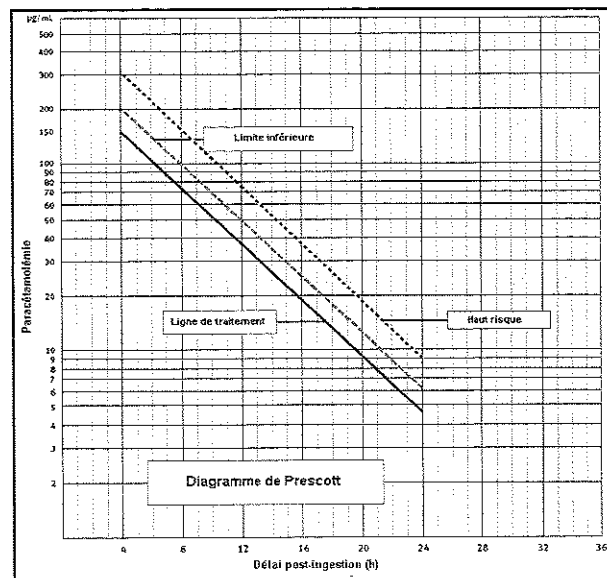


Figure 1. Nomogramme décisionnel pour le traitement par N-acétylcystéine. La ligne continue fixe la limite inférieure d'indication thérapeutique. La ligne discontinue indique la limite toxique et la ligne en pointillé les patients à haut risque.

Chez ces patients, le traitement sera débuté immédiatement (7) et poursuivi jusqu'à son terme en cas de :

1. signes et symptômes d'atteinte hépatique;
2. notion anamnétique de prise toxique;
3. présence d'une quelconque anomalie au niveau du bilan biologique déjà détaillé.

Il a été démontré que l'antidote disponible dans cette intoxication, à savoir, la N-acétylcystéine, reste pleinement efficace s'il est administré dans les huit heures suivant la prise (8).

Il n'est donc pas nécessaire de débuter le traitement avant réception et interprétation des résultats de laboratoire.

Cette règle comporte trois exceptions :

1. pas de disponibilité de dosage avant 8 heures;
2. intoxication de plus de 8 heures;
3. pas de repère temporel disponible.

DÉTERMINATION DU RISQUE TOXIQUE EN CAS DE PRISE CHRONIQUE DE PARACÉTAMOL

Les patients à risque de présenter une toxicité en relation avec une ingestion chronique d'acétaminophène sont les suivants (9) :

1. signes et symptômes de toxicité hépatique;
2. enfant fébrile ayant reçu plus de 75mg/kg sur une période de 24 heures;
3. patient dénutri, alcoolique ou bénéficiant d'un traitement inducteur des P450 ayant reçu une dose supérieure à 4 grammes sur une période de 24 heures;

4. adulte ayant reçu une dose supérieure à 7.5 grammes ou enfant ayant reçu une dose supérieure à 150 mg par kg sur 24 heures.

Ces patients bénéficieront d'un bilan biologique identique à celui réalisé en cas de prise aiguë.

Le dosage de la paracétamolémie se fera immédiatement s'il existe des signes d'atteinte hépatique ou si la dernière prise connue remonte à plus de 4 heures. Dans les autres cas, elle se fera à H-4 ou dès que possible.

Sur base de ce bilan, les patients suivants seront classés à haut risque et devront être traités si (9) :

1. paracétamolémie supérieure à la ligne de traitement (par rapport à la dernière prise connue);
2. transaminases accrues à plus de deux fois la normale et patient présentant des signes d'atteinte hépatique;
3. paracétamolémie supérieure à 10 mg/l avec des transaminases accrues;
4. paracétamolémie supérieure à celle attendue en fonction de la prise avouée.

Les patients classés à bas risque pourront regagner leur domicile moyennant la mise en place d'un suivi par leur médecin traitant. Ils auront pour consigne de se représenter en cas d'apparition de symptômes compatibles avec une atteinte hépatique (sensibilité de l'hypochondre droit, nausées, vomissements, ictère, ...). Il s'agit des patients suivants :

1. patients asymptomatiques avec paracétamolémie inférieure à 10 mg/l et transaminases inférieures à deux fois la normale;
2. transaminases normales et paracétamolémie compatible avec la valeur attendue;
3. paracétamolémie négative et transaminases normales.

TRAITEMENT DES PATIENTS PRÉSENTANT UN RISQUE TOXIQUE ÉLEVÉ DANS LE CADRE D'UNE INTOXICATION AU PARACÉTAMOL

Comme dans toutes les intoxications par des substances absorbables sur charbon de bois, une décontamination digestive par l'administration de charbon de bois activé à la dose de 1g/kg est indiquée si le patient se présente dans les deux heures suivant l'ingestion du toxique (10).

Si la stratégie choisie est un traitement par N-acétylcystéine *per os*, il faudra veiller à respecter un intervalle de deux heures entre l'administration du charbon et du NAC, sous peine d'absorber l'antidote.

Le lavage gastrique, quant à lui, n'a pas d'indication dans ce contexte (11).

Comme nous l'avons déjà laissé entendre, nous disposons d'un antidote spécifique aux effets toxiques du paracétamol : la N-acétylcystéine (Lysomucil®). Le NAC limite la formation du NAPQI, augmente son élimination et, dans le décours d'une hépatite fulminante, prévient la survenue d'une défaillance multi-viscérale par le biais de mécanismes non spécifiques imparfaitement élucidés (12, 13). Il existe plusieurs schémas de traitement détaillés dans le tableau I.

Les anglo-saxons ne disposant pas de conditionnements IV utilisent essentiellement le schéma *per os* en 17 prises. Il n'est pas clairement établi qu'une voie d'administration soit supérieure à une autre. Le désavantage principal de la voie IV, hormis son coût supérieur, est la survenue de réactions allergiques dans 15% des cas. Cet effet secondaire peut être prévenu dans une certaine mesure en ralentissant l'administration de la dose de charge.

Il existe, de plus, des situations où le bénéfice de l'administration IV a clairement été établi :

1. l'hépatite fulminante;
2. l'intolérance digestive à la formulation *per os*;
3. la grossesse (14).

A contrario, une étude publiée par Smilklein et al. en 1988 met en évidence une supériorité du schéma en 17 prises *per os* chez les patients admis dans un délai de 16 et 24 heures suivant l'ingestion.

Toutefois, de telles données doivent être validées et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de preuves définitives établissant une supériorité d'un schéma par rapport à un autre (hormis dans les situations décrites ci-dessus).

TABLEAU I. SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES D'UNE INTOXICATION AU PARACÉTAMOL PAR N-ACÉTYLCYSTÉINE

Voie d'administration	Posologie	Dose totale	Durée du traitement
IV	1x 150 mg/kg en 15 minutes 1x 50 mg/kg en 4 heures 1x 100 mg/kg en 16 heures	300 mg/kg	20 h
IV	1x 140 mg/kg en 15 minutes 12x 70 mg/kg en 4 heures	980 mg/kg	48 h
PO	1x 140 mg/kg 17x 70 mg/kg toutes les 4 heures	1330 mg/kg	72 h

Une fois instauré, le traitement ne pourra être interrompu et le patient ne sera libéré qu'à deux conditions (9) :

1. métabolisation complète de l'acétaminophène (paracétamolémie négative);
2. certitude qu'il n'y a pas d'hépatotoxicité. Ce fait sera établi s'il n'y pas eu d'élévation significative des transaminases dans un délai de 36 heures.

Chez les patients ayant malheureusement évolué vers l'insuffisance hépatique, le traitement par Lysomucil® sera maintenu jusqu'à ce que l'INR soit redescendu en dessous de 2 et jusqu'à ce que l'encéphalopathie, si elle a été présente, ait disparu (15).

EVOLUTION

L'évolution est fort heureusement, dans la plus grande majorité des cas, favorable. Il importe toutefois de poursuivre la surveillance biologique de façon rigoureuse en cas de survenue d'intoxication symptomatique.

Une chute du taux de prothrombine inférieure à 40% impose la prise en charge par une équipe de transplantation vu le risque important d'évolution défavorable dans ce cas. La décision de transplantation dépend alors des critères adoptés par le Kings's College Hospital (Tableau II) (16).

L'administration de facteurs de la coagulation doit se limiter aux situations d'hémorragie afin de ne pas fausser le suivi.

CONCLUSION

Les intoxications au paracétamol sont fréquentes et en augmentation ces dernières années. Elles sont souvent sévères vu l'absence de limitation des conditionnements dans notre pays contrairement à d'autres nations européennes. Il importe d'en connaître la prise en charge compte tenu de l'importance d'administrer, à bon escient, le traitement antidotique afin de limiter l'évolution parfois dramatique de ce type d'intoxication.

TABLEAU II. CRITÈRES DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ADOPTÉS PAR LE KINGS'S COLLEGE HOSPITAL DANS LES SUITES D'UNE INSUFFISANCE HÉPATIQUE SECONDAIRE À UNE INTOXICATION AU PARACÉTAMOL

pH < 7,3 (24 heures ou plus après l'ingestion du paracétamol)

- * temps de prothrombine > à 100 secondes, ou
- * créatininémie > 300 µmol/l, ou
- * encéphalopathie de stade III ou IV

BIBLIOGRAPHIE

1. Von Mach MA, Lauterbach M, Kaes J, et al.— Deliberate self-poisoning with paracetamol (acetaminophen): an analysis from 1995 to 2002. *Dtsch Med Wochenschr*, 2003, **128**, 15-19.
2. Toxicologie clinique, 5ème édition Bismuth Chantal. 2000 Flammarion.
3. Greene SL, Dargan PI, Jones AL, et al.— Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J*, 2005, **81**, 204-216.
4. Prescott LF.— Paracetamol overdosage : Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*, 1983, **25**, 290-314.
5. Rumack BH, Matthew H.— Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*, 1975, **55**, 871-876.
6. Smilkstein MJ, Douglas DR, Daya MR.— Acetaminophen poisoning and liver function. *N Eng J Med*, 1994, **330**, 1310-1311.
7. Wallace CL, Dargan PI, Jones AL.— Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J*, 2002, **19**, 202-205.
8. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al.— Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976-1985). *N Eng J Med*, 1988, **319**, 1557-1562.
9. Gold F.— Toxicologic Emergency Mac Grew Hill Medical Publishing Division. 2002, 480-501.
10. Epuration digestive lors de intoxications aiguës, X^{ème} Conférence de consensus en réanimation, Nîmes, 27 nov. 1992. www.srlf.org/conferences/conf10.html
11. Vab J.A.— Position statement: gastric lavage. American academy of clinical toxicology, European association of poison centres. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1997, **35**, 711-719.
12. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al.— Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure : a prospective controlled trial. *Br Med J*, 1991, **303**, 1026-1029.
13. Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al.— Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*, 1990, **335**, 1572-1573.
14. Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et al.— Placental transfert of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1997, **35**, 447-451.
15. Makin AJ, Wendon J, Williams R.— A 7-year experience of severe acetaminophen induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*, 1995, **109**, 1907-1916.
16. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al.— Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989, **97**, 439-445.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. D'Orio, Chef de Service, Service des Urgences, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.